

## ВОПРОСЫ АЛКОГОЛИЗМА

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-7-21-25

### ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА ДИНАМИКУ ЭКСКРЕЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ С МОЧОЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ

И. А. Волчегорский<sup>1</sup>, Б. В. Изаровский<sup>2</sup>

Проведено краткосрочное-проспективное, плацебо-контролируемое, двойное “слепое”, рандомизированное исследование влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) дополняющих схемы стандартной терапии синдрома отмены алкоголя (СОА), на изменения экскреции катехоламинов с мочой, развивающиеся в результате 14-дневного стационарного лечения алкогольной абстиненции. Установлено, что стандартное лечение СОА приводит к снижению экскреции катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина) с мочой в 1,9 – 2,6 раза по сравнению с исходными величинами ( $p < 0,001$ ). Дополнительное ежедневное внутривенное введение эмоксипина (150 мг), реамберина (400 мл 1,5 % раствора) и мексидола (300 мг) не влияет на динамику экскреции норадреналина и адреналина с мочой. Производные янтарной кислоты (реамберин и мексидол) потенцирует снижение дофаминарии, дополнительно уменьшая концентрацию дофамина в моче на 22,6 % ( $p = 0,028$ ) при использовании реамберина и на 24,3 % ( $p = 0,02$ ) в случае применения мексидола. Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) не влияет на динамику экскреции дофамина с мочой при стандартной терапии СОА.

**Ключевые слова:** производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты; синдром отмены алкоголя; экскреция катехоламинов с мочой.

#### ВВЕДЕНИЕ

Формирование алкогольной зависимости характеризуется периодическим развитием синдрома отмены алкоголя (СОА), который возникает на фоне прекращения приема спиртных напитков или уменьшения их потребления ниже привычного уровня [2, 13]. Дебют СОА отражает начало II стадии алкоголизма с отчетливыми признаками физической зависимости от этилового спирта. Клинические проявления СОА в значительной степени связаны с развитием соматовегетативной симптоматики, обусловленной гиперактивностью симпатoadреналовой системы (САС) [3, 12]. Это позволяет рассматривать СОА как частную разновидность симпатoadреналового криза [9, 11]. “Золотым стандартом” фармакотерапии СОА являются бензодиазепины (БД), которые корректируют соматовегетативные симптомы алкогольной абстиненции за счет своего анксио-седативного и вегетостабилизирующего действия [10, 15]. При недостаточной эффективности стандартных режимов назначения БД схемы лечения СОА дополняют лекарственными средствами (ЛС)

адыювантной терапии. К числу таких ЛС относится оригинальный отечественный препарат мексидол, применяемый, в частности, для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием невротоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств. Вполне возможно, что антиабстинентный эффект мексидола обусловлен гипoadреналинемическим действием данного препарата и его антагонистической активностью по отношению к адреналину [6]. По своей химической структуре мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) одновременно является производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Это позволяет предположить, что изолированные производные 3-оксипиридина (эмоксипин; 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид) и янтарной кислоты (реамберин; N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцинат) могут обладать сходным с мексидолом влиянием на проявления абстинентной гиперреактивности САС. Такая возможность подтверждается результатами сравнительной оценки влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на тяжесть анксиогенных симптомов вегетативного дисбаланса при СОА [4, 7]. Представленная статья посвящена сравнительному анализу влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на динамику функционального состояния САС по критериям экскреции катехоламинов с мочой в процессе лечения СОА.

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

<sup>2</sup> ГБУЗ “Челябинская областная клиническая наркологическая больница”, Россия, 454007, Челябинск, ул. 40-летия Октября, 36.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, двойное “слепое”, рандомизированное изучение влияния эмоксипина, реамберина и мексидола, дополняющих схемы стандартной терапии СОА, на изменения экскреции катехоламинов с мочой, развивающиеся в результате 14-дневного стационарного лечения алкогольной абстиненции. Представленная работа относится к клиничко-лабораторному разделу комплексного исследования, клинические и клиничко-психологические результаты которого были опубликованы ранее [4]. Исследование выполнялось на базе ГБУЗ “Челябинская областная клиническая наркологическая больница” в период с апреля 2018 г. по май 2019 г. Организация исследования основывалась на положениях Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации девятого пересмотра (Форталеза, Бразилия, 2013 г.) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002 г.) и 30 (Токио, 2004 г.). План исследования был одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 3 от 20.03.2019). В соответствии с критериями включения и на основании письменного информированного согласия для исследования было отобрано 156 больных (127 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 25 до 65 лет, страдающих алкогольной зависимостью средней степени тяжести (F10.2 по МКБ-10) с СОА средней степени тяжести (F10.3 по МКБ-10), возникавшим не ранее чем за 24 ч до начала исследования. В качестве критериев исключения рассматривали отказ от стационарного лечения, отказ от дальнейшего применения изучаемых ЛС, наличие беременности, цирроза печени, почечной недостаточности, неврологических и психических заболеваний, а также соматических заболеваний, требующих неотложной специализированной медицинской помощи, и клинически значимых негативных изменений состояния пациентов в процессе исследования. В динамике исследования из него выбыли 10 пациентов (1 — в связи с развитием алкогольного делирия, 1 — в связи с развитием судорожного припадка, 4 — отказа в связи с жалобами на ухудшение самочувствия, 4 — отказа без объяснения причин). 146 больных закончили исследование. Возраст пациентов, закончивших исследование, составил  $43,57 \pm 0,79$  лет. Параметры наркологического анамнеза были представлены наличием алкогольной зависимости на протяжении  $13,70 \pm 0,51$  лет; указаниями на периодическое развитие СОА в течение  $12,70 \pm 0,50$  лет, продолжительность запоев  $18,99 \pm 0,91$  дней, длительность последнего запоя  $19,42 \pm 1,21$  дней и толерантность к алкоголю  $0,83 \pm 0,02$  литров (в пересчете на водку).

Все пациенты получали стандартное (базисное) лечение СОА в условиях наркологического стационара. Базисная фармакотерапия СОА включала курсовое применение феназепамы, тиамина хлорида, карбамазе-

пина, тиоридазина и аминалона в дозах и режимах введения, предусмотренных приказом Минздрава России от 04.09.2012 № 135н. В отдельных случаях (при наличии показаний) больные дополнительно получали нейролептики (хлорпромазин, галоперидол, хлорпро-тиксен), анксиолитические (диазепам) и ноотропные (винпоцетин) ЛС. Лечение сопутствующих заболеваний проводилось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и национальными рекомендациями. Тяжесть симптомов СОА регистрировали с помощью уточненной версии “шкалы оценки состояния отмены алкоголя” (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised — CIWA-Ar) [2].

С помощью процедуры динамической (альтернативной) рандомизации [8] больные, включенные в исследование, были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, гендерному составу, клиничко-анамнестическим параметрам алкогольной зависимости, комплексной фармакотерапии СОА (включая дополнительно назначаемые ЛС), характеру сопутствующих заболеваний и их лечению, а также по частоте и причинам исключения пациентов из исследования ( $p = 0,054 - 1,000$ ).

Больным I группы проводили ежедневное внутривенное капельное введение 400 мл раствора 0,9 % NaCl. Данное воздействие рассматривалось как “активная плацебо-терапия” [1]. Больные II группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина (ФГУП Московский эндокринный завод), разведенного в 400 мл 0,9 % раствора NaCl. Пациентам III группы ежедневно проводилось внутривенное капельное введение 400 мл 1,5 % раствора реамберина (НТФФ “Полисан”, Санкт-Петербург). Больным IV группы тем же путем 1 раз в сутки вводили 300 мг мексидола (ООО “Фармасофт”, Москва), разведенного в 400 мл изотонического раствора NaCl. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней.

О динамике экскреции катехоламинов в процессе лечения СОА судили по их концентрации в моче непосредственно перед началом исследования и на следующий день после его завершения. Исходный материал для анализа получали в день госпитализации при первом мочеиспускании пациента. Для заключительной оценки катехоламинурии использовали первую порцию мочи, выделенную пациентом утром следующего дня после заключительного введения изученных ЛС. В обоих случаях 1 мл мочи вносили в полипропиленовые пробирки, содержащие 0,1 мл 6N HCl, замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  вплоть до аналитического этапа работы. Длительность хранения замороженных образцов не превышала 5 дней. Сразу после размораживания в изучаемых образцах мочи проводили иммуноферментное определение концентрации адреналина, норадреналина и дофамина с помощью стандартного набора реагентов (3-CAT ELISA Fast Trac, “Норд ГмбХ и Ко. КГ”, Германия). Регистра-

цию результатов проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе Adaltis Personal Lab. (Италия).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-19.0. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Сопоставимость сформированных групп по изучаемым показателям на каждом сроке исследования оценивали с помощью непараметрического аналога однофакторного дисперсионного анализа (критерия Краскела — Уоллиса). При выявлении значимой неоднородности групп проводили апостериорное (post hoc) уточнение межгрупповых различий по критерию Дана — Бонферрони. Анализ отличий от исходного уровня проводили при помощи парного критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони, детерминируемой числом сформированных групп. Для минимизации риска статистических ошибок I рода [8] результаты терапии считали значимыми только при возникновении неоднородности групп в процессе лечения на фоне параллельных, достоверных различий с исходным уровнем в группах, где применялись изученные препараты, и с конечными показателями в группе “активная плацебо-терапия”. Для оценки статистических взаимосвязей рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Проверку статистических гипотез по парному критерию Вилкоксона с учетом поправки Бонферрони проводили при критическом уровне значимости  $p = 0,0125$ . В остальных случаях статистические гипотезы проверяли при критической значимости  $p = 0,05$ . Во всех случаях применя-

лись двусторонние (2-tailed) варианты критериев значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходных показателей катехоламинурии продемонстрировал, что сформированные группы больных СОА не различались по экскреции адреналина, норадреналина и дофамина ( $p = 0,860 - 0,943$  по критерию Краскела — Уоллиса; таблица), средняя концентрация которых в моче во всех случаях соответствовала референсным значениям. Это иллюстрируют эффективность использованной процедуры рандомизации, которая позволила сформировать статистически однородные группы пациентов на начальном этапе исследования. Соблюдение данного условия является необходимым элементом надлежащей организации сравнительной оценки эффективности ЛС в параллельных группах [8]. Корреляционный анализ, проведенный на интегральной совокупности пациентов ( $n = 146$ ) перед началом лечения, позволил установить прямую зависимость адреналинурии от суммарного показателя тяжести симптомов СОА по шкале CIWA-Ar ( $r_s = 0,241, p = 0,003$ ). При этом, содержание норадреналина и дофамина в моче больных не коррелировало с интегральным показателем тяжести алкогольной абстиненции ( $r_s = -0,085, p = 0,308$  и  $r_s = -0,115, p = 0,167$ , соответственно). Результаты корреляционного анализа позволяют предположить, что из всех изученных параметров катехоламинурии только концентрация адреналина в моче может рассматриваться как суррогатный показатель тяжести СОА. Это не означает, что экскреция норадреналина и дофамина с мочой никак не связана с динамикой тяже-

### Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику экскреции катехоламинов с мочой у пациентов в процессе лечения алкогольной абстиненции ( $M \pm m$ )

Концентрация катехоламинов в моче (нг/мл)	День	“Активная плацебо-терапия” ( $n = 37$ )	Эмоксипин ( $n = 37$ )	Реамберин ( $n = 36$ )	Мексидол ( $n = 36$ )	$p$ (по критерию Краскела – Уоллиса)
Адреналин	1	53,27 ± 4,53	53,64 ± 4,30	55,03 ± 4,68	56,07 ± 4,60	0,921
	14	20,06 ± 1,54	15,32 ± 1,19	15,54 ± 1,31	15,66 ± 1,37	0,048
Норадреналин	1	183,77 ± 11,94	179,73 ± 13,54	184,85 ± 9,64	189,49 ± 11,56	0,943
	14	78,67 ± 7,25	62,63 ± 7,38	61,28 ± 5,93	67,05 ± 6,15	0,206
Дофамин	1	387,57 ± 29,28	388,39 ± 20,83	387 ± 70 ± 27,47	377,63 ± 24,16	0,860
	14	<b>202,43 ± 12,79*</b>	<b>169,28 ± 11,38</b>	<b>156,66 ± 12,68**</b>	<b>153,18 ± 12,42**</b>	<b>0,011</b>

#### Примечания:

1. Результаты применения изученных ЛС считали значимыми только при возникновении неоднородности групп в процессе лечения на фоне параллельных, статистически значимых отличий от исходного уровня в группах, где применялись изученные препараты, и от конечных показателей в группе “активная плацебо-терапия”.
2. Анализ отличий от исходного уровня в каждой группе проводили только при значимой неоднородности групп по критерию Краскела — Уоллиса и существенных отличиях от группы “активная плацебо-терапия” по критерию Дана — Бонферрони ( $p < 0,05$  в обоих случаях) на заключительном этапе исследования. Этот раздел статистического анализа проводился при помощи парного критерия Вилкоксона с учетом поправки Бонферрони, детерминируемой числом сформированных групп (критический уровень значимости для отдельной группы  $p = 0,0125$ ).
3. \* — значимые изменения относительно исходных величин в группе “активная плацебо-терапия” достоверны ( $p < 0,0125$  по парному критерию Вилкоксона с учетом поправки Бонферрони).
4. \*\* — однонаправленные значимые отличия от исходных показателей в группе с применением изученных ЛС ( $p < 0,0125$  по парному критерию Вилкоксона с учетом поправки Бонферрони) и от конечных величин в группе “активная плацебо-терапия” ( $p < 0,05$  по критерию Дана — Бонферрони) при значимой неоднородности конечных показателей в совокупности изученных групп ( $p < 0,05$  по критерию Краскела — Уоллиса).

сти СОА в процессе лечения. Справедливость данного положения иллюстрируется параллельным уменьшением всех показателей катехоламинурии и тяжести симптомов алкогольной абстиненции в процессе стандартного 14-дневного лечения СОА. Как видно (таблица), через 2 недели от начала лечения СОА в моче больных группы “активная плацебо-терапия” концентрация адреналина снизилась в 2,6 раза от исходных значений, а уровень норадреналина и дофамина — соответственно в 2,3 и 1,9 раза (во всех случаях  $p < 0,001$  по парному критерию Вилкоксона). За этот же период времени у пациентов данной группы было отмечено более чем 45-кратное снижение суммарного показателя CIWA-Ag, более чем 6-кратное уменьшение тяжести коморбидных тревоги и депрессии, а также 1,11 – 1,22 кратное понижение показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [4]. Очевидно, что степень снижения катехоламинурии в процессе лечения СОА значительно ближе к выраженности соответствующих сдвигов простейших гемодинамических показателей активации САС (АД и ЧСС), чем к изменениям порядковых оценок собственно абстинентной симптоматики и сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств. По-видимому, концентрация адреналина, норадреналина и дофамина в моче пациентов с СОА отражает не столько тяжесть алкогольной абстиненции в целом, сколько выраженность ее вегетативных проявлений.

Включение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в схему комплексной терапии СОА вызвало неоднозначные изменения экскреции катехоламинов с мочой (таблица). Двухнедельное применение изученных ЛС не оказало никакого влияния на динамику концентрации норадреналина в моче пациентов, но вызвало заметные сдвиги остальных показателей катехоламинурии. В частности, это касается изменений концентрации адреналина в моче пациентов. При исходной однородности сформированных групп по показателям адреналинурии перед началом лечения ( $p = 0,921$  по критерию Краскела — Уоллиса) 14-дневное применение изученных ЛС во всех случаях привело к снижению экскреции адреналина ( $p < 0,001$  по парному критерию Вилкоксона) и возникновению значимой гетерогенности групп по содержанию адреналина в моче на заключительном этапе исследования ( $p = 0,048$  по критерию Краскела — Уоллиса). Вместе с тем, при апостериорном анализе межгрупповых различий в конце исследования удалось обнаружить лишь тенденцию к снижению концентрации адреналина в моче больных группы “эмоксипин” на 23,6 %, по сравнению с соответствующим показателем группы “активная плацебо-терапия” ( $p = 0,061$  по критерию Дана — Бонферони). Отличия конечных показателей адреналинурии в группах “реамберин” и “мексидол” от соответствующей величины в группе “активная плацебо-терапия” тоже не достигали уровня статистической значимости ( $p = 0,199 – 0,260$  по критерию Дана —

Бонферони). В целом, результаты подобного анализа не позволяют сделать вывод о существенном влиянии курсового применения изученных ЛС на экскрецию адреналина с мочой у больных с СОА. Значительно более информативной оказалась оценка влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на экскрецию дофамина с мочой (таблица). Сформированные группы пациентов продемонстрировали статистическую однородность по этому показателю на начальном этапе исследования ( $p = 0,860$  по критерию Краскела — Уоллиса), но утратили её в результате двухнедельного применения изучаемых ЛС ( $p = 0,011$  по критерию Краскела — Уоллиса). Это явилось следствием неравномерного снижения дофаминурии в течение 14-дневного курсового лечения. На фоне значимого уменьшения экскреции дофамина с мочой относительно исходного уровня (во всех группах  $p < 0,001$  по парному критерию Вилкоксона) конечные показатели дофаминурии в группах “реамберин” и “мексидол” оказались ниже, чем в группе “активная плацебо-терапия” (на 22,6 %,  $p = 0,028$  для реамберина и на 24,3 %,  $p = 0,02$  для мексидола). Уточняющий (апостериорный) раздел статистического анализа по Дану — Бонферони свидетельствует о способности сукцинат-содержащих ЛС (реамберина и мексидола) потенцировать уменьшение дофаминурии на фоне базисного лечения СОА. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о преимуществе реамберина и мексидола над эмоксипином по корригирующему влиянию на клинические проявления СОА и вегетативные симптомы коморбидной тревоги [4]. По-видимому, снижение дофаминурии в результате курсового применения производных янтарной кислоты обусловлено их антистрессорным действием [7], проявляющимся, в частности, уменьшением концентрации дофамина в крови [14]. В связи с этим следует подчеркнуть множественность источников “периферического” (т.е. циркулирующего) дофамина. Уровень данного моноамина в плазме крови, главным образом, зависит от функционального состояния симпатических нервов, которые наряду с норадреналином выделяют его метаболический предшественник дофамин. Помимо этого, источником “периферического” дофамина является мозговое вещество надпочечников и диффузно расположенные нейроэндокринные клетки диффузной нейроэндокринной системы [14]. В условиях гипоксии важным источником “периферического” дофамина являются каротидные тельца, которые выделяют этот нейротрансмиттер в прямой зависимости от кислородного запроса [14]. Описана также популяция первичных сенсорных дофаминергических нейронов, экспрессирующих тирозингидроксилазу, но лишенных дофамин-β-гидроксилазной активности [14]. Влияние сукцинат-содержащих препаратов (реамберина и мексидола) на дофаминурию у больных СОА может начинаться на любом из вышеперечисленных уровней. Этот вопрос требует отдельного экспе-

риментального исследования. Вместе с тем, имеются основания предполагать, что ограничение дофаминурии при СОА под влиянием реамберина и мексидола связано с особенностями их антигипоксического действия. Ранее было показано, что сукцинатный компонент изученных ЛС, в отличие от их 3-оксипиридиновой части, не влияет на переносимость гипоксической гипоксии, но повышает устойчивость к гиперкапнической гипоксии [5]. Подобная зависимость наблюдается между особенностями химической структуры исследованных ЛС, их способностью снижать экскрецию дофамина с мочой (таблица) и уменьшать выраженность симптомов алкогольной абстиненции в процессе лечения СОА [4]. Не исключено, что уменьшение дофаминурии под действием сукцинат-содержащих препаратов (реамберина и мексидола) имеет прямое отношение к механизмам их антиабстинентного действия при СОА.

## ВЫВОДЫ

1. Стандартное 2-недельное лечение синдрома отмены алкоголя в условиях наркологического стационара приводит к снижению экскреции катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина) с мочой в 1,9 – 2,6 раза, по сравнению с исходными величинами ( $p < 0,001$  во всех случаях).

2. Дополнительное применение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина и мексидола) на фоне стандартного 14-дневного лечения синдрома отмены алкоголя не влияет на динамику экскреции норадреналина и адреналина с мочой.

3. Включение производных янтарной кислоты (реамберина и мексидола) в схемы стандартного лечения синдрома отмены алкоголя потенцирует снижение дофаминурии, дополнительно уменьшая концентрацию дофамина в моче на 22,6 % ( $p = 0,028$ ) при использовании реамберина и на 24,3 % ( $p = 0,02$ ) в случае приме-

нения мексидола. Изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) не влияет на динамику экскреции дофамина с мочой при стандартной терапии СОА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. С. Аведисова, В. О. Чахава, Н. В. Люпаева, *Рос. психiatr. журн.*, **3**, 65 – 71 (2003).
2. Т. В. Агибалова, В. Б. Альшулер, М. А. Винникова и др., *Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром отмены алкоголя (алкогольное абстинентное состояние): клинические рекомендации*, Москва (2017).
3. И. П. Анохина, *Вопр. наркол.*, 2 – 3, 15 – 41 (2017).
4. И. А. Волчегорский, Б. В. Изаровский, Т. Н. Шамаева, *Вопр. наркол.*, **191**(8), 24 – 47 (2020); doi.org / 10.47877 / 0234-0623-2020-08-24.
5. И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, М. П. Малкин, *Рос. физиол. ж. им. И. М. Сеченова*, **105**(3), 363 – 374 (2019); doi: 10.1134 / S0869813919030099.
6. И. А. Волчегорский, А. И. Сеницкий, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **83**(7), 13 – 21 (2020); doi: 10.30906 / 0869-2092-2020-83-7-13-21.
7. Т. А. Воронина, *Фарматека*, № 6, 35 – 38 (2009).
8. В. В. Двойрин, А. А. Клименков, *Методика контролируемых клинических испытаний*, Медицина, Москва (1985).
9. *Наркология: национальное руководство*, Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова (ред.), Москва (2016).
10. В. Ю. Скрябин, М. С. Застрожин, Е. А. Брюн, Д. А. Сычев, *Современная терапия психических расстройств*, № 1, 21 – 28 (2020); doi.org / 10.21265 / psyph.2020.33.41.003.
11. J. A. Engel, E. Jerlhag, *Progr. Brain Res.*, **211**, 201 – 233 (2014); doi: 10.1016 / B978-0-444-63425-2.00009-X.
12. A. Matošić, S. Marušić, B. Vidrih, et al., *L. Acta Clin. Croat.*, **55**(1), 134 – 150 (2016); doi: 10.20471 / acc.2016.55.01.19.
13. A. McKeon, M. A. Frye, N. Delanty, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **79**(8), 854 – 862 (2008); doi: 10.1136 / jnnp.2007.128322.
14. B. Rubi, P. Maechler, *Endocrinology*, **151**(12), 5570 – 5581 (2010); doi: 10.1210 / en.2010-0745.
15. T. J. Schaefer, J. W. Hafner, *Annals Emergency Med.*, **62**(1), 34 – 35 (2013); doi: 10.1016 / j.annemergmed.2012.03.017.

Поступила 03.06.21

## EFFECT OF 3-OXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES ON URINARY CATECHOLAMINE EXCRETION DURING ALCOHOL WITHDRAWAL TREATMENT

I. A. Volchegorskii<sup>1</sup> and B. V. Izarovskii<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South-Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092 Russia

<sup>2</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Narcology Hospital, Chelyabinsk, ul. 40-Letiya Oktyabrya 36, 454007 Russia

A short-term prospective placebo-controlled double-blind randomized study of the effect of 3-oxypyridine and succinic acid derivatives (emoxypine, reamberin, mexidol) added to standard alcohol withdrawal treatment on urinary catecholamine excretion as a result of 14-day hospital treatment of alcohol withdrawal syndrome (AWS) was conducted. It has been established that standard AWS treatment decreases urinary catecholamine (adrenaline, noradrenaline, dopamine) excretion 1.9 – 2.6 times as compared to initial baseline values ( $p < 0.001$  in all cases). Additional daily intravenous injection of emoxypine (150 mg), reamberin (400 mL of 1.5 % solution), and mexidol (300 mg) did not affect the dynamics of noradrenaline and adrenaline excretion with urine. Succinic acid derivatives (reamberin and mexidol) cause an additional decrease in urinary dopamine concentrations by 22.6% ( $p = 0.028$ ) for reamberin and by 24.3% ( $p = 0.02$ ) for mexidol. The isolated derivative of 3-oxypyridine (emoxypine) does not affect the dynamics of urinary dopamine excretion in standard AWS treatment.

**Keywords:** 3-oxypyridine and succinic acid derivatives; alcohol withdrawal syndrome; urinary catecholamine excretion.