

3. Braganza J. M., Dormandy T. L. Micronutrient therapy for chronic pancreatitis: rationale and impact. *Journal of the Pancreas*. 2010. Vol. 11. P. 99–112.
4. Cai G.-H., Huang J., Zhao Y., Chen J., Wu H. H., Dong Y. L., Smith H. S., Li Y. Q., Wang W., Wu S. X. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2013. Vol. 16. P. 521–532.
5. Ceyhan G. O., Bergmann F., Kadihasanoglu M., Altintas B., Demir I. E., Hinz U., Müller M. W., Giese T., Büchler M. W., Giese N. A., Friess H. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain—a comprehensive pathomorphological study of 546 cases. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. P. 177–186.
6. Drewes A. M., Krarup A. L., Detlefsen S., Malmstrøm M. L., Dimcevski G., Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut*. 2008. Vol. 57. P. 1616–1627.
7. EUROPAC-2 — Pain Treatment of Hereditary and Idiopathic Pancreatitis. *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00142233?cond=EUROPAC%202&rank=1> (Last accessed: 21.07.2023).
8. Jeppe C. V., Smith M. D. Transversal descriptive study of xenobiotic exposures in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Journal of the Pancreas*. 2008. Vol. 9. P. 235–239.
9. Kirk G. R., White J. S., McKie L., Stevenson M., Young I., Clements W. B., Rowlands B. J. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2006. Vol. 10. P. 499–503.
10. Kristal A., Darke A. K., Morris J. S., Tangen C. M., Goodman P. J., Thompson I. M., Meyskens Jr F. L., Goodman G. E., Minasian L. M., Parnes H. L., Lippman S. M. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014. Vol. 106. P. 1–8.
11. McNamee R., Braganza J. M., Hogg J., Leck I., Rose P., Cherry N. M. Occupational exposure to hydrocarbons and chronic pancreatitis: a case-referent study. *Occupational and Environmental Medicine*. 1994. Vol. 51. P. 631–637.
12. Mullady D. K., Yadav D., Amann S. T., O'Connell M. R., Barmada M. M., Elta G. H., Scheiman J. M., Wamsteker E. J., Chey W. D., Korneffel M. L., Weinman B. M. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2011. Vol. 60. P. 77–84.
13. Nelson D. R. The cytochrome P450 homepage. *Human Genomics*. 2009. Vol. 4. P. 59–65.
14. Sandilands D., Jeffrey U. M., Haboubi N. Y., MacLennan I. A., Braganza J. M. Abnormal drug metabolism in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1990. Vol. 98. P. 766–772.
15. Singer M. V., Gyr K., Sarles H. Classification of pancreatitis. Report of the second international symposium on the classification of pancreatitis in Marseille, France March 28–30 1984. *Gastroenterology*. 1985. Vol. 89. P. 683–685.
16. Siriwardena A. K., Mason J. M., Sheen A. J., Makin A. J., Shah N. S. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 43. P. 655–663.
17. Standop J., Schneider M., Ulrich A., Büchler M. W., Pour P. M. Differences in immunohistochemical expression of xenobiotic-metabolizing enzymes between normal pancreas, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Toxicologic Pathology*. 2003. Vol. 31. P. 506–513.
18. Uden S., Billon D., Nathan L., Hunt L. P., Main C., Braganza J. M. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1990. Vol. 4. P. 357–371.
19. Zordoky B. N., El-Kadi B. O. Role of NF-kappaB in the regulation of cytochrome P450 enzymes. *Current Drug Metabolism*. 2009. Vol. 10. P. 164–178.

УДК 616.36-002.2-08 + 615.276

doi: 10.33149/vkr.2023.04.03

RU Антиоксиданты при хроническом панкреатите

A. K. Siriwardena^{1,2}

¹Department of Hepatobiliary Surgery, University of Manchester, Manchester, UK

²Regional Hepato-Pancreato-Biliary Surgery Unit, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK

Из книги Adams D. B., Cotton P. B., Zyromski N. J., Windzor J. (eds). *Pancreatitis: Medical and Surgical Management*. Oxford: Wiley Blackwell, 2017. P. 205–210.

Ключевые слова: хронический панкреатит, антиоксиданты, оксидативный стресс, селен, рандомизированные исследования

Предложена парадигма окислительного стресса при повреждении при хроническом панкреатите (ХП). Эта теория предполагала, что ХП возникает в результате патологического воздействия на ацинарные клетки

поджелудочной железы (ПЖ) свободных радикалов кислорода, образующихся в результате дисбаланса между их продукцией и антиоксидантной защитой. Была разработана антиоксидантная терапия лекарственными препаратами для восстановления антиоксидантной защиты и введена в клиническую практику в Manchester (England) в 1980-х годах. Эта терапия вызвала споры в панкреатологии, которые в некоторой степени продолжают и по сей день. В свою очередь, гипотеза окислительного стресса элегантно и научно правдоподобна, поскольку антиоксидантная терапия микронутриентами подходит для лечения всех вариантов ХП и позволяет избежать хирургического вмешательства. Против выдвигаются аргументы относительно достоверности доказательной базы, лежащей в основе как гипотезы, так и клинической эффективности антиоксидантной терапии.

Проведены 2 крупных рандомизированных клинических исследования по антиоксидантной терапии ХП. G. Bhardwaj et al. из Delhi провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное

исследование антиоксидантной терапии при ХП. Пациенты были отобраны для включения на основании магнитно-резонансной томографии, эндоскопической ретроградной панкреатографии или компьютерной томографии. Предшествующих вмешательств на ПЖ в какой-либо форме не было, и были исключены наркозависимые пациенты. Лечение представляло собой комбинированную антиоксидантную терапию в виде 600 мкг селена, аскорбиновой кислоты, β -каротина, α -токоферола и метионина, выпускаемых под торговой маркой Betamore (G Osper, India). Боль оценивали по количеству «дней боли». Профили пациентов показывают, что у большинства наблюдался идиопатический ХП, и что средний индекс массы тела в группе лечения составлял $20,2 \pm 3,1$ (по сравнению с $19,7 \pm 3,5$ в группе плацебо). Поразительно, что 18 (32%) пациентов в группе лечения имели сниженный индекс массы тела $< 18,5$ кг/м² (с сопоставимым числом в группе плацебо). Основным результатом было уменьшение количества дней боли в группе лечения с $9,1 \pm 7,6$ на исходном уровне до $1,6 \pm 2,8$ через 6 месяцев. Это уменьшение было достоверным по сравнению с группой плацебо через 6 месяцев. Однако поразительным результатом этой оценки является впечатляющий ответ на плацебо (через 6 месяцев: $3,3 \pm 4,3$ дня боли по сравнению с исходным уровнем $7,2 \pm 5,3$ дня боли).

Почти параллельно с этим исследованием исследование ANTICIPATE в Manchester было направлено на оценку эффекта препарата Antox (комбинированная антиоксидантная терапия) у пациентов с установленным болевым ХП. Пациенты с клиническим диагнозом ХП были идентифицированы по комбинации результатов компьютерной томографии и оценки панкреатической эластазы. Пациенты вели дневники боли в течение 1 месяца вводного периода, чтобы установить стабильность симптомов и то, что боль, по самооценке, составляла не менее 5 баллов в течение не менее 7 из 30 дней по числовой оценочной 11-балльной шкале (NRS) от 0 до 10. Пациенты были рандомизированы для получения комплексной антиоксидантной терапии (Antox, Morpeth, UK), где каждая таблетка препарата Antox содержала 480 мг метионина, 38,5 мг селена и 126,3 мг аскорбиновой кислоты (витамин С), или соответствующего плацебо. Первичной конечной точкой была оценка боли в амбулаторных условиях через 2, 4 и 6 месяцев. Вторичные конечные точки включали оценки боли в дневниках боли, которые вели пациенты (в корреляции с баллами, оцениваемыми в клинике), и качество жизни, оцененное с помощью различных показателей, включая шкалу EORTC QLQ-Pan28, утвержденную для использования при ХП. Пациенты были стратифицированы по предшествующим вмешательствам на ПЖ.

Всего было обследовано 356 пациентов, 92 из которых были рандомизированы, из них 70 завершили 6 месяцев (37 в группе плацебо и 33 в группе антиоксидантов). Окончательные результаты исследования ANTICIPATE показали отсутствие различий между первичной конечной точкой и показателями интенсивности боли по сравнению с исходными показателями. Точно так же не наблюдалось различий ни в одной из вторичных конечных точек, зарегистрированных

пациентами в дневниковых оценках боли или показателях качества жизни. Антиоксидантная терапия была связана со значительным повышением уровней антиоксидантов в крови. Таким образом, исследование ANTICIPATE пришло к выводу, что «у больных с болевым ХП преимущественно алкогольного генеза антиоксидантная терапия не уменьшает боли и не улучшает качество жизни, несмотря на повышение уровня антиоксидантов в крови».

EN Antioxidants in chronic pancreatitis

A. K. Siriwardena^{1,2}

¹Department of Hepatobiliary Surgery, University of Manchester, Manchester, UK

²Regional Hepato-Pancreato-Biliary Surgery Unit, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK

From the book by Adams D. B., Cotton P. B., Zyromski N. J., Windzor J. (eds). *Pancreatitis: Medical and Surgical Management*. Oxford: Wiley Blackwell, 2017. P. 205–210.

Key words: chronic pancreatitis, antioxidants, oxidative stress, selenium, randomized trials

The oxidative stress paradigm of cellular injury in chronic pancreatitis (CP) was proposed. This theory proposed that CP arose as a result of pathologic exposure of pancreatic acinar cells to short-lived oxygen-derived free radicals produced as a result of an imbalance between their production and quenching. Micronutrient antioxidant therapy was developed as a tablet-based medication to restore components of these deficient pathways and was introduced into clinical practice in Manchester, England, in the 1980s, setting up a controversy in pancreatology that to some extent continues to this day. In its favor, the oxidative stress hypothesis is elegant and scientifically plausible with micronutrient antioxidant therapy having the attraction of treating all disease variants of CP and of avoiding surgical intervention. Against the hypothesis questions are raised as to the validity of the evidence base underlying both the hypothesis and the clinical effectiveness of antioxidant therapy.

Two large randomized controlled trials have been conducted on antioxidant therapy for CP. G. Bhardwaj et al. from Delhi undertook a double-blind, placebo-controlled randomized trial of antioxidant therapy in CP. Patients were selected for inclusion on the basis of magnetic resonance scan, endoscopic retrograde pancreatography, or computed tomography. There was no prior pancreatic intervention of any form and those who were narcotic addicts were excluded. The study intervention was compound antioxidant therapy in the form of 600 μ g selenium, ascorbic acid, β -carotene, α -tocopherol, and methionine manufactured commercially as Betamore (G Osper, India). Pain was assessed as the number of “painful days”. The patient profiles show that the majority had idiopathic CP and that the median body mass index (BMI) in the treatment group was 20.2 ± 3.1 (compared with 19.7 ± 3.5 in placebo). Strikingly, 18 (32%) patients in the treatment group were malnourished with a BMI of < 18.5 (with a comparable number in placebo). The principal outcome was a reduction in days in pain in the treatment arm from 9.1 ± 7.6 at baseline to 1.6 ± 2.8 at 6 months.

This reduction was significant when compared with the placebo group at 6 months. However, the striking finding in this assessment is the dramatic placebo response (at 6 months: 3.3 ± 4.3 days in pain from a baseline level of 7.2 ± 5.3 days in pain).

Almost in parallel to this trial, the ANTICIPATE study in Manchester set out to evaluate the effect of Antox (a compound antioxidant therapy) in patients with established painful CP. Patients with a clinical diagnosis of CP were identified by a combination of CT scan and assessment of pancreatic elastase. Patients maintained pain diaries in a 1-month run-in period to establish that their symptoms were stable and that self-scored pain was at least 5 on at least 7 in 30 days on a numerical rating scale (NRS) of 11 points from 0 to 10. Patients were randomized to receive either compound antioxidant therapy (Antox, Morpeth, UK) with each tablet of Antox comprising 480 mg methionine, 38.5 mg of selenium, and 126.3 mg of ascorbic acid (vitamin C) or a matched placebo. The primary endpoint was pain scores assessed in the outpa-

tient clinic at 2, 4, and 6 months. Secondary endpoints included pain diary pain scores maintained by patients (as a correlate to the scores assessed in clinic) and quality of life assessed by a variety of measures including the EORTC QLQ-Pan28 score validated for use in CP. Patients were stratified by prior pancreatic intervention.

A total of 356 patients were screened and 92 randomized with 70 completing 6 months of either intervention or placebo (37 in placebo and 33 in antioxidant arm). The final results of ANTICIPATE showed that there was no difference in the primary endpoint with clinic pain scores. Similarly, there was no difference in any of the secondary endpoints of patient-recorded diary pain scores or quality-of-life measures. Antioxidant therapy was associated with a significant elevation in antioxidant blood levels. Thus, ANTICIPATE concluded that “in patients with painful chronic pancreatitis of predominantly alcoholic origin, antioxidant therapy does not reduce pain or improve quality of life, despite increasing blood levels of antioxidants”.