



VIA MEDICA

www.gastroenterologia.viamedica.pl

Michał Lipiński¹, Grażyna Rydzewska^{1,2}¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

Zapobieganie ostremu zapaleniu trzustki w czasie cholangiopankreatografii wstecznej — czy już wszystko jasne?

Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis — is everything clear?

STRESZCZENIE

Ostre zapalenie trzustki jest najczęstszym powikłaniem cholangiopankreatografii wstecznej występującym u 2–15% wszystkich pacjentów poddawanych tej procedurze. W artykule omówiono postępowanie farmakologiczne, techniki związane z cholangiopankreatografią wsteczną stosowane w celu zredukowania ryzyka jatrogennego ostrego zapalenia trzustki oraz czynniki ryzyka związane z tym powikłaniem.

Mechanizmy prowadzące do uszkodzeń tkanek w ostrym zapaleniu trzustki po cholangiopankreatografii wstecznej stanowią kolejne etapy ewolucji procesu zapalnego i mogą potencjalnie stać się celem terapii prewencyjnej. Chociaż stosowanie w badaniach

klinicznych wielu cząsteczek wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka ostrego zapalenia trzustki po cholangiopankreatografii wstecznej tylko niektóre z nich mają udowodnione działanie w dużych, randomizowanych badaniach. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych podawanych doodbytniczo należy do potwierdzonych metod prewencji ostrego zapalenia trzustki po cholangiopankreatografii wstecznej. W artykule podjęto próbę określenia i oceny znanych metod stosowanych w celu redukcji ryzyka jatrogennego ostrego zapalenia trzustki.

Gastroenterologia Kliniczna 2017, tom 9, nr 2, 33–39

Słowa kluczowe: cholangiopankreatografia wsteczna, OZT po ECPW, sfinkterotomia

ABSTRACT

Acute pancreatitis remains the most frequent complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. It is reported to occur in 2–15% of unselected patients. This review summarizes the data on medications and ERCP techniques developed to prevent post-ERCP pancreatitis. The purpose of this article is also to review the evidence risk factors for post-ERCP pancreatitis.

The pathways of injury in post-ERCP pancreatitis finally lead to the universal endpoint of inflammation, and these unique stage can be targeted for preventive therapies. Although many agents have shown positive results in

the field of prevention of post-ERCP pancreatitis, few have proved to be reliably effective clinically obtained as a result of larger randomized trials.

Administration of rectal non-steroidal anti-inflammatory agents is the confirmed pharmacological method for prevention of post-ERCP pancreatitis.

This paper will attempt to specify and discuss different methods of preventing post-ERCP pancreatitis.

Gastroenterologia Kliniczna 2017, tom 9, nr 2, 33–39

Key words: edoscopic retrograde cholangiopancreatography, post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, sphincterotomy

Adres do korespondencji:

dr n. med. Michał Lipiński
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit, CSK MSWiA
ul. Wołoska 137
02–507 Warszawa
tel.: 22 508 12 40
faks: 22 508 10 44
e-mail: michal7lipinski@yahoo.com

WSTĘP

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest najczęstszym powikłaniem cholangiopancreatografii wstecznej (ECPW, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) występującym u 2–15% wszystkich pacjentów poddawanych tej procedurze. Częstość tego powikłania jest jeszcze wyższa w grupie wysokiego ryzyka i może sięgać nawet 40% [1, 2]. Ostre zapalenie trzustki po ECPW (PEP, *post-ERCP pancreatitis*) jako powikłanie wydłuża czas hospitalizacji, zwiększa konieczność wykonywania dodatkowych procedur medycznych, nieznacznie zwiększa śmiertelność, a także, co nie jest bez znaczenia, podwyższa koszty leczenia [3, 4]. Dlatego profilaktyka PEP ważna jest nie tylko w aspekcie poprawy rokowań pacjenta, ale także środków finansowych przeznaczonych na opiekę zdrowotną.

Z przeprowadzonych badań wynika, że PEP ma zazwyczaj przebieg łagodny lub średniociężki [5], jednak zdarzają się przypadki o ciężkim przebiegu zakończone zgonem [6].

Rozważając problem PEP powinniśmy mieć na uwadze istnienie dwóch klasyfikacji dotyczących OZT — pierwsza z nich to zmodyfikowana klasyfikacja z Atlanty [7], której zastosowanie nie ogranicza etiologia OZT, drugi to konsensus z 1991 roku [8], który

odnosi się tylko do PEP. W konsensusie tym Cotton i wsp. [8] zdefiniowali PEP jako ostry ból brzucha (typu trzustkowego), będący wskazaniem do hospitalizacji lub powodem jej przedłużenia, któremu towarzyszy przynajmniej trzykrotny wzrost aktywności amylazy występujący 24 godziny po wykonaniu ECPW. Kryteria różnicujące różne postacie OZT uproszczono i porównano w tabeli 1. W tym miejscu trzeba wyraźnie odróżnić PEP od bezobjawowej hiperamylazemi obserwowanej w ponad 75% przypadków po ECPW [1]. W opisywanej sytuacji aktywność amylazy zazwyczaj nie przekracza $3 \times N$, a oznaczenia często dotyczą okresu do 24 godzin od ECPW — zatem sytuacje te nie spełniają kryteriów rozpoznania PEP. Podwyższona aktywność amylazy i lipazy przed upływem 24 godzin od wykonania ECPW może być postrzegane jedynie jako symptom o znaczeniu rokowniczym wystąpienia samego PEP w późniejszej obserwacji [5].

Warte uwagi są również czynniki ryzyka wystąpienia PEP. Dzielą się one na te, które zależą od pacjenta, oraz te, które są uwarunkowane sposobem wykonania samej procedury. Najważniejsze czynniki ryzyka PEP ujęte zostały w tabeli 2.

W analizie mechanizmów prowadzących do PEP bierze się pod uwagę:

— czynniki mechaniczne — uszkodzenie w wyniku cewnikowania, uszkodzenie

Tabela 1. Kryteria i postacie ostrego zapalenia trzustki (OZT)

	Łagodne OZT	Średniociężkie OZT	Ciężkie OZT
Cotton i wsp. [8]	a) kliniczne cechy OZT + b) aktywność amylazy powyżej $3 \times N$ i dłużej niż 24 godzin od ECPW + c) wymaga hospitalizacji lub wydłużenia hospitalizacji o 2–3 dni	Hospitalizacja 4–10 dni	Hospitalizacja powyżej 10 dni LUB Powikłania miejscowe/ /infekcja LUB Wymagany zabieg drenażu przezskórny/chirurgiczny
Zmodyfikowana Klasyfikacja z Atlanty [7]	2 z 3 poniżej wymienionych: 1) typowy ból 2) wzrost aktywności enzymów trzustkowych powyżej $3 \times N$ 3) charakterystyczny obraz w badaniach obrazowych	Niewydolność narządu < 48 godzin LUB Powikłania miejscowe	Niewydolność narządowa > 48 godzin

Tabela 2. Czynniki ryzyka ostrego zapalenia trzustki po cholangiopankreatografii wstecznej

Zależne od pacjenta	Zależne od procedury
Dysfunkcja zwieracza Oddiego	Trudna kaniulacja
Wcześniej przebyte PEP	Precut
Prawidłowe stężenie bilirubiny Wąskie drogi żółciowe	SE trzustkowa
Młodszy wiek	Ampullektomia
Płeć żeńska	Powtarzana lub agresywna pankreatografia
Wywiad nawracających ostrych zapaleń trzustki	Poszerzanie balonem brodawki Vatera i dróg żółciowych
	Doświadczenie endoskopisty

przez złogi; trudna kaniulacja i podanie kontrastu do przewodu Wirsunga;

- czynniki termiczne,
- czynniki chemiczne,
- uszkodzenia hydrostatyczne,
- czynniki mikrobiologiczne.

Niezależnie od rodzaju mechanizmu bądź mechanizmów, które w danym przypadku zaistnieją, prowadzą one do kaskady zdarzeń, które powodują przedwczesną aktywację enzymów proteolitycznych stanowiącą patofizjologiczne uwarunkowanie OZT.

Kiedy spełnione są kryteria rozpoznania PEP, niezmiernie ważnym aspektem klinicznym jest wczesne prognozowanie przebiegu choroby. Za wczesne prognozowanie uznaje się przewidywanie jej przebiegu w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoznania. Wyniki badań opublikowanych w ostatnich latach udowodniły przydatność w tym zakresie pojedynczych parametrów laboratoryjnych [9–11] oraz skal prognostycznych [12]. Prognozowanie przebiegu OZT może ukierunkować postępowanie medyczne i przyczynić się do poprawy rokowania.

PREWENCJA FARMAKOLOGICZNA

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stanowią potencjalny inhibitor licznych szlaków prozapalnych z uwzględnieniem prosta-

glandyn i fosfolipazy A2. Hamujący wpływ NLPZ na wymienione czynniki biorące udział w kaskadzie związanej z procesem zapalnym w OZT może tłumaczyć ich prewencyjne zastosowanie. W 2003 roku Murray i wsp. [13] opisał jako pierwszy możliwość zastosowania diklofenaku w postaci doodbytnicznej w celu zredukowania ryzyka PEP. Obserwacje dotyczące profilaktycznego działania diklofenaku w odniesieniu do PEP zostały potwierdzone w przeprowadzonych wielu kolejnych badaniach [14–16]. Elmuzer i wsp. [4] w opublikowanej w 2012 roku pracy udowodnili, że zastosowanie indometacyny wiąże się z podobnym efektem zapobiegawczym PEP i to przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Ciekawe wydają się doniesienia dowodzące, że droga podania NLPZ ma kluczowe znaczenie w uzyskaniu odpowiedniego efektu profilaktycznego i w tym aspekcie formy doodbytnicznej NLPZ wykazują przewagę [14]. W przeprowadzonych badaniach Leerhøy [17] udowodnił, że duża masa ciała pacjenta była związana ze zmniejszeniem skuteczności 100 mg diklofenaku w profilaktyce PEP. Jednocześnie trzeba zaznaczyć, że pojawiają się doniesienia świadczące o przewadze podawania indometacyny przed a nie po zabiegu [18], aczkolwiek zalecenia europejskie mówią o możliwości stosowania profilaktyki w postaci NLPZ tuż przed lub po wykonanej procedurze ECPW [5].

W 2016 roku opublikowano wyniki badań przeprowadzonych przez Levenick i wsp. [19], w których nie udowodniono skuteczności indometacyny w profilaktyce OZT po ECPW. Nie zmienia to jednak ogólnego poglądu na udowodnioną skuteczność NLPZ w profilaktyce PEP.

Podsumowując rolę NLPZ w profilaktyce PEP, warto zauważyć, że w przeprowadzonej metaanalizie [20] nie wykazano różnic w skuteczności pomiędzy indometacyną i diklofenakiem, co również dotyczyło czasu podania tych leków (przed v. po ECPW).

Nitraty

Wielkie nadzieje wiązano z zastosowaniem nitratów (GTN) w profilaktyce PEP. Wskazywał na to mechanizm działania tego leku, który pozwalał twierdzić, że jego użycie będzie skutkowało relaksacją zwieracza trzustkowego i żółciowego, co w konsekwencji zmniejszy napięcie w zwieraczu Oddiego [21]. Taki efekt mógłby nie tylko zmniejszać ryzyko PEP, ale także ułatwiać kaniulację dróg żółciowych w czasie ECPW. Wyniki pierwszych badań były bardzo obiecujące, jednak obserwowano różnicę w skuteczności GTN w zależności od drogi podania leku. Przeszkórne preparaty GTN okazały się mniej skuteczne w porównaniu z formami podjęzykowymi [22]. Zastosowanie GTN nie miało również wpływu na poprawę warunków kaniulacji [23]. Pomimo istniejących wielu różnych badań i metaanaliz [24, 25], z których niektóre zdają się potwierdzać profilaktyczną rolę podawanych podjęzykowo GTN, aktualne wytyczne nie rekomendują ich rutynowego stosowania [5].

Somatostatyna i oktreotyd

Somatostatyna poprzez swoje działanie hamujące wydzielanie trzustkowe i wpływ na funkcję zwieracza Oddiego może potencjalnie stanowić preparat zmniejszający ryzyko PEP. Niewątpliwie wadą tego preparatu jest krótki okres półtrwania, który stanowi konieczność podawania go w ciągłym wlewie dożylnym. Dlatego w klinice zastosowanie

znalazł także analog somatostatyny – oktreotyd. Z uwagi na brak wystarczających badań potwierdzających profilaktyczne działanie somatostatyny i oktreotydu [26, 27] ich stosowanie nie jest rekomendowane.

Preparaty magnezu

Ciekawych wniosków dostarczyły badania przeprowadzone przez Fluhr i wsp. [28], w których udowodniono zmieszenie ryzyka wystąpienia PEP w grupie pacjentów u których zastosowano 4930 mg siarczanu magnezu *i.v.* 30 min przed i 6 godzin po ECPW. Autorzy tłumaczą obserwowane zjawisko antagonistycznym działaniem magnezu w sygnale wapniowym. W efekcie może to osłabić wewnątrzkomórkową aktywację enzymów proteolitycznych w trzustce.

Adekwatne nawodnienie dożylne

Niezmiernie ważną rolę przypisuje się właściwemu nawodnieniu w okresie okołozabiegowym. Świadomość, że tego typu zabiegi są często wykonywane w godzinach popołudniowych, nieoptymalna organizacja pracy w ośrodku wykonującym, a także większe zapotrzebowanie na płyny, wynikające z objawów choroby podstawowej, na przykład gorączka w przebiegu zapalenia dróg żółciowych, sprawiają, że u pacjentów poddawanych ECPW często stwierdza się hipowolemię. W publikacji Smeets i wsp. [29] podkreśla się fakt, że adekwatne nawodnienie pacjenta w okresie okołozabiegowym nie tylko może zmniejszyć ryzyko PEP, ale również może mieć korzystny wpływ na jego przebieg. Podkreśla się rolę mleczanu Ringera w prewencji PEP [30] stosowanego w agresywnym modelu nawodnienia pacjenta (3 ml/kg/godz. podczas ECPW, bolus 20 ml/kg po ECPW i 3 ml/kg/godz. przez 8 godzin po wykonanej procedurze). W celu pełnej oceny wpływu tego krystaloidu na szeroko rozumiany proces zapalnym trzustki trzeba poczekać na wynik wielośrodkowych badań randomizowanych [31].

Leki o niepotwierdzonej skuteczności w profilaktyce PEP

W ostatnich latach opublikowano wiele prac naukowych, których wyniki nie udo-

wodniły profilaktycznego działania wielu preparatów w odniesieniu do PEP. Skuteczności nie potwierdzono w przypadku heparyn drobnocząsteczkowych [32], interleukiny 10, N-acetylocysteiny [33], allopurinolu [34] czy też pentoksyfiliny [5]. Pomimo istniejących różnych wyników badań [35] zastosowanie antybiotyków w celu zmniejszenia ryzyka PEP należy uznać również za mało skuteczne, a ich stosowanie wiąże się głównie z profilaktyką zapalenia dróg żółciowych po ECPW.

Terapie łączone

W rozwoju PEP wyróżniamy różne mechanizmy, wśród nich poza mechanicznymi istnieją i takie, które można analizować na płaszczyźnie komórkowej czy molekularnej. Dlatego coraz częściej zauważa się, że ograniczona skuteczność stosowanych w profilaktyce PEP preparatów wynika z faktu, że działają one na wybrane elementy składające się na ten złożony proces zapalny. Z tego powodu w ostatnich latach zauważalna jest tendencję do łączenia różnych metod prewencji PEP. Okazują się bowiem, że sposoby profilaktyki PEP mające ograniczoną skuteczność w monoterapii, w połączeniu z innym lekiem o innym mechanizmie działania wykazują znacznie większą efektywność. Przykładem takiej terapii jest równoczesne zastosowanie diklofenaku i somatostatyny [36]. Kolejnym przykładem dowodzącym skuteczności terapii łączonej jest zastosowanie doodbytniczo indometacyny z mleczanem Ringera *i.v.* [37].

Techniki związane ECPW

Dane z wcześniejszych opublikowanych metaanaliz mogły sugerować, że kaniulacja z użyciem prowadnicy (GWC) zmniejsza ryzyko PEP [38]. Jednak późniejsza analiza danych z bazy Cochrane wykazała, że konwencjonalna kaniulacja jest bezpieczniejsza w porównaniu do GWC w odniesieniu do PEP [39].

Metaanaliza przeprowadzona na dużej grupie pacjentów [40] wykazała, że protezowanie przewodu Wirsunga wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka PEP (NNT = 8) i hiperamylazemii w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Dodatkowo zastosowanie tej

procedury może się wiązać ze zmieszeniem ryzyka ciężkiego przebiegu choroby [41, 42]. Badania przeprowadzone przez Zolotarevsky i wsp. [43] miały na celu określenie, jaki rozmiar protezy (3F czy 5F) jest optymalny. Okazuje się, że oceniając pod kątem działania prewencyjnego obie protezy są porównywalne, jednak użycie 5F było prostsze i szybsze.

PODSUMOWANIE

Podsumowując tylko dwie metody profilaktyki PEP są aktualnie rekomendowane; stosowanie NLPZ okołozabiegowo oraz protezowanie przewodu Wirsunga. *The European Society of Gastrointestinal Endoscopy* rekomenduje rutynowe stosowanie doodbytniczo 100 mg diklofenaku lub indometacyny bezpośrednio przed lub niezwłocznie po ECPW u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań do NLPZ [5]. Niewątpliwie stosowanie innych, czasem nierekomendowanych w sposób bezpośredni procedur — na przykład odpowiedniego nawodnienia dożylnego pacjenta w okresie okołozabiegowym może się przyczynić do poprawy rokowania. Przy uwzględnieniu powyższych faktów najlepszą strategią w profilaktyce OZT po ECPW było i pozostaje unikanie zbędnych procedur.

Piśmiennictwo:

1. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59(7): 845–864, indexed in Pubmed: [15173799](#).
2. Committee ASoP S, Anderson MA, Fisher L, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2012; 75: 467–473, indexed in Pubmed: [8424230](#).
3. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015; 81(1): 143–149.e9, doi: [10.1016/j.gie.2014.06.045](#), indexed in Pubmed: [25088919](#).
4. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med.* 2012; 366(15): 1414–1422, doi: [10.1056/NEJMoa1111103](#), indexed in Pubmed: [22494121](#).
5. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of

- Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy*. 2014; 46(9): 799–815, doi: [10.1055/s-0034-1377875](https://doi.org/10.1055/s-0034-1377875), indexed in Pubmed: [25148137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148137/).
6. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(8): 1781–1788, doi: [10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x), indexed in Pubmed: [17509029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509029/).
 7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62(1): 102–111, doi: [10.1136/gutjnl-2012-302779](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779), indexed in Pubmed: [23100216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100216/).
 8. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991; 37(3): 383–393, indexed in Pubmed: [2070995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2070995/).
 9. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of disease severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015; 44(3): 448–452, doi: [10.1097/MPA.0000000000000282](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000282), indexed in Pubmed: [25426620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25426620/).
 10. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with acute pancreatitis (AP) - Progress in prediction of AP severity. *Pancreatol*. 2017; 17(1): 24–29, doi: [10.1016/j.pan.2016.11.005](https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.11.005), indexed in Pubmed: [27914940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27914940/).
 11. Lipiński M, Rydzewska G. Immature granulocytes predict severe acute pancreatitis independently of systemic inflammatory response syndrome. *Prz Gastroenterol*. 2017; 12(2): 140–144, doi: [10.5114/pg.2017.68116](https://doi.org/10.5114/pg.2017.68116), indexed in Pubmed: [28702104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28702104/).
 12. Cho YS, Kim HK, Jang EC, et al. Usefulness of the Bedside Index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013; 42(3): 483–487, doi: [10.1097/MPA.0b013e318267c879](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318267c879), indexed in Pubmed: [23429493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429493/).
 13. Murray B, Carter R, Imrie C, et al. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 2003; 124(7): 1786–1791, indexed in Pubmed: [12806612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12806612/).
 14. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc*. 2007; 66(6): 1126–1132, doi: [10.1016/j.gie.2007.04.012](https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.04.012), indexed in Pubmed: [18061712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061712/).
 15. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut*. 2008; 57(9): 1262–1267, doi: [10.1136/gut.2007.140756](https://doi.org/10.1136/gut.2007.140756), indexed in Pubmed: [18375470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18375470/).
 16. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, et al. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(7 Pt 2): e11–e16, doi: [10.1111/j.1440-1746.2007.05096.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05096.x), indexed in Pubmed: [17683501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17683501/).
 17. Leerhøy B, Nordholm-Carstensen A, Novovic S, et al. Effect of body weight on fixed dose of diclofenac for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(8): 1007–1012, doi: [10.3109/00365521.2016.1172338](https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1172338), indexed in Pubmed: [27160512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160512/).
 18. Luo H, Zhao L, Leung J, et al. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10035): 2293–2301, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30310-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30310-5), indexed in Pubmed: [27133971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27133971/).
 19. Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, et al. Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients. *Gastroenterology*. 2016; 150(4): 911–7; quiz e19, doi: [10.1053/j.gastro.2015.12.040](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.040), indexed in Pubmed: [26775631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26775631/).
 20. Patai Á, Solymosi N, Mohácsi L, et al. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Pancreatol*. 2017; 17(3): S102–S103, doi: [10.1016/j.pan.2017.05.321](https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.05.321).
 21. Staritz M, Poralla T, Ewe K, et al. Effect of glyceryl trinitrate on the sphincter of Oddi motility and baseline pressure. *Gut*. 1985; 26(2): 194–197, indexed in Pubmed: [3917965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3917965/).
 22. Chen B, Fan T, Wang CH. A meta-analysis for the effect of prophylactic GTN on the incidence of post-ERCP pancreatitis and on the successful rate of cannulation of bile ducts. *BMC Gastroenterol*. 2010; 10: 85, doi: [10.1186/1471-230X-10-85](https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-85), indexed in Pubmed: [20673365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20673365/).
 23. Wehrmann T, Schmitt T, Stergiou N, et al. Topical application of nitrates onto the papilla of Vater: manometric and clinical results. *Endoscopy*. 2001; 33(4): 323–328, doi: [10.1055/s-2001-13687](https://doi.org/10.1055/s-2001-13687), indexed in Pubmed: [11315893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11315893/).
 24. Bai Y, Xu C, Yang X, et al. Glyceryl trinitrate for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Endoscopy*. 2009; 41(8): 690–695, doi: [10.1055/s-0029-1214951](https://doi.org/10.1055/s-0029-1214951), indexed in Pubmed: [19670137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19670137/).
 25. Ding J, Jin Xi, Pan Y, et al. Glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis and improve the rate of cannulation: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8(10): e75645, doi: [10.1371/journal.pone.0075645](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075645), indexed in Pubmed: [24098392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24098392/).

26. Arcidiacono R, Gambitta P, Rossi A, et al. The use of a long-acting somatostatin analogue (octreotide) for prophylaxis of acute pancreatitis after endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy*. 1994; 26(9): 715–718, doi: [10.1055/s-2007-1009081](https://doi.org/10.1055/s-2007-1009081), indexed in Pubmed: [7536155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7536155/).
27. Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, et al. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy*. 2012; 44(1): 53–59, doi: [10.1055/s-0031-1291440](https://doi.org/10.1055/s-0031-1291440), indexed in Pubmed: [22198776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198776/).
28. Fluhr G, Mayerle J, Weber E, et al. Pre-study protocol MagPEP: a multicentre randomized controlled trial of magnesium sulphate in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13: 11, doi: [10.1186/1471-230X-13-11](https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-11), indexed in Pubmed: [23320650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23320650/).
29. Smeets XJ, da Costa DW, Besselink MG, et al. Systematic review: periprocedural hydration in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44(6): 541–553, doi: [10.1111/apt.13744](https://doi.org/10.1111/apt.13744), indexed in Pubmed: [27444408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444408/).
30. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, et al. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(2): 303–307.e1, doi: [10.1016/j.cgh.2013.07.026](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.026), indexed in Pubmed: [23920031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23920031/).
31. Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactated Ringer's solution? *World J Gastroenterol*. 2015; 21(31): 9367–9372, doi: [10.3748/wjg.v21.i31.9367](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9367), indexed in Pubmed: [26309362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26309362/).
32. Li S, Cao G, Chen Xi, et al. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24(5): 477–481, doi: [10.1097/MEG.0b013e328351097f](https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328351097f), indexed in Pubmed: [22293331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22293331/).
33. Milewski J, Rydzewska G, Degowska M, et al. N-acetylcysteine does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography hyperamylasemia and acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(23): 3751–3755, indexed in Pubmed: [16773694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16773694/).
34. Mosler P, Sherman S, Marks J, et al. Oral allopurinol does not prevent the frequency or the severity of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2005; 62(2): 245–250, indexed in Pubmed: [16046988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16046988/).
35. Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38(11-12): 1325–1337, doi: [10.1111/apt.12534](https://doi.org/10.1111/apt.12534), indexed in Pubmed: [24138390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24138390/).
36. Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, et al. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endoscopy*. 2012; 44(1): 53–59, doi: [10.1055/s-0031-1291440](https://doi.org/10.1055/s-0031-1291440), indexed in Pubmed: [22198776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198776/).
37. Mok SRS, Ho HC, Shah P, et al. Lactated Ringer's solution in combination with rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and readmission: a prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2017; 85(5): 1005–1013, doi: [10.1016/j.gie.2016.10.033](https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.10.033), indexed in Pubmed: [27816497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816497/).
38. Cheung J, Tsoi KK, Quan WL, et al. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70(6): 1211–1219, doi: [10.1016/j.gie.2009.08.007](https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.007), indexed in Pubmed: [19962504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19962504/).
39. Tse F, Yuan Y, Bukhari M, et al. Pancreatic duct guidewire placement for biliary cannulation for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5): CD010571, doi: [10.1002/14651858.CD010571.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010571.pub2), indexed in Pubmed: [27182692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27182692/).
40. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2011; 73(2): 275–282, doi: [10.1016/j.gie.2010.10.039](https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.10.039), indexed in Pubmed: [21295641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295641/).
41. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, et al. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70(1): 80–88, doi: [10.1016/j.gie.2008.10.039](https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.10.039), indexed in Pubmed: [19286178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286178/).
42. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2001; 54(4): 425–434, indexed in Pubmed: [11577302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11577302/).
43. Zolotarevsky E, Fehmi SM, Anderson MA, et al. Propylactic 5-Fr pancreatic duct stents are superior to 3-Fr stents: a randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2011; 43(4): 325–330, doi: [10.1055/s-0030-1256305](https://doi.org/10.1055/s-0030-1256305), indexed in Pubmed: [21455872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21455872/).