

Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии

Катунина Е.А.^{1,2}, Залялова З.А.^{3,4}, Похабов Д.В.^{5,6}, Иванова М.З.^{1,2}, Семенова А.М.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ²отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁴Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань; ⁵кафедра нервных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ⁶центр инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУЗ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;
³Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁴Россия, 420061, Казань, ул. Николая Ершова, 65;
⁵Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁶Россия, 660037, Красноярск, ул. Коломенская, 26

В обзоре представлены современные данные об особенностях развития нейродегенеративного процесса на ранних стадиях болезни Паркинсона (БП), рассмотрена гипотеза о наличии body-first и brain-first подтипов дебюта заболевания. К наиболее ранним проявлениям болезни относятся такие симптомы, как парасомнии, запоры, гипосмия, тревожно-депрессивное расстройство, дневная сонливость, изменение цветовосприятия, когнитивная дисфункция, легкие моторные проявления. Диагноз БП может быть поставлен при возникновении характерных двигательных проявлений: гипокинезии, тремора покоя, мышечной ригидности. В качестве подтверждающих методик используются ультразвуковое исследование черной субстанции, магнитно-резонансная томография в режиме SWI, а также методы функциональной нейровизуализации. Подход к лечению ранних стадий БП носит возраст-зависимый характер. Пациентам старше 70 лет рекомендуют начинать терапию с препаратов леводопы, более молодым пациентам — с агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), амантадинов, ингибиторов МАО-В. Разбираются механизмы действия АДР, возможности их влияния на моторные и немоторные симптомы БП. Особое место уделено пирибедилу, у которого за счет двойного механизма действия отмечают положительный эффект в отношении когнитивных функций, депрессии, апатии, а также минимальный эффект в отношении дневной сонливости.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; начальные стадии; агонисты дофаминовых рецепторов; пирибедил.

Контакты: Елена Анатольевна Катунина; elkatunina@mail.ru

Для ссылки: Катунина ЕА, Залялова ЗА, Похабов ДВ, Иванова МЗ, Семенова АМ. Болезнь Паркинсона. Фокус на ранние стадии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):95–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103

Parkinson's disease. Focus on early stages

Katunina E.A.^{1,2}, Zalyalova Z.A.^{3,4}, Pokhabov D.V.^{5,6}, Ivanova M.Z.^{1,2}, Semenova A.M.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁴Consultative and Diagnostic Center for Extrapyramidal Pathology and Botulinum Toxin Therapy of the Republic of Tatarstan, Kazan; ⁵Department of Nervous System Diseases, V.F. Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ⁶Center of innovative neurology, extrapyramidal diseases and botulinum therapy, Federal Siberian Research Clinical Center, FMBA of Russia, Krasnoyarsk
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build 10, Moscow 117513, Russia;
³49, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ⁴65, Nikolaya Ershova St., Kazan 420061, Russia;
⁵1, Partisana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia; ⁶26, Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia

The review presents current data on the peculiarities of the neurodegenerative process in the early stages of Parkinson's disease (PD) and considers the hypothesis of the presence of body-first and brain-first subtypes of the disease onset. The earliest manifestations of the disease include symptoms such as parasomnia, constipation, hyposmia, anxiety-depressive disorder, daytime sleepiness, color perception changes, cognitive dysfunction, and mild motor manifestations. The diagnosis of PD can be made when characteristic motor manifestations occur: hypokinesia, rest tremor, muscle rigidity. Substantia nigra ultrasound, magnetic resonance imaging in SWI mode, and functional neuroimaging methods are used as confirmatory methods. The approach to the treatment of early stages of PD is age dependent. Patients over 70 years of age are recommended to start therapy with levodopa; younger patients — with dopamine receptor agonists (ADR), amantadines, MAO-B inhibitors. The mechanisms of ADR action, the possibility of their influence on the motor and non-motor symptoms of PD are analyzed. A special place is given to piribedil, which, due to the dual mechanism of action, has a positive effect on cognitive functions, depression, apathy, as well as a minimal effect on daytime sleepiness.

Keywords: Parkinson's disease; initial stages; dopamine receptor agonists; piribedil.

Contact: Elena Anatolyevna Katunina; elkatunina@mail.ru

For reference: Katunina EA, Zalyalova ZA, Pokhobov DV, Ivanova MZ, Semenova AM. Parkinson's disease. Focus on early stages. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):95–103. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-95-103

Современные представления о патогенезе и клинических проявлениях ранних стадий болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) относится к числу наиболее распространенных и социально значимых нейродегенеративных заболеваний [1]. Долгое время считалось, что БП связана исключительно с поражением черной субстанции и базальных ганглиев. На сегодняшний день БП рассматривается как мультисистемное и мультинейротрансмиттерное заболевание. Значительным шагом к изменению представлений о характере и последовательности нейродегенеративного процесса стала теория Н. Браак. На основании серии патоморфологических исследований Н. Браак и соавт. показали, что уже на ранней стадии заболевания тельца Леви обнаруживаются в обонятельных луковицах, нижних отделах ствола мозга [2, 3]. Клинически это проявляется дисфункцией обоняния, нарушением работы желудочно-кишечного тракта. На 2-й стадии процесс распространяется на вышележащие структуры ствола, вовлекая серотонинергические, норадренергические и холинергические нейроны, что приводит к нарушению поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, тревожно-депрессивным расстройствам, когнитивной дисфункции. И только на 3-й стадии нейродегенеративный процесс переходит на черную субстанцию, в результате чего развиваются двигательные симптомы (брадикинезия, тремор, мышечная ригидность). На 4–6-й стадиях изменения отмечаются в большинстве отделов головного мозга (лимбическая система, кора), что ведет к большому разнообразию немоторных проявлений болезни. Вместе с тем теория Н. Браак не однозначна. Описанная стадийность развития патологического процесса прослеживается далеко не у всех пациентов. По данным патоморфологических исследований, у ряда больных первоначальные скопления α -синуклеина (тельца Леви) обнаруживаются как в черной субстанции, так и в коре головного мозга или в амигдале. При этом изменений в нижних отделах ствола головного мозга долгое время не выявляется [4]. Более того, отложения α -синуклеина далеко не всегда являются причиной гибели нейронов. Например, развитие одной из аутосомно-рецессивных форм БП с ранним началом связано с мутацией в гене белка паркина; тельца Леви при этой форме отсутствуют [5]. Не укладывается в модель нейродегенеративного процесса, описанную Н. Браак, болезнь диффузных телец Леви, или деменция с тельцами Леви, при которой симптомы деменции предшествуют симптомам паркинсонизма.

Несмотря на продолжающуюся дискуссию, большинством авторов признается «периферическая» гипотеза начала заболевания с каудоростральным градиентом распространения агрегатов α -синуклеина начиная с обонятельной луковицы и/или нервных окончаний подслизистого слоя кишечника — гипотеза «двойного удара», представленная С.Н. Hawkes и соавт. (2007) [6]. В дальнейшем патологиче-

ские формы белка распространяются либо антеградно по обонятельным путям, либо ретроградно по волокнам блуждающего нерва и симпатическим волокнам до стволовых структур к дорсальному двигательному ядру блуждающего нерва [7, 8]. Подтверждением возможности распространения агрегатов α -синуклеина от периферии к центру по вегетативным волокнам служат результаты экспериментальных исследований с введением мономеров/олигомеров/фибрилл α -синуклеина в стенку кишечника и их последующим обнаружением в стволовых структурах [9], обнаружение включений α -синуклеина в нервных волокнах желудочно-кишечного тракта за много лет до постановки диагноза БП [10], а также данные эпидемиологических наблюдений, свидетельствующие о том, что ваготомия, по-видимому, защищает от БП [11–13].

В последние годы активно обсуждается гипотеза о наличии двух подтипов дебюта патологического процесса при БП: body-first или brain-first. При первом подтипе первоначально вовлекается периферическая нервная система, при втором — структуры головного мозга [10, 14]. Для body-first варианта характерно раннее появление симптомов вегетативной недостаточности в виде дисфункции кишечника, чаще всего запоров, за 10–20 лет до развития типичных моторных признаков заболевания. Результаты недавно проведенных исследований кишечника с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с [¹¹C]донепезилом (радиоизотопной меткой ацетилхолинэстеразы) выявили снижение сигнала в парасимпатических терминалях как толстого, так и тонкого кишечника у пациентов на ранних стадиях БП, в том числе у пациентов с парасомниями — синдромом нарушения поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (СНП-СБДГ) — до развития двигательных симптомов болезни [15, 16]. В настоящее время СНП-СБДГ рассматривается как наиболее ранний и специфичный маркер синуклеинопатий [17]. Кроме того, скинтиграфия миокарда с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (маркер переносчика норадреналина) выявляет на продромальных стадиях БП симпатическую денервацию миокарда [18–20]. У пациентов с body-first вариантом дебюта заболевания ретроградное распространение патологических форм α -синуклеина по парасимпатическим и симпатическим волокнам приводит к более симметричному поражению черной субстанции, что сопровождается отсутствием значимой асимметрии накопления 18F-DOPA (флюородопа, маркер дофаминергической дегенерации) на ПЭТ-КТ [16, 21] и, соответственно, меньшей моторной асимметрией при развитии симптоматики. Кроме того, особенностью этой группы пациентов является раннее вовлечение *locus coeruleus* и развитие СНП-СБДГ за 15–20 лет до дебюта двигательных симптомов заболевания [16, 21, 22]. Напротив, brain-first вариант развития заболевания приводит к асимметричной ипсилатеральной дегенерации нейронов черной субстанции по данным функциональной нейровизуализации

с 18F-DOPA и значительно большей моторной асимметрии при развитии симптоматики [23].

Таким образом, накапливающиеся данные исследований позволяют выделить продромальную (домоторную) стадию заболевания, проявляющуюся спектром немоторных симптомов: запоры, гипосмия, СНП-СБДГ, разнообразные эмоционально-аффективные нарушения, расстройство мочеполювой сферы, дневная сонливость, нарушения цветовосприятия, когнитивная дисфункция, легкие моторные проявления. Данные симптомы неспецифичны и не позволяют поставить на этом этапе диагноз паркинсонизма. Чем больше выявляется немоторных признаков, тем выше риск развития БП. В 2015 г. были опубликованы исследовательские критерии продромальной стадии заболевания. На основании факторов риска и сочетания продромальных симптомов возможно проведение расчета вероятности развития БП [24]. Однако следует понимать, что в настоящее время не существует 100% надежных средств для выявления продромальной БП. Поэтому диагностические критерии продромальной БП обязательно будут вероятностными.

Диагностика БП на ранних стадиях

Диагноз БП на сегодняшний день возможно установить на основании характерных двигательных проявлений заболевания: сочетания брадикинезии с тремором покоя и мышечной ригидностью, соответствующих синдрому паркинсонизма [критерии Международного общества изучения расстройств движения и болезни Паркинсона (Movement Disorder Society, MDS) 2015 г.]. Клинически достоверный диагноз может быть поставлен при отсутствии абсолютных критериев исключения, отсутствии «красных флажков» и наличии как минимум двух поддерживающих критериев [25, 26]. Наиболее значимыми поддерживающими критериями являются: наличие выраженного ответа на препараты леводопы, выявление при осмотре характерного тремора покоя с ротаторным компонентом и потеря обоняния [25, 26]. Среди дополнительных методов исследования наиболее высокоспецифичными являются методы функциональной нейровизуализации — ПЭТ с флюородопой и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), ДАТ-сканирование с дофаминовым транспортером. На сегодняшний момент ДАТ-сканирование отсутствует в Российской Федерации. ПЭТ с флюородопой выполняется в единичных центрах. Эти методы относятся к высоко дорогостоящим и не являются рутинными или обязательными в диагностике БП ни в одной стране мира. В качестве дополнительных методик также применяют ультразвуковое исследование (УЗИ) черной субстанции (транскраниальная сонография) и высокопольную магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга в режиме SWI (Susceptibility Weighted Imaging — изображение, взвешенные по магнитной восприимчивости). УЗИ черной субстанции позволяет выявить признаки гиперэхогенности. На МРТ с разрешающей способностью 3 Тл пропадает характерное разделение черной субстанции на две доли — отсутствие симптома «ласточкина хвоста» [27]. В действующих на 2023 г. клинических рекомендациях по лечению БП [28] среди рекомендованных методов диагностики отмечены: УЗИ черной субстанции (в диагностически сложных случаях, а также с целью ранней диагностики БП и выявления лиц из группы риска БП), а так-

же МРТ и/или КТ головного мозга (пациентам с «красными флажками» или имеющим атипичную для БП клиническую картину с целью диагностики иных причин синдрома паркинсонизма) [28]. Специфических лабораторных методов диагностики БП на сегодняшний день не существует. Пациентам молодого возраста (до 40 лет) при наличии симптомов паркинсонизма необходимо исключить гепатолентикулярную дегенерацию на основании исследования крови (на содержание церулоплазмينا, общей и свободной меди), мочи (суточная экскреция меди в моче), наличия кольца Кайзера—Флейшера по периферии роговицы [29]. Рекомендуется также проводить ДНК-диагностику пациентам с семейными случаями (при наличии заболевания у двух и более родственников) для определения риска развития у них БП [30].

Терапия ранних стадий БП

Терапия ранних стадий БП на сегодняшний день носит симптоматический характер и включает в себя как дофаминергическую терапию, позволяющую контролировать выраженность моторных и части немоторных симптомов заболевания, так и препараты других групп для коррекции эмоционально-аффективных расстройств, когнитивной дисфункции, психических и вегетативных нарушений. Согласно клиническим рекомендациям по лечению БП, вторичного паркинсонизма и других заболеваний, проявляющихся синдромом паркинсонизма, дофаминергические средства пациентам с БП назначают при ограничении повседневной активности больного или появлении озабоченности пациента [28]. Рекомендовано начинать лечение с монотерапии. В качестве монотерапии могут быть использованы агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В), амантадины, холинолитики, леводопа. На выбор лекарственной терапии влияют возраст пациента, тяжесть симптоматики и длительность заболевания на момент обращения, сопутствующие заболевания, индивидуальные факторы (активность пациента, его профессиональная деятельность, особенности отношения к заболеванию и лечению) [28]. В любом случае необходимо подробно объяснить пациенту, его родственникам возможности и преимущества рекомендуемых лекарственных средств. Назначение в качестве начальной терапии ингибиторов МАО-В показано пациентам с легкими двигательными нарушениями независимо от возраста. Лечение с АДР начинают у пациентов в возрасте до 70–75 лет с умеренно выраженными двигательными нарушениями. У пациентов с выраженными двигательными и когнитивными нарушениями, серьезными преморбидными заболеваниями, лиц пожилого возраста (старше 70 лет) в связи с высоким риском нейропсихиатрических осложнений лечение начинают с препаратов леводопы [28].

Применение АДР для лечения ранних стадий БП

АДР являются самой многочисленной и часто применяемой группой противопаркинсонических препаратов. Это связано с их высокой симптоматической активностью, не уступающей на начальных этапах леводопе, наличием антиоксидантного эффекта и нейропротективным действием [31–36]. Обладая длительным периодом полураспада, в отличие от леводопы, АДР более физиологично воздей-

вуют на постсинаптические структуры, что снижает риск развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Так, в 5-летнем исследовании с ропиниролом и леводопой частота развития дискинезий составила для ропинирола 20%, для леводопы — 45% [37]. В исследовании CALM-PD с прамипексолом и леводопой через 2 года терапии моторные осложнения развились у 28% пациентов в группе прамипексола и у 51% пациентов в группе леводопы [38]. В исследованиях CALM-PD с прамипексолом и REAL-PET с ропиниролом изучался нейропротективный потенциал соответствующих препаратов [38, 39]. Было выявлено меньшее угнетение захвата радиолиганда на ОФЭКТ в группе агонистов по сравнению с пациентами, получавшими леводопу, через 2–4 года наблюдений, что расценивалось как снижение темпов прогрессирования заболевания на фоне долгосрочной терапии АДР [38, 39]. Однако результаты последующего исследования PROUD с дизайном отсроченного старта не выявили различий через 15 мес исследования ни по Унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона MDS (Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS), ни по данным ОФЭКТ между группами, изначально получавшими прамипексол или леводопу [40]. Для подтверждения нейропротективного эффекта АДР требуются крупные долгосрочные исследования с применением методов функциональной нейровизуализации. Основной клинический эффект АДР связывают с воздействием на D2-рецепторы нигростриарного тракта [41]. Активацией дофаминергических рецепторов обусловлены и основные периферические побочные эффекты этой группы препаратов (гастроинтестинальные: тошнота, рвота; кардиоваскулярные: ортостатическая гипотензия), а также центральные побочные реакции (сонливость, психозы, галлюцинации, импульсивно-компульсивные расстройства). Тошнота, рвота, постуральная гипотензия достаточно часто возникают при применении АДР в первые дни-недели после назначения. Для их уменьшения рекомендуется постепенная титрация препаратов, прием только после еды, а также предварительный прием за 20–30 мин 10 мг домперидона (мотилиума). Отечность нижних конечностей — специфический побочный эффект, который может возникнуть на фоне долгосрочной терапии препаратами. Механизм развития этого побочного эффекта не ясен. В отдельных случаях замена одного агониста на другой приводит к исчезновению отека, но в большинстве случаев требуется полная отмена АДР. Внезапные приступы дневной сонливости описаны при приеме прамипексола, ропинирола, ротигопина [42, 43], что ограничивает применение АДР у водителей, а также у пациентов, работа которых связана с движущимися механизмами или высотой. АДР чаще, чем препараты леводопы, вызывают психотические нарушения, особенно у пожилых больных, а также импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР) [42, 43]. Частота ИКР при БП варьирует в широких пределах (от 3,5 до 42,8%) [44–49]. ИКР чаще развиваются при применении высоких доз АДР или при комбинации с препаратами леводопы [43]. Подобные нарушения могут проявляться синдромом дофаминовой дисрегуляции с чрезмерным неконтролируемым приемом дофаминергических средств, патологическими пристрастиями (шопинг, азартные игры, сексуальная расторможенность), навязчивыми стереотипными движениями (пандинг).

Большинство АДР представлены таблетированными препаратами. Ротиготин имеет трансдермальную форму введения, апоморфин — парентеральную (в настоящее время в России ожидается регистрация парентеральной формы апоморфина). Несмотря на различную степень влияния на D2-рецепторы, клиническая эффективность АДР примерно одинакова. В 2014 г. опубликованы результаты метаанализа 23 исследований эффективности монотерапии АДР, который показал сопоставимость их эффекта как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с леводопой [50]. Вместе с тем могут иметь место индивидуальные различия, касающиеся как эффективности, так и переносимости АДР. Изучению вопроса эквивалентности доз при переходе с одного агониста на другой посвящен ряд работ. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют использовать следующие соотношения: 1 мг прамипексола = 4 мг ропинирола = 4 мг ротигопина = 100 мг пирибедила [51].

Среди АДР пирибедил имеет особенный спектр активности, который характеризуется «тройным» профилем связывания: сбалансированное сродство к D2- и D3-дофаминовым рецепторам; «избирательный» антагонизм в отношении α 2-адренорецепторов; минимальное взаимодействие с серотонинергическими рецепторами [52]. D2-рецепторы сверхчувствительны при БП, поэтому частичного агонизма достаточно для улучшения двигательной дисфункции (повышение активности нигростриарного пути) при одновременном ограничении нежелательных эффектов из-за «чрезмерной дозы» «нормочувствительных» D2-рецепторов других дофаминергических путей. Кроме того, антагонизм α 2-адренорецепторов усиливает адренергическую, дофаминергическую и холинергическую передачу, благоприятно влияя на двигательную функцию, когнитивные способности, настроение и целостность дофаминергических нейронов [52, 53]. Умеренная активность пирибедила в отношении D3-рецепторов в сочетании с отсутствием сродства к D1-рецепторам обуславливает более низкий риск развития импульсивно-компульсивных расстройств, в отличие от других препаратов из группы АДР [52]. С адреномиметическим эффектом препарата связывают его дополнительный положительный эффект на аксиальные симптомы (туловищная акинезия, застывание при ходьбе, постуральная неустойчивость), традиционно малочувствительные к дофаминзаместительной терапии, а также на механизмы дискинезии [54]. В отличие от прамипексола, в литературе нет описаний усиления или развития камптокормии на фоне лечения пирибедилом [55, 56]. В экспериментах на животных было продемонстрировано антиоксидантное действие пирибедила, его способность уменьшать продукцию свободных радикалов [57]. Нейропротективный потенциал препарата связывают не только с его антиоксидантным эффектом, но и с торможением гиперактивности субталамического ядра, снижением выделения глутамата, а также активацией продукции факторов роста [58].

Эффективность пирибедила в лечении ранних стадий БП показана в плацебоконтролируемом исследовании REGAIN [59]. В течение 7 мес пациенты с только что установленным диагнозом БП получали пирибедил в дозе 300 мг в сутки или плацебо. Результаты исследования выявили снижение суммарного балла (–4,9 балла) по UPDRS по сравнению с группой плацебо (+2,6 балла). Значимые различия между группами также отмечались по субшкале дви-

гательной активности и субшкале повседневной активности [59]. Положительные результаты плацебоконтролируемого исследования были подтверждены в открытом исследовании, где пирибедил показал эффективность в отношении как двигательных функций, так и настроения [60]. В недавно опубликованном систематическом обзоре, посвященном сравнению эффективности и безопасности пирибедила и прамипексола на ранних стадиях БП, не отмечено статистически значимых различий показателей повседневной активности (II часть шкалы UPDRS), а также двигательных симптомов (III часть шкалы UPDRS) на 10–18-й или 22–30-й неделях применения препаратов. Не было выявлено различий также в профиле безопасности и развитии таких побочных явлений, как тошнота, запоры, тревога, артериальная гипотензия, сонливость [61].

Комбинированная нейротрансмиттерная активность пирибедила обуславливает его специфическую эффективность в отношении целого ряда немоторных симптомов при БП – когнитивных, эмоционально-аффективных, поведенческих, дневной сонливости. Когнитивные нарушения различной степени тяжести характерны как для начальных, так и для развернутых стадий заболевания. Умеренное когнитивное расстройство выявляется у 15–20% пациентов *de novo* [62]. Средние цифры распространенности умеренного когнитивного расстройства у больных с БП колеблются в диапазоне 20–60% [63–65]. Распространенность деменции составляет 75–90% [66, 67]. Когнитивная дисфункция ассоциируется с ухудшением качества жизни, приводит к необходимости постороннего ухода, увеличивает стоимость лечения [68]. Пирибедил может иметь дополнительное преимущество при коррекции умеренного когнитивного расстройства при БП перед другими АДР в связи с дополнительным влиянием на норадренергическую сферу. В исследовании Н.В. Федоровой и О.С. Левина на фоне 4-месячного курса пирибедила у больных на ранних и развернутых стадиях БП отмечалось увеличение общей оценки по Шкале деменции Маттиса, преимущественно за счет улучшения внимания, значимо улучшились показатели выполнения теста на логическую и зрительную память [69]. Эффективность пирибедила в отношении когнитивных расстройств подтверждена также в других работах [70, 71].

Антидепрессивный эффект характерен для всей группы АДР. Депрессия и тревога не только являются частыми симптомами начальных стадий заболевания, но и могут предшествовать развитию моторных проявлений. Уменьшение выраженности депрессии у пациентов с БП на фоне приема пирибедила доказано в эксперименте на животных и в клинических исследованиях [60, 71–73].

Апатия является одним из наиболее распространенных симптомов, встречающихся у пациентов с БП, и определяется как отсутствие мотивации, сопровождающееся снижением стремления к познанию и уменьшением эмоциональной вовлеченности [74–76]. Ее распространенность при БП варьирует, по данным литературы, от 16 до 42% [77]. Апатия может наблюдаться на всех стадиях заболевания, изолированно или, чаще, в сочетании с деменцией, депрессией, тревогой [78, 79]. Апатия также может появиться после глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation, DBS), в частности при выборе субталамического ядра в качестве мишени, и часто ассоциируется с депрессией и тревогой [80–83]. Развитие апатии, депрессии и тревоги, наблюдае-

мое после глубокой стимуляции субталамического ядра, является частью гиподопаминергического синдрома, связанного с мезолимбической дофаминергической дисфункцией на фоне снижения доз противопаркинсонических препаратов [82, 84, 85]. Тяжелые прогрессирующие депрессия и апатия являются причиной повышения риска суицидальных попыток у оперированных пациентов [86–88].

Эффективность пирибедила была показана в 12-недельном проспективном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с апатией, развившейся после проведения двусторонней DBS субталамического ядра [89]. В исследование включено 102 пациента в возрасте 50–70 лет с тяжелыми двигательными осложнениями на фоне приема леводопы. После операции прием агонистов дофамина был прекращен, а доза леводопы снижена до достаточной для коррекции моторных симптомов. Оценка эмоционального состояния проводилась ежемесячно по шкалам: апатии Старкстейна (Starkstein Apathy Scale; Starkstein S.E. и соавт., 1992); депрессии Бека (Beck A. и соавт., 1961), тревоги Бека (Beck A. и соавт., 1988), Гамильтона (Hamilton M., 1960). Апатия в среднем развивалась через 4,7 (3,3–8,2) мес после операции. Пациенты с апатией были рандомизированы на две группы – пирибедила и плацебо. Дозу пирибедила/плацебо увеличивали с шагом 50 мг в неделю в первые 2 нед, затем каждые 2 нед до максимальной дозы 200 мг/сут. Через 6 нед пациентам проводилась оценка по шкалам, и при наличии ≥ 14 баллов по шкале апатии суточную дозу пирибедила/плацебо увеличивали поэтапно по 50 мг каждые 2 нед до 300 мг/сут. Окончательная оценка эмоционального статуса и качества жизни по шкале PDQ-39 (39-item Parkinson's Disease Questionnaire) проводилась по окончании 12 нед фармакотерапии. Средняя доза пирибедила в конце исследования составила $239,2 \pm 154,8$ мг/сут. В группе пирибедила было отмечено значимое снижение среднего балла по шкале апатии (на 34,6%) по сравнению с группой, получающей плацебо, где показатель шкалы улучшился только на 3,2% ($p=0,015$) [89]. Терапевтический ответ обычно достигался в течение первых 6 нед лечения. Отмечалось также уменьшение выраженности депрессии по шкалам депрессии Бека и Гамильтона, но разница между группами была значимой только по шкале Гамильтона ($p=0,05$). В исследовании не было выявлено разницы между группами в показателях двигательной активности и двигательных осложнений (шкала UPDRS). На фоне приема пирибедила улучшалась повседневная активность и наблюдалась тенденция к улучшению качества жизни (шкала PDQ) [89]. Улучшение качества жизни, при отсутствии двигательного улучшения, авторами объяснялось коррекцией апатии, которая, по данным многочисленных исследований, вносит значительный вклад в снижение качества жизни у пациентов с БП [86, 88]. Результаты данной работы подтверждают «гиподопаминергическую» гипотезу апатии и депрессии на фоне резкого снижения заместительной терапии дофамином после DBS и эффективность назначения пирибедила с целью коррекции этих симптомов [89].

Нередким проявлением БП является повышенная дневная сонливость (ПДС), которая встречается примерно у половины (до 50%) пациентов с БП и коррелирует с продолжительностью заболевания [90, 91]. У 30% больных ПДС может сопровождаться эпизодами внезапного засыпания

[92, 93], что создает значительные риски в отношении падений или дорожно-транспортных происшествий [94, 95]. Следствием ПДС является также снижение повседневной активности или производительности труда. У больных с БП ПДС может иметь как первичный, так и вторичный характер. Первичный характер ПДС обусловлен вовлечением в нейродегенеративный процесс структур нижнего ствола и среднего мозга, а также снижением выработки гипокретина нейронами гипоталамуса [96]. Вторичный характер ПДС при БП может быть связан с нарушениями ночного сна, апноэ во сне, хронической усталостью, постпрандиальной гипотензией, приемом снотворных, седативных, антигистаминных и ряда других препаратов, а также приемом дофаминергических препаратов [97]. В частности, более высокие дозы дофаминергических препаратов могут вызывать сонливость или ухудшать ночной режим сна [98, 99]. В полисомнографическом исследовании преимущественно молодые пациенты с БП жаловались на сонливость после приема дофаминергических препаратов [100]. Впервые приступы внезапной дневной сонливости были описаны на фоне применения неэрголоиновых АДР, а затем на фоне использования других агонистов и леводопы [101]. Результаты недавно опубликованного 8-недельного многоцентрового рандомизированного исследования с активным контролем показали преимущество пирибедила перед другими АДР в отношении ПДС. Пациенты, не менее 4 нед принимающие стабильную дозу прамипексола/ропинирола, были рандомизированы либо в группу, продолжающую лечение прамипексолом/ропинирилом, либо в группу пирибедила с коррекцией его дозы для достижения сопоставимости влияния на моторные симптомы. Результаты исследования показали, что медиана снижения числа баллов по Шкале сонливости Эпворта на фоне приема пирибедила была в 2 раза больше, чем при применении прамипексола и ропинирола [102]. Сравнительный анализ влияния на когнитивные функции, в частности на внимание, не выявил различий между груп-

пами. Различий не было выявлено также по шкале UPDRS, что доказывало сопоставимость эффекта пирибедила в отношении двигательных симптомов при использовании в эквивалентной дозе. Благоприятный профиль пирибедила в отношении ПДС, вероятно, объясняется его норадренергической активностью за счет антагонизма к $\alpha 2$ -адренорецепторам, в отличие от ропинирола и прамипексола, являющихся агонистами D2/D3-рецепторов [52, 103].

Заключение

БП на сегодняшний день рассматривается как заболевание, имеющее длительный доклинический (домоторный) период, продолжающийся 10–20 лет, в течение которого могут появляться различные немоторные симптомы, отражающие постепенное прогрессирование нейродегенеративного процесса, вовлекающего на начальном этапе периферическую вегетативную систему, ствол и средний мозг. Кроме того, может появляться минимальная моторная симптоматика — небольшая гипокинезия, гипомимия, эпизодический тремор, легкие изменения походки, которые не формируют синдром паркинсонизма. Подтвердить диагноз на этом этапе могут только методы функциональной нейровизуализации (ПЭТ, ДАТ-сканирование), которые не относятся к рутинным. Поэтому вопрос о разработке доступных методов ранней диагностики БП стоит очень остро [104]. При установлении клинического диагноза лечение начинают с монотерапии, постепенно переходя к комбинации различных противопаркинсонических препаратов. К числу наиболее часто выбираемых препаратов монотерапии относятся АДР. Несмотря на сходный профиль эффективности и безопасности, каждый препарат обладает индивидуальными фармакологическими особенностями. Наличие дополнительных рецепторных мишеней (как, например, у пирибедила — норадренергической активности) расширяет возможности препарата в отношении ряда немоторных симптомов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Aug;124(8):901-5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y. Epub 2017 Feb 1.
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9
3. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Mov Disord*. 2015 Feb;30(2):266-9. doi: 10.1002/mds.26060. Epub 2014 Dec 1. Erratum in: *Mov Disord*. 2017 Jan;32(1):178.
4. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):384-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03. Epub 2006 Nov 2.
5. Lunati A, Lesage S, Brice A. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Nov;174(9):628-43. doi: 10.1016/j.neurol.2018.08.004. Epub 2018 Sep 21.
6. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007 Dec;33(6):599-614. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x. Epub 2007 Oct 24.
7. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003 May;110(5):517-36. doi: 10.1007/s00702-002-0808-2
8. Borghammer P. How does Parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology. *Mov Disord*. 2018 Jan;33(1):48-57. doi: 10.1002/mds.27138. Epub 2017 Aug 26.
9. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*. 2014 Dec;128(6):805-20. doi: 10.1007/s00401-014-1343-6. Epub 2014 Oct 9.
10. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P. Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol*. 2016 Jun;79(6):940-9. doi: 10.1002/ana.24648. Epub 2016 Apr 9.
11. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Denning Y, et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One*. 2010 Jan 19;5(1):e8762. doi: 10.1371/journal.pone.0008762
12. Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2015 Oct;78(4):522-9. doi: 10.1002/ana.24448. Epub 2015 Jul 17.

13. Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):1996-2002. doi: 10.1212/WNL.0000000000003961. Epub 2017 Apr 26.
14. Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, et al. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol*. 2018 Jan;135(1):1-12. doi: 10.1007/s00401-017-1777-8. Epub 2017 Oct 16.
15. Gjerloff T, Fedorova T, Knudsen K, et al. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with ¹¹C-donepezil PET. *Brain*. 2015 Mar;138(Pt 3):653-63. doi: 10.1093/brain/awu369. Epub 2014 Dec 23.
16. Knudsen K, Fedorova TD, Hansen AK, et al. *In-vivo* staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study. *Lancet Neurol*. 2018 Jul;17(7):618-28. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30162-5. Epub 2018 Jun 1.
17. Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*. 2014 Feb 26;9(2):e89741. doi: 10.1371/journal.pone.0089741
18. Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, et al. Reduced cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2236-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000249313.25627.2e
19. Kashihara K, Imamura T, Shinya T. Cardiac ¹²³I-MIBG uptake is reduced more markedly in patients with REM sleep behavior disorder than in those with early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 May;16(4):252-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.12.010. Epub 2010 Jan 25.
20. Orimo S, Yogo M, Nakamura T, et al. (123)I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy in α -synucleinopathies. *Ageing Res Rev*. 2016 Sep;30:122-33. doi: 10.1016/j.arr.2016.01.001. Epub 2016 Feb 2.
21. Knudsen K, Fedorova TD, Horsager J, et al. Asymmetric Dopaminergic Dysfunction in Brain-First versus Body-First Parkinson's Disease Subtypes. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(4):1677-87. doi: 10.3233/JPD-212761
22. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3077-88. doi: 10.1093/brain/awaa238
23. Borghammer P. The α -synuclein origin and Connectome Model (SOC model) of Parkinson's disease: Explaining motor asymmetry, non-motor phenotypes, and cognitive decline. *J Parkinson's Dis*. 2021;11(2):455-74. doi: 10.3233/JPD-202481
24. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for Prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1600-11. doi: 10.1002/mds.26431
25. 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
26. Иллариошкин СН, Левин ОС, редакторы. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Москва: ООО «ИПК Парето-Принт»; 2017. 336 с. [Illarioshkin SN, Levin OS, eds. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu bolezni Parkinsona* [Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease]. Moscow: IPK Pareto-Print; 2017 (In Russ.)].
27. Селихова МВ, Катунина ЕА, Воун А. Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(2):69-78. doi: 10.25692/ACEN.2019.2.8 [Selikhova MV, Katunina EA, Whone A. PET and SPECT in the assessment of monoaminergic brain systems in extrapyramidal disorders. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(2):69-78. doi: 10.25692/ACEN.2019.2.8 (In Russ.)].
28. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716_1 *Bolezn' Parkinsona, vtorichnyi parkinsonizm i drugie zaboлевaniya, proyavlyayushchiesya sindromom parkinsonizma* [Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases that manifest as parkinsonism syndrome]. Clinical Recommendations. 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/716_1 (In Russ.)].
29. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона). Клинические рекомендации. 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/376_2 *Narusheniya obmena medi (bolezn' Vil'sona)* [Disorders of copper metabolism (Wilson's disease)]. Clinical Recommendations. 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/376_2 (In Russ.)].
30. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-es recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):16-34. doi: 10.1111/ene.12022. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2013 Feb;20(2):406.
31. D Med Collaborative Group; Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014 Sep 27;384(9949):1196-205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60683-8. Epub 2014 Jun 11. Erratum in: *Lancet*. 2014 Sep 27;384(9949):1186.
32. Bergamasco B, Frattola L, Muratorio A, et al. Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand*. 2000 Jun;101(6):372-80. doi: 10.1034/j.1600-0404.2000.90295a.x
33. Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology*. 1997 Sep;49(3):724-8. doi: 10.1212/wnl.49.3.724. Erratum in: *Neurology*. 1998 Mar;50(3):838.
34. Finotti N, Castagna L, Moretti A, Marzatico F. Reduction of lipid peroxidation in different rat brain areas after cabergoline treatment. *Pharmacol Res*. 2000;42(4):287-91. doi: 10.1006/phrs.2000.0690
35. Le W-D, Jankovic J. Are dopamine receptors agonists neuroprotective in Parkinson's disease? *Drugs Aging*. 2001;18(6):389-96. doi: 10.2165/00002512-200118060-00001
36. Nishibayashi S, Asanuma M, Kohno M, et al. Scavenging effects of dopamine agonists on nitric oxide radicals. *J Neurochem*. 1996;67(5):2208-11. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.67052208.x
37. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New Engl J Med*. 2000;342(20):1484-91. doi: 10.1056/nejm200005183422004
38. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*. 2002 Apr 3;287(13):1653-61. doi: 10.1001/jama.287.13.1653
39. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al; REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003 Jul;54(1):93-101. doi: 10.1002/ana.10609
40. Schapira A, Albrecht S, Barone P, et al. P1.203 immediate vs. delayed-start pramipexole in early Parkinson's disease: The proud study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:S81. doi: 10.1016/s1353-8020(09)70325-6
41. Gerlach M, Double K, Arzberger T, et al. Dopamine receptor agonists in current clinical use: Comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J Neural Transmis*. 2003;110(10):1119-27. doi: 10.1007/s00702-003-0027-5
42. Etminan M, Samii A, Takkouche B, Rochon PA. Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. *Drug Saf*. 2001;24(11):863-8. doi: 10.2165/00002018-200124110-00007
43. Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease. *Drug Saf*. 2009;32(6):475-88. doi: 10.2165/00002018-200932060-00004

44. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2010 May;67(5):589-95. doi: 10.1001/archneurol.2010.65
45. Isaias IU, Siri C, Cilia R, et al. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(3):411-5. doi: 10.1002/mds.21872
46. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(10):1461-7. doi: 10.1002/mds.22571
47. Weintraub D, Rektorova I. Impulse control disorders and related behaviors. In: D Aarsland, J Cummings, D Weintraub, K Chaudhuri, editors. *Neuropsychiatric and Cognitive Changes in Parkinson's Disease and Related Movement Disorders: Diagnosis and Management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. P. 140-52. doi: 10.1017/CBO9781139856669.014
48. Joutsa J, Martikainen K, Vahlberg T, et al. Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(2):155-60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.09.007
49. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, et al. Icarus study: Prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):317-24. doi: 10.1136/jnnp-2016-315277
50. Thorlund K, Wu P, Druyts E, et al. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease – a network meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treatm*. 2014;2014:767-76. doi: 10.2147/ndt.s60061
51. LeWitt PA, Boroojerdi B, MacMahon D, et al. Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(5):256-65. doi: 10.1097/wnf.0b013e318154c7c4
52. Millan MJ. From the cell to the clinic: A comparative review of the partial D2/D3 receptor agonist and $\alpha 2$ -adrenoceptor antagonist, piribedil, in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Ther*. 2010;128(2):229-73. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.06.002
53. Gobert A, Di Cara B, Cistarelli L, Millan MJ. Piribedil enhances frontocortical and hippocampal release of acetylcholine in freely moving rats by blockade of $\alpha 2a$ -adrenoceptors: A dialysis comparison to Talipexole and Quinelorane in the absence of acetylcholinesterase inhibitors. *J Pharmacol Exper Ther*. 2003;305(1):338-46. doi: 10.1124/jpet.102.046383
54. Delaville C, Deurwaerdere PD, Benazzouz A. Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci*. 2011 May 18;5:31. doi: 10.3389/fnsys.2011.00031. eCollection 2011.
55. Djalldetti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, et al. Camptocormia (Bent Spine) in patients with Parkinson's disease characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord*. 1999;14(3):443-7. doi: 10.1002/1531-8257(199905)14:3<443::aid-mds1009>3.0.co;2-g
56. Suzuki M, Hirai T, Ito Y, et al. Pramipexole-induced antecollis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2008;264(1-2):195-7. doi: 10.1016/j.jns.2007.08.008
57. Calzi F, Bellasio R, Guiso G, et al. Effect of piribedil and its metabolite, S584, on brain lipid peroxidation *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharmacol*. 1997;338(2):185-90. doi: 10.1016/S0014-2999(97)81947-4
58. Munchau A. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2000;76(900):602-10. doi: 10.1136/pmj.76.900.602
59. Rascol O, Dubois B, Caldas AC, et al. Early Piribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the Regain Study. *Mov Disord*. 2006;21(12):2110-5. doi: 10.1002/mds.21122
60. 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
61. Chen X, Ren C, Li J, et al. The efficacy and safety of Piribedil relative to pramipexole for the treatment of early Parkinson's disease: A systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Neuropharmacol*. 2020;43(4):100-6. doi: 10.1097/wnf.0000000000000400
62. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, et al. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson's disease: The Norwegian Parkwest Study. *Neurology*. 2009;72(13):1121-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb
63. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A Multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062-9. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181f39d0e
64. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of pd-MCI. *Mov Disord*. 2011;26(10):1814-24. doi: 10.1002/mds.23823
65. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson's disease: The Icicle-PD Study. *Neurology*. 2014;82(4):308-16. doi: 10.1212/wnl.0000000000000066
66. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):18-22. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.034
67. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, et al. Dementia and survival in Parkinson's disease: A 12-year population study. *Neurology*. 2008;70(13):1017-22. doi: 10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24
68. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):697-707. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70152-7
69. Федорова НВ, Артемьева ЕГ, Чигирь ИП, Левин ОС. Применение пронорана (пирибедила) при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(9):71-2. [Fedorova NV, Artemieva EG, Chigir IP, Levin OS. Use of Pronoran (Piribedil) in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(9):71-2 (In Russ.)].
70. Пилипович АА, Голубев ВЛ. Влияние Пронорана на когнитивные и аффективные нарушения при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(4):41-7. [Pilipovich AA, Golubev VL. An impact of pronoran on cognitive and affective disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(4):41-7 (In Russ.)].
71. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: Value of a dopaminergic agonist, Piribedil. *J Neurol*. 1992;239(S1):13-6. doi: 10.1007/bf00819561
72. Valdes P, Schneider BL. Gene therapy: A promising approach for neuroprotection in Parkinson's disease? *Front Neuroanat*. 2016 Dec 20;10:123. doi: 10.3389/fnana.2016.00123. eCollection 2016.
73. Brocco M, Dekeyne A, Papp M, Millan MJ. Antidepressant-like properties of the anti-parkinson agent, Piribedil, in rodents: Mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol*. 2006;17(7):559-72. doi: 10.1097/01.fbp.0000236267.41806.5b
74. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex – basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*. 2006;16(7):916-28. doi: 10.1093/cercor/bhj043
75. Dujardin K, Defebvre L. Apathy in Parkinson's disease: What are the underlying mechanisms? *Neurology*. 2012;79(11):1082-3. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182698dd4
76. Starkstein SE. Apathy in Parkinson's disease: Diagnostic and Etiological Dilemmas. *Mov Disord*. 2012;27(2):174-8. doi: 10.1002/mds.24061
77. Pluck GC. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):636-42. doi: 10.1136/jnnp.73.6.636
78. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(15):2175-86. doi: 10.1002/mds.22589
79. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):573-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70106-x

80. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1925-34. doi: 10.1056/nejmoa035275
81. Funkiewiez A. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):834-9. doi: 10.1136/jnnp.2002.009803
82. Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson's disease: A dopamine responsive symptom. *Mov Disord*. 2008;23(7):964-9. doi: 10.1002/mds.21949
83. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: A randomised, Multicentre Study. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):605-14. doi: 10.1016/s1474-4422(08)70114-5
84. Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*. 2005;128(6):1314-22. doi: 10.1093/brain/awh445
85. Thobois S, Ardouin C, Lhommee E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: Predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010;133(4):1111-27. doi: 10.1093/brain/awq032
86. Schrag A. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):308-12. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308
87. Voon V, Fernagut P-O, Wickens J, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: From Dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1140-9. doi: 10.1016/s1474-4422(09)70287-x
88. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):464-74. doi: 10.1016/s1474-4422(09)70068-7
89. Thobois S, Lhommee E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with Piribedil. *Brain*. 2013;136(5):1568-77. doi: 10.1093/brain/awt067
90. Paus S, Brecht HM, Köster J, et al. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(6):659-67. doi: 10.1002/mds.10417
91. Borek LL, Amick MM, Friedman JH. Non-motor aspects of Parkinson's disease. *CNS Spectrums*. 2006;11(7):541-54. doi: 10.1017/s1092852900013560
92. Tracik F, Ebersbach G. Sudden daytime sleep onset in Parkinson's disease: Polysomnographic recordings. *Mov Disord*. 2001;16(3):500-6. doi: 10.1002/mds.1083
93. Ulivelli M, Rossi S, Lombardi C, et al. Polysomnographic characterization of pergolide-induced sleep attacks in idiopathic PD. *Neurology*. 2002;58(3):462-5. doi: 10.1212/wnl.58.3.462
94. Allcock LM, Rowan EN, Steen IN, et al. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(2):110-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.03.010
95. Meindorfner C, Körner Y, Möller JC, et al. Driving in Parkinson's disease: Mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord*. 2005;20(7):832-42. doi: 10.1002/mds.20412
96. Drouot X, Moutereau S, Nguyen JP, et al. Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in Advanced PD. *Neurology*. 2003;61(4):540-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000078194.53210.48
97. Poewe W, Hogl B. Sleep and Parkinson's disease. Editorial review. *Curr Opin Neurol*. 2000 Aug;13(4):423-6. doi: 10.1097/00019052-200008000-00009
98. Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, et al. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):35-41. doi: 10.1002/mds.21727
99. Wood LD. Clinical Review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2010;27(4):295-310. doi: 10.2165/11318330-000000000-00000
100. Monaca C, Duhamel A, Jacquesson JM, et al. Vigilance troubles in Parkinson's disease: A subjective and objective polysomnographic study. *Sleep Med*. 2006;7(5):448-53. doi: 10.1016/j.sleep.2005.12.002
101. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: Motor Vehicle Mishaps in persons taking pramipexole and Ropinirole. *Neurology*. 1999 Jun 10;52(9):1908-10. doi: 10.1212/wnl.52.9.1908
102. Eggert K, Ehlwein C, Kassubek J, et al. Influence of the nonergot dopamine agonist Piribedil on vigilance in patients with Parkinson's disease and excessive daytime sleepiness (PiViCog-PD). *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(4):116-22. doi: 10.1097/wnf.0000000000000041
103. Millan MJ, Maifoss L, Cussac D, et al. Differential actions of Antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. i. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exper Ther*. 2002;303(2):791-804. doi: 10.1124/jpet.102.039867
104. Katunina EA, Blokhin V, Nodel MR, et al. Searching for biomarkers in the blood of patients at risk of developing Parkinson's disease at the Prodromal Stage. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1842. doi: 10.3390/ijms24031842

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.03.2023/10.05.2023/12.05.2023

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. 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.

Катунина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>

Заялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>

Похабов Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-3355-6278>

Иванова М.З. <https://orcid.org/0000-0002-1393-0413>

Семенова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-3880-9345>