

Пирибедил в лечении психических и когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Яковенко Е.В.¹, Аббасов Ф.А.²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ²Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва
¹Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ²Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Психические и когнитивные нарушения являются распространенными немоторными симптомами болезни Паркинсона (БП), с которыми сталкиваются более половины пациентов на различных стадиях заболевания. Данные симптомы значительно снижают качество жизни пациентов и их родственников. В статье отражены особенности патогенеза психических и когнитивных нарушений при БП, а также роль агониста дофаминовых рецепторов пирибедила в их коррекции. Пирибедил, обладая хорошим профилем безопасности и переносимости, а также, предположительно, оказывая положительный эффект в отношении таких немоторных симптомов БП, как повышенная дневная сонливость, депрессия, апатия, ангедония и когнитивные функции, может значительно повышать качество жизни пациентов и их приверженность терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; немоторные симптомы; апатия; депрессия; деменция; пирибедил.

Контакты: Елена Владимировна Яковенко; helenaabracham@gmail.com

Для ссылки: Яковенко ЕВ, Аббасов ФА. Пирибедил в лечении психических и когнитивных нарушений при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):103–107. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-103-107

Piribedil in the treatment of mental and cognitive impairments in Parkinson's disease

Yakovenko E.V.¹, Abbasov F.A.²

¹Research Center of Neurology, Moscow; ²Federal Neurological Center for Extrapyramidal Diseases and Mental Health, State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow
¹80, Volokolamskoye Sh., Moscow 125367, Russia; ²23, Marshal Novikov St., Moscow 123098, Russia

Mental and cognitive impairments are common non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD), which affect more than half of patients at various stages of the disease. These symptoms significantly reduce the quality of life of patients and their relatives. The article reflects the features of the pathogenesis of mental and cognitive impairments in PD, as well as the role of the dopamine receptor agonist piribedil in their correction. Piribedil, having a good safety and tolerability profile, and also, presumably, having a positive effect on such non-motor symptoms of PD as increased daytime sleepiness, depression, apathy, anhedonia and cognitive functions, can significantly improve the quality of life of patients and their adherence to therapy.

Keyword: Parkinson's disease; non-motor symptoms; apathy; depression; dementia; piribedil.

Contact: Elena Vladimirovna Yakovenko; helenaabracham@gmail.com

For reference: Yakovenko EV, Abbasov FA. Piribedil in the treatment of mental and cognitive impairments in Parkinson's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):103–107. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-103-107

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности возрастзависимым нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Эпидемиологические исследования показали, что БП затрагивает 1–2% населения старше 65 лет и 4–5% людей старше 85 лет [1]. Около 10% случаев БП развиваются в более молодой возрастной группе (20–50 лет) и в 1,5 раза чаще встречаются у мужчин.

БП клинически проявляется моторными симптомами (МС; тремор, брадикинезия, ригидность, постуральная неустойчивость) в сочетании с немоторными проявлениями [2].

Симптомы БП являются гетерогенной группой и могут быть классифицированы на дофаминергические и недофаминергические, что обуславливает рациональность применения различной по патогенетическому эффекту терапии для их коррекции. При этом следует отметить, что не только МС, но и многие немоторные симптомы (НМС) являются дофаминчувствительными [3].

Существующие международные и российские рекомендации по медикаментозной терапии БП рекомендуют следующие группы препаратов: препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы моноаминоксидазы В (иМАО-В), антагонисты N-метил-D-ас-

партата (глутамата), антихолинергические средства (холинолитики), а также более 10 типов препаратов для коррекции НМС [4, 5].

Немоторные нарушения при болезни Паркинсона

В течение последних 20 лет НМС при БП рассматриваются как важный компонент клинической картины, зачастую более значительно влияющий на состояние пациента, чем МС [6]. НМС могут встречаться на любых стадиях заболевания, к ним относят: гипосмию, нарушение сна и бодрствования, вегетативную дисфункцию (нарушение функции сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и мочеполовой сферы), а также психические нарушения (когнитивные, аффективные, психические, личностные и поведенческие расстройства) [5].

Депрессия при БП встречается у 20–50% пациентов, ее распространенность в три раза превышает частоту депрессии в соответствующей возрастной популяции [7]. При БП преобладает депрессия легкой и умеренной степени выраженности. Симптомы депрессии могут развиваться за несколько лет до начала заболевания, но чаще возникают в начале заболевания и/или в период нарастания двигательных расстройств, при появлении флуктуаций и дискинезий. К симптомам депрессии относятся: сниженный фон настроения, снижение интереса к активностям, снижение или набор массы тела, нарушение аппетита, инсомния или гиперсомния, психомоторное возбуждение или ретардация, невозможность принимать решения, мысли о смерти, очерченные или неочерченные суицидальные идеи, суицидальные попытки. К факторам риска развития депрессии при БП относятся генетические предпосылки (носители мутации Gly2019Ser в гене *LRRK2*, мутации в гене *GBA*), женский пол, развернутые стадии БП и когнитивные нарушения. В отличие от депрессии иной этиологии, при БП реже наблюдаются чувство вины, пониженная самооценка и суицидальные действия.

Апатия является нарушением поведения, часто встречающимся у пациентов с БП. Это симптом определяется как снижение мотивации вместе со снижением целенаправленного поведения и эмоциональными нарушениями [8]. Частота встречаемости апатии при БП, по данным разных источников, варьирует от 13,9 до 70% [9] и ассоциирована с более старшим возрастом, повышенным риском развития депрессии, более тяжелыми двигательными нарушениями и инвалидизацией. Также уровень апатии прямо коррелирует с когнитивным дефицитом, в особенности с нарушением исполнительных функций, которые связаны с деятельностью префронтальной коры и подкорковых регионов, в том числе базальных ганглиев [10]. Апатию при БП рассматривают как НМС, связанный с дофаминергическим и холинергическим дефицитом. При БП апатия может рассматриваться как составляющая депрессивного расстройства или самостоятельный коморбидный симптом заболевания [11]. Сочетание апатии и депрессии при БП может быть обусловлено общими звеньями патофизиологии этих нарушений — дисфункцией структур лимбической системы и медиоорбитальной префронтальной коры, ответственных за мотивационно обусловленное поведение (так называемые процессы

«вознаграждения»). К мозговым системам «вознаграждения» относят дофаминергические проекции, связывающие вентральную покрышку с мезолимбическими и мезокортикальными отделами мозга [12]. О значимости дофаминергических механизмов развития апатии при БП, в частности, свидетельствуют данные о встречаемости апатии в качестве ведущего проявления послеоперационного «синдрома отмены дофаминергической терапии» после двусторонней глубокой стимуляции субталамического ядра, проводимой с целью коррекции двигательных флуктуаций и дискинезий [13]. Следует разделять апатию при БП на «нативную» и связанную со снижением дозы принимаемых противопаркинсонических препаратов в послеоперационном периоде, в частности, после глубокой стимуляции субталамического ядра. Прибебидил показал наибольшую эффективность именно при использовании для коррекции апатии, возникающей при снижении дозы дофаминергических препаратов.

Тревожность — один из наиболее частых симптомов при БП, встречающийся примерно у 31% пациентов и выраженно влияющий на качество жизни [14]. Тревожность может проявляться паническими атаками, фобиями, генерализованным тревожным расстройством. В исследовании К. Zhu и соавт. [15] было включено 409 пациентов с БП, наблюдавшихся ежегодно в течение 5 лет. Из них 16% пациентов имели признаки тревожности, оцененные по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, подшкала «Тревога» (Hospital Anxiety and Depression Scale — Anxiety, HADS-A; >11 баллов) уже при первичном обследовании, а еще у 19% пациентов тревожность развилась в процессе наблюдения со средним временем появления симптома 2,6 года. Большинство (70%) пациентов с тревогой также страдали депрессией. Женский пол, когнитивные нарушения, депрессия, вегетативные нарушения, нарушения засыпания и поддержания сна, а также повышенная дневная сонливость при первичной оценке были ассоциированы с повышением балла по HADS-A с течением времени.

Эффективность прибебидила в коррекции психических и когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Прибебидил является неэрготаминовым АДР, влияющим преимущественно на D2-D3-рецепторы; кроме этого, он обладает способностью блокировать α_2 -адренорецепторы. Прибебидил обладает переносимостью и профилем побочных эффектов, сопоставимыми с другими препаратами данной группы, что подтверждается результатами многолетних наблюдений и исследований. Как и в случае приема других неэрготаминовых АДР, применение прибебидила не несет рисков развития легочного, ретроперитонеального и клапанного фиброза. Следует отдельно отметить, что на настоящий момент не существует данных о большем клиническом эффекте или лучшей переносимости при применении различных АДР.

Эффективность прибебидила в отношении психических и когнитивных симптомов БП связана не только с дофаминергическим эффектом препарата, но и с его действием как антагониста α_2 -адренорецепторов. Антагонисты α_2 -адренорецепторов путем стимуляции эндогенного высвобождения норадреналина потенциально повышают уро-

вень бодрствования, улучшают селективное внимание, обучение и консолидацию памяти [16]. Более того, воздействуя на $\alpha 2$ -адренорецепторы на холинергических окончаниях, пирибедил непрямым путем усиливает высвобождение ацетилхолина в лобной коре, что показано в опытах на крысах [17]. Воздействуя на два взаимосвязанных субстрата, антагонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов также могут приводить к антидепрессивному эффекту: во-первых, за счет активации моноаминергических кортико-лимбических проекций, а во-вторых, за счет усиления нейрогенеза в гиппокампе [18, 19].

Действие пирибедила на некоторые немоторные аспекты было оценено на животных моделях БП. Фармакологические свойства препарата, связанные с антагонизмом к $\alpha 2$ -адренорецепторам, могут оказывать положительный эффект на бдительность, внимание, память и настроение. Впервые в исследованиях по изучению двигательного поведения было показано, что пирибедил способен повышать уровень бдительности и бодрствования у обезьян [20, 21]. Эти данные позднее были подтверждены в более целенаправленных исследованиях: пирибедил оказывал положительный эффект на бодрствование и тест с движениями головой за стимулом и показал более выраженное действие, чем леводопа, в отношении этих параметров [22]. Гипотеза о том, что этот эффект может быть связан с блокадой $\alpha 2$ -адренорецепторов, согласуется с обнаруженной способностью пирибедила блокировать гипно-седативную активность агониста $\alpha 2$ -адренорецепторов ксилазина *in vivo* [23].

Воздействие пирибедила на дефицит внимания было изучено на модели индуцированного 6-гидроксидофамином паркинсонизма у крыс [24]. Перед лечением крыс тренировали зажимать рычаг, определять стимул, возникающий в различные промежутки времени, и прекращать нажатие на рычаг как можно быстрее после возникновения стимула. Успешным прохождением задания считалось внимание крыс к стимулу. Воздействие 6-гидроксидофамина приводило к дефициту определения стимулов и задержке времени реакции. Пирибедил, вводимый в дозе 0,3 мг/кг в течение 3 нед, значительно уменьшал акинезию, вызванную деpleцией дофамина в стриатуме, и прогрессивно улучшал уровень внимания. Эти эффекты потенцировались на фоне совместного приема леводопы. Авторы объяснили этот механизм индуцированным блокадой $\alpha 2$ -адренорецепторов высвобождением ацетилхолина в базальной части мозга. В то же время дополнительный дефицит при БП может быть связан с холинергической дегенерацией в этих регионах [25].

В отношении памяти действие пирибедила изучалось в некоторых исследованиях на грызунах [26]. Исследуемые парадигмы включали опознавание объектов для измерения способности формирования памяти, двух-уровневый радиальный лабиринт для изучения гибкости запоминания и тест рабочей памяти. Пирибедил увеличивал у молодых крыс способность к распознаванию объектов и оказывал положительный эффект на связанные с возрастом нарушения памяти в экспериментах с лабиринтом у мышей. Авторы предположили, что высвобождение ацетилхолина, индуцированное блокадой $\alpha 2$ -адренорецепторов, может служить объяснением этих эффектов.

Наконец, потенциальный антидепрессивный эффект пирибедила исследовался в тесте с плаванием у мышей [27]. Пирибедил дозозависимо увеличивал подвижность. В дозах, использованных в исследовании, пирибедил не стимулировал локомоторную функцию, и полученные данные подтверждают влияние стимуляции D2-рецепторов на уменьшение уровня депрессии.

Таким образом, экспериментальные данные, полученные на животных моделях, согласуются с предположением, что пирибедил может быть эффективным средством для лечения сомнолентии, дефицита внимания, когнитивной дисфункции или сниженного фона настроения у пациентов с БП. Эффективность пирибедила в отношении улучшения внимания и когнитивных функций может быть связана со стимуляцией высвобождения ацетилхолина на фоне блокады $\alpha 2$ -адренергических пресинаптических рецепторов, а антидепрессивный эффект, в свою очередь, — с активацией D2-рецепторов.

Данные о влиянии пирибедила на НМС при БП основаны в основном на анализе вторичных конечных точек исследований или апостериорном анализе исследований, направленных, в первую очередь, на изучение воздействия препарата на моторные функции. Однако дизайн некоторых исследований предусматривал именно изучение влияния пирибедила на НМС пациентов с БП и групп лиц без БП.

Эффективность пирибедила в отношении апатии изучалась в 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 37 пациентов с БП, у которых симптомы апатии проявлялись в течение первого года после установки системы глубокой стимуляции мозга в субталамические ядра для лечения МС БП [28]. Первичной конечной точкой исследования являлось уменьшение уровня апатии по Шкале апатии Старкстейна. Вторичные конечные точки включали смягчение депрессии (по Опроснику депрессии Бека) и тревожности (по Опроснику тревожности Бека), улучшение качества жизни (по опроснику Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39) и уменьшение выраженности ангедонии (по Шкале удовлетворенности жизнью Снейта—Гамильтона). Исследовательские конечные точки также включали Опросник апатии Роберта и Шкалу депрессии Гамильтона. По результатам лечения количество баллов по Шкале апатии Старкстейна уменьшилось на 34,6% в группе пирибедила по сравнению с уменьшением на 3,2% в группе плацебо ($p=0,015$), а по Опроснику апатии Роберта — снизилось на 46,6% против увеличения на 2,3% в группе плацебо ($p=0,005$). В группе лечения пирибедилом количество баллов по Опроснику депрессии Бека уменьшилось на 19,8, тревожности по Опроснику тревожности Бека — на 22,8% (в группе плацебо отмечалось увеличение на 1,4% и уменьшение на 8,3% соответственно; статистической значимости достичь не удалось). Прием пирибедила также приводил к улучшению качества жизни (-16,2% против +6,7% в группе плацебо; $p=0,08$) и уменьшению выраженности ангедонии (-49% против -5,6% в группе плацебо; $p=0,08$).

Влияние пирибедила на уровень бодрости изучалось в 11-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании, в которое было включено 80 пациентов с БП, испытывающих повышенную дневную сонливость на фо-

не приема прамипексола или ропинирола [29]. Пирибедил назначался в дозах, эквивалентных по отношению к принимаемым до исследования препаратам. Первичной конечной точкой было среднее время реакции во второй части теста «на бодрость» Батарей тестов по оценке внимания. Вторичные конечные точки включали Шкалу сонливости Эпворта, Унифицированную шкалу оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS), нейропсихологическое тестирование. В исследовании не было показано статистически значимых результатов по оценке времени реакции, однако пациенты, принимавшие пирибедил, показали более выраженное снижение по Шкале сонливости Эпворта по сравнению с пациентами, продолжившими прием прамипексола или ропинирола (-4 балла против -2 баллов; $p < 0,01$).

В исследовании A. Castro-Caldas и соавт. [12] сравнивались влияние пирибедила и бромокriptина на когнитивные функции в группах из 178 пациентов с ранней БП. Как через 6, так и через 12 мес был выявлен значимый положительный эффект пирибедила на результаты Висконсинского теста сортировки карточек у пациентов младше 70 лет (+0,2 балла), в то время как в группе бромокriptина отмечено ухудшение на 0,3 балла ($p = 0,03$). Пирибедил также продемонстрировал положительное влияние на функции памяти у испытуемых, не страдающих БП. Два рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования, проведенных в младшей и старшей возрастных группах здоровых лиц, выявило, что пирибедил повышал когнитивные функции (время реакции, вспоминание слов и картинок, рабочую память, способность к решению задач) [30, 31].

Доказательства, подтверждающие возможный антидепрессивный эффект пирибедила, получены преимущест-

венно из неконтролируемых исследований. В работе G. Mentenopoulos и соавт. [11] баллы по Опроснику депрессии Бека на фоне приема пирибедила снизились на 29% ($p < 0,01$), хотя отсутствие группы сравнения не может исключить влияния эффекта плацебо. P. Rondot и соавт. [13] также отметили снижение уровня депрессии на 30% после лечения пирибедилом в открытом исследовании, что не исключает эффекта плацебо.

В рекомендациях по лечению МС и НМС БП действие пирибедила рассматривается как эффективное для коррекции МС БП в качестве симптоматической монотерапии, в качестве дополнительной к леводопе терапии при лечении пациента с начальными стадиями БП.

Данные результаты согласуются с нашими наблюдениями.

Приверженность лечению является одним из важнейших факторов эффективности терапевтических стратегий [32]. В исследовании D.J. Daley и соавт. [33] на 772 пациентах с БП определены факторы, влияющие на приверженность терапии: аффективные расстройства, когнитивные нарушения, недостаточная эффективность в отношении симптомов заболевания, влияющих на качество жизни, более молодой возраст дебюта заболевания и большая длительность болезни, сложный режим дозирования, назначение сразу нескольких препаратов, прием алкоголя, низкий уровень образования и низкая осведомленность о заболевании, отсутствие супруга/партнера, низкий социальный уровень, отсутствие работы и мужской пол. Пирибедил, обладая хорошим профилем безопасности и переносимости, а также, предположительно, оказывая положительный эффект в отношении таких НМС БП, как повышенная дневная сонливость, депрессия, апатия, ангедония и когнитивные функции, может значительно повышать качество жизни пациентов и их приверженность терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008 Sep;255 Suppl 5:18-32. doi: 10.1007/s00415-008-5004-3
- Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424
- Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014 Oct;14(5):310-22. doi: 10.1136/practneurol-2013-000741. Epub 2014 Apr 3.
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Aug;33(8):1248-66. doi: 10.1002/mds.27372. Epub 2018 Mar 23.
- Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease — an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019 Feb;34(2):180-98. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17.
- Титова НВ, Чаудхури КР. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(4):5-18. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.1 [Titova NV, Chaudhuri KR. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(4):5-18. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.1 (In Russ.)].
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease? *J Neurol*. 2002 Apr;249(4):419-23. doi: 10.1007/s004150200032
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, et al. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2015 May;14(5):518-31. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00019-8. Epub 2015 Apr 12.
- Santangelo G, Trojano L, Barone P, et al. Apathy in Parkinson's disease: diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment. *Behav Neurol*. 2013 Jan 1;27(4):501-13. doi: 10.3233/BEN-129025
- Santangelo G, D'Iorio A, Maggi G, et al. Cognitive correlates of "pure apathy" in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Aug;53:101-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.023. Epub 2018 Apr 24.
- Mentenopoulos G, Katsarou Z, Bostantjopoulou S, et al. Piribedil therapy in Parkinson's disease. Use of the drug in the retard form. *Clin Neuropharmacol*. 1989 Feb;12(1):23-8.
- Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, et al. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Apr;21(4):500-9. doi: 10.1002/mds.20750
- Rondot P, Ziegler M. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study. *J Neurol*. 1992;239 Suppl 1:S28-34. doi: 10.1007/BF00819564

14. Broen MP, Narayan NE, Kuijf ML, et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2016 Aug;31(8):1125-33. doi: 10.1002/mds.26643. Epub 2016 Apr 29.
15. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Onset and evolution of anxiety in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2017 Feb;24(2):404-11. doi: 10.1111/ene.13217. Epub 2016 Dec 29.
16. Pertovaara A, Haapalinna A, Sirvio J, et al. Pharmacological properties, central nervous system effects, and potential therapeutic applications of atipamezole, a selective alpha2-adrenoceptor antagonist. *CNS Drug Rev.* 2005 Autumn;11(3):273-88. doi: 10.1111/j.1527-3458.2005.tb00047.x
17. Tellez S, Colpaert F, Marien M. Acetylcholine release in the rat prefrontal cortex *in vivo*: modulation by alpha 2-adrenoceptor agonists and antagonists. *J Neurochem.* 1997 Feb;68(2):778-85. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.68020778.x
18. Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A. Evaluation of the alpha2C-adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target studies in transgenic mouse models. *Life Sci.* 2001 Apr 6;68(19-20):2277-85. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01016-5
19. Rizk P, Salazar J, Raisman-Vozari R, et al. The alpha2-adrenoceptor antagonist dexefaroxan enhances hippocampal neurogenesis by increasing the survival and differentiation of new granule cells. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Jun;31(6):1146-57. doi: 10.1038/sj.npp.1300954
20. Smith L, De Salvia M, Jenner P, et al. An appraisal of the antiparkinsonian activity of piribedil in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmosets. *Mov Disord.* 1996 Mar;11(2):125-35. doi: 10.1002/mds.870110203
21. Smith LA, Jackson MG, Bonhomme C, et al. Transdermal administration of piribedil reverses MPTP-induced motor deficits in the common marmoset. *Clin Neuropharmacol.* 2000 May-Jun;23(3):133-42. doi: 10.1097/00002826-200005000-00002
22. Smith LA, Tel BC, Jackson MJ, et al. Repeated administration of piribedil induces less dyskinesia than L-dopa in MPTP-treated common marmosets: a behavioural and biochemical investigation. *Mov Disord.* 2002 Sep;17(5):887-901. doi: 10.1002/mds.10200
23. Millan MJ, Cussac D, Milligan G, et al. Antiparkinsonian agent piribedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human alpha(2)-adrenoceptors: cellular and functional characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Jun;297(3):876-87.
24. Turle-Lorenzo N, Maurin B, Puma C, et al. The dopamine agonist piribedil with L-DOPA improves attentional dysfunction: relevance for Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Nov;319(2):914-23. doi: 10.1124/jpet.106.109207. Epub 2006 Aug 18.
25. Flynn DD, Mash DC. Characterization of L-[3H]nicotine binding in human cerebral cortex: comparison between Alzheimer's disease and the normal. *J Neurochem.* 1986;47:1948-54.
26. Marighetto A, Valerio S, Philippin JN, et al. Comparative effects of the dopaminergic agonists piribedil and bromocriptine in three different memory paradigms in rodents. *J Psychopharmacol.* 2008 Jul;22(5):511-21. doi: 10.1177/0269881107083836. Epub 2008 Feb 28.
27. Brocco M, Dekeyne A, Papp M, et al. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, piribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol.* 2006 Nov;17(7):559-72. doi: 10.1097/01.fbp.0000236267.41806.5b
28. Thobois S, Lhommee E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain.* 2013 May;136(Pt 5):1568-77. doi: 10.1093/brain/awt067. Epub 2013 Mar 29.
29. Eggert K, Ohlwein C, Kassubek J, et al. Influence of the nonergot dopamine agonist piribedil on vigilance in patients With Parkinson Disease and excessive daytime sleepiness (PiViCog-PD): an 11-week randomized comparison trial against pramipexole and ropinirole. *Clin Neuropharmacol.* 2014 Jul-Aug;37(4):116-22. doi: 10.1097/WNF.0000000000000041
30. Peretti CS, Gierski F, Harrois S. Cognitive skill learning in healthy older adults after 2 months of double-blind treatment with piribedil. *Psychopharmacology.* 2004 Nov;176(2):175-81. doi: 10.1007/s00213-004-1869-8. Epub 2004 May 12.
31. Schuck S, Bentue-Ferrer D, Kleinermans D, et al. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002 Feb;16(1):57-65. doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00070.x
32. Straka I, Minar M, Skorvanek M, et al. Adherence to Pharmacotherapy in Patients With Parkinson's Disease Taking Three and More Daily Doses of Medication. *Front Neurol.* 2019 Jul 31;10:799. doi: 10.3389/fneur.2019.00799. eCollection 2019.
33. Daley DJ, Myint PK, Gray RJ, Deane KH. Systematic review on factors associated with medication non-adherence in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Dec;18(10):1053-61. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.09.004. Epub 2012 Sep 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.05.2022/16.07.2022/18.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Servier. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Яковенко Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7514-5736>

Аббасов Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-0555-0445>