

DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-4-38-83

УДК 616.891

## ПИРИБЕДИЛ: ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ В ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

*Быков Ю.В., Беккер Р.А.*

**Цель исследования.** Представить читателю данные о рецепторном профиле и спектре фармакологической активности пирибедила (исторически первого не эрголинового агониста  $D_2$  и  $D_3$  подтипов дофаминовых рецепторов), о механизмах его терапевтического эффекта, о показаниях к его применению в психиатрии и наркологии (т.е., за пределами изначального его показания в неврологии при лечении болезни Паркинсона), и о доказательной базе для его применения при различных психических и наркологических расстройствах.

**Методология проведения работы.** Мы провели поиск и изучение литературных данных о пирибедиле в поисковых системах и базах данных PubMed, Google Scholar, Science Direct, Ki Database, с использованием соответствующих ключевых слов.

**Результаты.** Найденные нами в ходе составления настоящего обзора литературные данные свидетельствуют о том, что пирибедил может обладать, помимо антипаркинсонических свойств, также антидементным, прокогнитивным (ноотропным), антиамнестическим, антидепрессивным, анксиолитическим, анальгетическим, сосудорасширяющим (особенно в отношении церебральных сосудов) эффектами. Он также способен снижать секрецию пролактина и ряда других стрессовых гормонов. Эти свойства пирибедила могут обуславливать его эффективность в составе комплексной терапии различных форм деменций, лёгких и умеренных когнитивных нарушений, депрессивных и тревожных расстройств, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, соматоформных и других хронических болевых расстройств, синдрома деперсонализации-дереализации, а также в качестве корректора побочных эффектов антипсихотиков и средства, уменьшающего негативную симптоматику, при лечении шизофрении и расстройств шизофренического спектра.

**Область применения результатов.** Результаты этого обзора заслуживают самого широкого применения в психиатрии, наркологии и неврологии.

**Ключевые слова:** пирибедил; депрессивные расстройства; когнитивные нарушения; синдром дефицита внимания и гиперактивности; соматоформный болевой синдром; шизофрения; тревожные расстройства; синдром деперсонализации-дереализации; алкогольная зависимость.

## PIRIBEDIL: INDICATIONS FOR ITS USE IN PSYCHIATRY AND ADDICTION MEDICINE

*Bykov Yu. V., Bekker R. A.*

**Purpose.** Our goal in compiling this review was to provide the reader with the comprehensive data on the receptor profile and the spectrum of pharmacological activity of piribedil (which was historically the first non-ergoline agonist  $D_2$  and  $D_3$  subtypes of dopamine receptors). Then we will discuss the putative mechanisms of its therapeutic effect, the indications for its use in psychiatry and addiction medicine (i.e., beyond its original indication in neurology, which was the treatment of Parkinson's disease), and present to the reader the existing evidence base for its use in various mental and substance use disorders.

**Methodology.** We have searched and reviewed the available scientific data on piribedil in search engines and databases PubMed, Google Scholar, Science Direct, Ki Database, with the use of corresponding keywords.

**Results.** The data we have found in the process of compilation of this review indicate that, in addition to its well-known antiparkinsonian properties, piribedil may also have antidementic, pro-cognitive (nootropic), anti-amnestic, antidepressant, anxiolytic, analgesic, and vasodilating properties. The vasodilating effect of piribedil is most evident in small cerebral vessels. Piribedil also can reduce the secretion of prolactin and several other stress hormones. These properties of piribedil can determine its effectiveness as a part of the combination therapy in various forms of dementia, in mild to moderate cognitive impairment, in depressive and anxiety disorders, in attention deficit hyperactivity disorder, in somatoform and other chronic pain disorders, in depersonalization-derealization syndrome, and also as a corrector for side effects the effects of antipsychotics and as a measure to reduce negative symptoms in the treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders.

**Practical implications.** The results we have presented in this review deserve the widest application in psychiatry, addiction medicine and neurology.

**Keywords:** piribedil; depressive disorders; cognitive impairments; attention deficit hyperactivity disorder; somatoform pain disorder; schizophrenia; anxiety disorders; depersonalization-derealization syndrome; alcohol use disorder.

## Введение

Уже достаточно давно было известно, что болезнь Паркинсона (БП) связана с нарушением дофаминергической нейромедиации и с гибелью дофаминергических нейронов головного мозга (ГМ), прежде всего – нейронов чёрной субстанции. Также давно было известно и о лечебном эффекте леводопы при БП. Затем было показано, что леводопа малоэффективна в поздних стадиях БП, когда в ГМ уже остаётся мало функционирующих дофаминергических нейронов, способных синтезировать дофамин из леводопы. С этого времени усилия учёных всего мира были направлены на то, чтобы создать синтетические агонисты дофаминовых  $D_2/D_3$  рецепторов (АДР). Они могли бы имитировать лечебный эффект леводопы при БП, но в отличие от неё не требовали бы метаболической активации в ЦНС (превращения из прекурсора в активное соединение), а напрямую активировали бы нужный подтип рецепторов. Таким образом, прямые  $D_2/D_3$  агонисты, в отличие от леводопы, могли бы сохранять эффективность даже в поздних стадиях БП [1].

Позже было также показано, что с нарушениями дофаминергической нейромедиации связана не только БП, но и ряд психических расстройств, в частности, некоторые формы депрессивных и тревожных расстройств, в том числе резистентные к стандартной терапии антидепрессантами (АД), из-за чего даже появились термины «дофамин-зависимая депрессия» и «дофамин-зависимая тревога», а также когнитивные нарушения (КН) различного генеза, синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без таковой (СДВ/СДВГ), шизофрения и расстройства шизофренического спектра (РШС) и др. Кроме того, прямые  $D_2/D_3$  агонисты также стали рассматриваться в качестве перспективных средств для коррекции некоторых вызванных антипсихотиками (АП) побочных эффектов (ПЭ), таких, как экстрапирамидный синдром (ЭПС), акагизия, гиперпролактинемия (ГП), нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром (НИДС) и др. В связи с этим как леводопа, так и прямые  $D_2/D_3$  агонисты стали рассматриваться как терапевтически ценные препараты не только в неврологии, но и в психиатрии [1].

Исторически первыми синтезированными прямыми  $D_2/D_3$  агонистами являлись так называемые эрголиновые производные, или производные алкалоидов спорыньи – бромокриптин, перголид, лизурид и другие. Однако с их клиническим применением связан ряд проблем. Дело в том, что эрголиновые производные имеют тенденцию связываться не только с  $D_2$  и  $D_3$  подтипами дофаминовых рецепторов, но и с рядом подтипов серотониновых и адренергических рецепторов, а также оказывать пря-

мое вазоконстрикторное (сосудосуживающее) действие на гладкую мускулатуру сосудов, подобно эрготамину, эргокорнину и другим алкалоидам спорыньи, от которых они происходят. Это приводит к развитию множества нежелательных ПЭ, таких, как ортостатическая гипотензия (ОГ) из-за сильного  $\alpha_1$ -адреноблолирующего действия, анорексия, галлюцинации и психозы из-за агонизма к 5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2C</sub> рецепторам, жалобы на похолодание конечностей и даже развитие эрготизма с гангреной пальцев из-за сильной периферической вазоконстрикции и др. Кроме того, некоторые эрголиновые производные способны при длительном приёме вызывать фиброзные изменения во внутренних органах (сердце, лёгких, органах брюшной полости) [2].

Поэтому учёные искали способы создания более селективных D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> агонистов, не из числа эрголиновых производных. Одним из первых таких препаратов стал пирибедил [2]. Пирибедил впервые поступил в продажу в 1969 году и сегодня широко используется в неврологической и психиатрической практике в европейских, азиатских и латиноамериканских странах, а также в России [3]. Однако в США он до сих пор не одобрен для клинического применения из-за жёсткой позиции FDA [4].

Данная наша статья посвящена рассмотрению доказательной базы для применения пирибедила исключительно в психиатрии, так как о его применении в неврологии (в частности, для лечения БП) до нас уже написано достаточно много.

### **Фармакокинетика**

Пирибедил быстро и почти полностью (95-98%) абсорбируется из ЖКТ и интенсивно распределяется во всех органах и тканях организма [5].

Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) пирибедила составляет 6-10 часов. Это почти в 4 раза превышает T<sub>1/2</sub> стандартных (непродолгованных) препаратов леводопы, и в 2 раза превышает T<sub>1/2</sub> бромокриптина. При длительном приёме T<sub>1/2</sub> пирибедила удлиняется до 21-24 часов. Таким образом, при постоянном приёме пирибедила его концентрация в крови остаётся относительно стабильной на протяжении суток. Большой T<sub>1/2</sub> пирибедила обеспечивает более стабильную его концентрацию в плазме и более стабильный и предсказуемый в течение суток антипаркинсонический эффект, отсутствие феномена «включения-выключения» и дискинезий при его применении [5].

Пирибедил подвергается интенсивному окислительному метаболизму в печени. Выводится как сам пирибедил, так и его метаболиты в основном

с мочой: 75% всосавшегося в ЖКТ пирибедила экскретируется почками в виде метаболитов [5].

### Фармакодинамика

Пирибедил является высокоаффинным агонистом постсинаптических  $D_2$ ,  $D_3$  и  $D_4$  рецепторов ( $K_i = 131,8$  нМ, 234,4 нМ и 301,9 нМ, соответственно) [6, 7]. Эти дофаминергические свойства обуславливают его антипаркинсоническую и, во многом, также антидепрессивную и анксиолитическую активность. В механизмах антидепрессивного и анксиолитического действия пирибедила большее значение придаётся агонизму по отношению к пре- и постсинаптическим  $D_3$  рецепторам, чем к  $D_2$  или  $D_4$  рецепторам [7, 8, 9, 10].

По аналогии можно вспомнить, что антидепрессивное и анксиолитическое действие арипипразола тоже связывают во многом с его парциальным агонизмом именно к  $D_3$  рецепторам (в противоположность полному антагонизму у большинства других АП), в то время как с его парциальным агонизмом к  $D_2$  рецепторам связывают его антипсихотическое действие [1, 11].

Кроме того, пирибедил также является высокоаффинным антагонистом пресинаптических  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов всех трёх подтипов ( $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2C}$  и, в меньшей степени, также  $\alpha_{2B}$ ;  $K_i = 89,1$  нМ, 69,1 нМ и 288,4 нМ, соответственно) [6, 10, 12]. Это свойство пирибедила также может объяснять его антидепрессивную и анксиолитическую активность, и может вносить свой вклад в его антипаркинсонический эффект, так как блокада пресинаптических тормозных  $\alpha_2$ -адренорецепторов приводит к усилению выделения серотонина, дофамина и норадреналина в синапс [6]. Этот механизм, в частности, признаётся одним из основных механизмов антидепрессивного и анксиолитического действия миртазапина и миансерина [1], а также таких препаратов, как пирроксан, хлорпротиксен, алимемазин [13, 14].

Пирибедил также является умеренным парциальным агонистом 5-НТ<sub>1A</sub> рецепторов с  $K_i = 446,6$  нМ [9]. Тем не менее, при такой величине аффинитета это его свойство может являться клинически значимым и вносить вклад как в его антидепрессивную, так и в антипаркинсоническую, анксиолитическую и седативную активность, по аналогии с парциальным 5-НТ<sub>1A</sub> агонистом буспироном или с уже упоминавшимся арипипразолом, также обладающим аффинностью к этому рецептору [1, 9, 11].

Пирибедил, в отличие от эрголиновых производных, таких, как бромокриптин, перголид, лизурид, практически не обладает агонизмом к 5-НТ<sub>2A</sub>

или 5-HT<sub>2C</sub> рецепторам ( $K_1$  к ним превышает 10 000 nM). Это снижает вероятность проявления анорексии, галлюциногенных эффектов или психоза при терапии им [9, 15]. Пирибедил также является слабым антагонистом постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов ( $K_1$  к  $\alpha_{1A}$  = 812,3 nM). Благодаря этому своему свойству, пирибедил не только не вызывает характерной для производных алкалоидов спорыньи вазоконстрикции, но, напротив, оказывает сосудорасширяющее (вазодилатирующее) и умеренное гипотензивное действие [9].

Агонизм пирибедила к постсинаптическим D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> рецепторам чёрной субстанции и полосатого тела (стриатума) лежит в основе его антипаркинсонического действия, в то время как агонизм его к постсинаптическим D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> рецепторам структур лимбической системы и в частности «центров удовольствия» в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) и вентральной области покрывки (*ventral tegmental area, VTA*), как предполагается, лежит в основе механизма его антидепрессивного и антиангедонического действия [8]. С агонизмом пирибедила к D<sub>3</sub> рецепторам префронтальной коры связывают улучшение когнитивного функционирования при его применении [8].

Известно, что одной из важных проблем, возникающих при длительном лечении БП леводопой, является появление лекарственных дискинезий. Этот феномен связывают с неизбирательной стимуляцией разных подтипов дофаминовых рецепторов, в том числе D<sub>1</sub> рецепторов стриатума и чёрной субстанции, при метаболизме леводопы в дофамин. Между тем, пирибедил не обладает клинически значимым агонизмом к D<sub>1</sub> рецепторам ( $K_1$  к ним превышает 10 000 nM) [7, 9]. С этим его свойством связывают редкость возникновения лекарственных дискинезий при терапии им [7, 16].

Важно также и то, что ряд продуктов метаболизма дофамина, например, 6-гидроксидофамин, обладают нейротоксичностью и даже применяются для создания экспериментальных моделей БП на животных. Поэтому длительное применение препаратов леводопы или таких дофаминергических психостимуляторов (ПС), как амфетамин, метилфенидат, блокирующих обратный захват дофамина в синапсах, приводит к усилению гибели дофаминергических нейронов при БП. Это тоже ограничивает длительное применение леводопы и ПС при БП и других нейродегенеративных заболеваниях [1]. Напротив, прямые D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> агонисты реципрокно снижают биосинтез эндогенного дофамина и тем самым образование его токсичных метаболитов. Благодаря этому прямые D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> агонисты оказывают нейропротективное действие при БП и других подобных заболеваниях, тормозят прогрессирование этих заболеваний [1]. Относится это и к пирибедилу.

На фоне его применения отмечается значительное уменьшение образования продуктов распада дофамина в лимбической системе, лобной коре и стриатуме (на 42%, на 31% и на 32%, соответственно). Это способствует нейропротекции и проявлению антиоксидантного эффекта, уменьшению образования свободных радикалов, уменьшению апоптоза дофаминергических нейронов [7, 17, 18].

На животных показано, что пирибедил оказывает нейропротективное действие не только в экспериментальных моделях БП, но и при экспериментальной ишемии ГМ. В этой модели он уменьшает ишемическое повреждение гиппокампа, продукцию свободных радикалов и оксидативный стресс, вызванные ишемией когнитивные и неврологические нарушения [7].

Агонистическое воздействие пирибедила на основные дофаминергические системы ГМ – нигростриарную, мезолимбическую, мезокортикальную и тубероинфундибулярную – обуславливает его положительное действие не только на моторные (двигательная заторможенность, ригидность и др.), но и на аффективные (депрессия, тревога, дисфория) и когнитивные (деменция, апато-абулия, уплощение эмоций и др.) проявления дофаминергической недостаточности, как при БП и других нейродегенеративных заболеваниях, так и при других «гиподофаминергических» или связанных с дисбалансом дофаминергических систем мозга состояниях, таких, как депрессивные и тревожные расстройства, негативная симптоматика шизофрении [7, 17].

Существуют предположения, что антидепрессивное и анксиолитическое действие пирибедила связано не только с его прямой рецепторной активностью, но и с его тормозящим дофаминергическим влиянием на выделение гипоталамусом и гипофизом таких стрессовых гормонов, как аргинин-вазопрессин, кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ) и адreno-кортикотропный гормон (АКТГ), пролактин и др., а также с его стимулирующим влиянием через  $\alpha_2$  адренергические рецепторы на секрецию таких антидепрессивных гормонов, как соматотропин (гормон роста), тиротропин-рилизинг-фактор (ТРФ) и тиреотропный гормон (ТТГ) и гормоны щитовидной железы [19, 20].

Важно, что с возрастом уменьшается количество и плотность  $D_2$  и  $D_3$  рецепторов в префронтальной коре, базальных ганглиях, гиппокампе, лимбике и других структурах ГМ, а также количество дофаминергических нейронов в них и их активность. Это негативно влияет как на когнитивные функции, так и на остроту и яркость эмоционального восприятия окружающей действительности, и на уровень активности [1].

Положительное влияние пирибедила на когнитивные функции обусловлено следующими механизмами [21]:

- стимуляция дофаминергической нейротрансмиссии за счёт непосредственной активации  $D_2$  и  $D_3$  дофаминовых рецепторов в структурах лимбической системы, гиппокампальной формации и в префронтальной коре;
- косвенное усиление норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии в этих же структурах ГМ за счёт блокады пресинаптических тормозных  $\alpha_2$  адренергических рецепторов и за счёт парциального агонизма к пресинаптическим  $5\text{-HT}_{1A}$  рецепторам;
- косвенное усиление выделения ацетилхолина и холинергической нейротрансмиссии в префронтальной коре и дорсальном гиппокампе за счёт блокады пресинаптических тормозных  $\alpha_2$  адренергических рецепторов и за счёт парциального агонизма к пресинаптическим  $5\text{-HT}_{1A}$  рецепторам.

Поэтому среди показаний к применению пирибедила находятся не только БП и депрессивные расстройства как таковые, но и возрастные КН, и нейросенсорный дефицит, развивающиеся в процессе старения, а среди всех форм депрессивных расстройств особенно показан пирибедил при депрессиях позднего возраста [8, 22].

### **Побочные эффекты**

Пирибедил обычно хорошо переносится. Серьёзных или тяжёлых ПЭ, а также биохимических и гематологических нарушений при применении пирибедила в терапевтических дозах обычно не наблюдается. Все наблюдаемые ПЭ пирибедила являются результатом избыточной стимуляции либо центральных (спутанность сознания, делирий, иллюзорные и галлюцинаторные обманы восприятия, психозы, тревожность, нарушения ночного сна, чрезмерная дневная сонливость или приступы внезапного засыпания днём, извращение суточного ритма сон/бодрствование, компульсивное поведение, например, патологический гэмблинг, компульсивный шопинг, усиление или появление обсессивно-компульсивной симптоматики, а также эйфория, повышение либидо, сексуальная расторможенность, развитие маниакального, гипоманиакального или смешанного состояния, парадоксальная депрессия), либо периферических (тошнота, рвота, анорексия, запоры, развитие ОГ, спазм периферических сосудов – «холодные руки и ноги») дофаминергических  $D_2$  и  $D_3$  рецепторов [7].

Важно отметить, что все вышеописанные ПЭ носят дозозависимый характер, являются общими для всего класса прямых  $D_2/D_3$  агонистов, но при применении пирибедила возникают реже, чем при применении большинства других АДР [7]. Многие из этих ПЭ, такие, как тошнота, рвота, анорексия, развитие ОГ, обострение тревоги или бессонницы, обычно отмечаются только в начале терапии, носят временный и преходящий характер, и затем проходят или уменьшаются по мере адаптации к препарату [7].

Центральные ПЭ пирибедила встречаются редко и преодолеваются снижением его дозы, более медленным наращиванием его дозы в дальнейшем и, при необходимости, добавлением других средств сообразно симптоматике (бензодиазепиновые транквилизаторы или снотворные при тревожности и бессоннице, мягкие АП из числа разрешённых при БП – при психозах, галлюцинациях, обсессивно-компульсивной симптоматике, сексуальной расторможенности, мягкие АП или нормотимики при маниакальных, гипоманиакальных или смешанных проявлениях, или АД при проявлениях парадоксальной депрессии) [7]. В целом, грубые психические ПЭ при применении пирибедила встречаются нечасто, и возникают реже, чем при применении ряда других  $D_2/D_3$  агонистов. Однако наличие у пациента тех или иных психических расстройств в анамнезе повышает риск проявления таких ПЭ, либо риск повторного проявления (рецидива) или обострения исходного психического расстройства, такого, как обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) [7].

Наиболее часто при применении пирибедила, особенно в начале терапии или при резком, быстром повышении дозы, отмечаются периферические ПЭ, особенно желудочно-кишечные, такие, как тошнота, рвота, анорексия, запоры или поносы, метеоризм, повышенное слюноотделение. По данным статистики, при больших дозах пирибедила (выше 120 мг/сут) желудочно-кишечные ПЭ отмечаются у 13% пациентов, поэтому рекомендуется начинать лечение с малых доз и наращивать дозу медленно [24].

Российские авторы также сообщают о том, что желудочно-кишечных ПЭ можно уменьшить или избежать при начале терапии пирибедилом с малых доз, медленном наращивании дозы пирибедила, приёме пирибедила строго после еды, а также с помощью назначения прокинетики и противорвотных средств, таких, как периферический  $D_2$  антагонист домперидон или 5-НТ<sub>3</sub> антагонист ондансетрон. Избыточное слюноотделение может быть устранено М-холиноблокаторами (например, атропином в каплях внутрь, или бипериденом, тригексифенидилом). Центральные  $D_2$  антагонисты (АП или метоклопрамид) для снятия тошноты и рвоты, вызванных

пирибедилом, не рекомендуются, так как они могут существенно снизить или уничтожить антипаркинсонический эффект и даже могут вызвать акинетический криз при БП [7].

Реже, и обычно только при наличии индивидуальной предрасположенности, при применении пирибедила возникает ОГ, особенно в начале терапии, или при старте лечения пирибедилом сразу с большой дозы, при быстром наращивании доз пирибедила, а также при одновременном назначении пирибедила с пропранололом (что нередко делается для лучшего подавления тремора) или с другими препаратами, обладающими гипотензивным эффектом (что часто встречается у пожилых людей, а также у пациентов с психическими расстройствами, принимающих некоторые АД и АП). Для профилактики возникновения этого ПЭ рекомендуется начинать лечение пирибедилом с малых доз, наращивать его дозу медленно, проинструктировать пациента спать на кровати с приподнятым головным концом, носить эластичные чулки или гольфы подходящей степени компрессии, избегать резких перемен положения тела (вставать, садиться и ложиться, наклоняться не резко, а медленно и плавно), увеличить физическую активность, увеличить потребление жидкости, поваренной соли и калия, если к тому нет других противопоказаний. Также профилактике или устранению этого ПЭ способствует применение домперидона, или таких средств, как флудрокортизон, фенилэфрин, кофеин [7].

Изредка лечение пирибедилом, особенно в начале терапии, сопровождается появлением или усилением тревоги, внутреннего напряжения, беспокойства, возбуждением или нарушением сна. Этот ПЭ купируется назначением бензодиазепиновых транквилизаторов или снотворных препаратов, например, феназепам, нитразепам или лоразепам [7].

Избыточная дневная сонливость или приступы внезапного засыпания при применении пирибедила отмечаются реже, чем при применении ряда других АДР, но, тем не менее, достаточно часто. Этот ПЭ может отмечаться даже при низких дозах пирибедила. Интересно, что он отмечается почти исключительно у пациентов с БП, но не при применении пирибедила по другим показаниям [23]. На Западе для борьбы с этим неприятным ПЭ широко применяют ПС – пролонгированные формы метилфенидата, амфетамина, модафинила и др. [23].

При высоких дозах пирибедила (240 мг/сут и выше) иногда отмечались нарушения функции печени. Поэтому рекомендуется время от времени проводить анализы печёночных ферментов, билирубина и метаболических параметров [24]. После внутривенного капельного введения пирибедила,

практикуемого обычно для лечения акинетических кризов при БП, в дозе 1,5-3 мг в час в течение 6 часов, наблюдались ОГ, тошнота, рвота, сонливость, похолодание конечностей (периферическая вазоконстрикция и централизация кровообращения) [24].

### **Режим дозирования**

Эффективная доза пирибедила при БП значительно варьирует в зависимости от стадии и тяжести течения заболевания, от индивидуальной чувствительности конкретного пациента к препарату, от генетических особенностей печёночного метаболизма у этого пациента и от ряда других факторов, но в среднем составляет около 200 мг/сут [25]. Максимальная рекомендованная по инструкции доза пирибедила составляет 500 мг/сут [25]. При лечении КН обычно рекомендуются более низкие дозы – 50-100 мг/сут [25].

Терапевтическая эффективность пирибедила в значительной степени дозозависима. Пирибедил более эффективен у пациентов с более медленным печёночным метаболизмом и более высоким уровнем его содержания в плазме крови [26]. В частности, продолжительность и интенсивность паркинсонического тремора у пациентов с БП обратно пропорциональна концентрации пирибедила в плазме крови после внутривенного введения [27]. Однако при достаточно высоких суточных дозах (350 мг/сут и более) зависимость эффекта пирибедила от дозы становится менее заметной [28].

Для уменьшения вероятности ПЭ и улучшения переносимости пирибедила рекомендуется начинать лечение им с малых доз и повышать дозу медленно, тщательно отслеживая как терапевтический эффект, так и наблюдаемые ПЭ. Это особенно важно у пожилых пациентов, у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, со склонностью к развитию ОГ, к нарушениям со стороны ЖКТ (тошноте, рвоте, поносам, запорам), у пациентов с наличием в анамнезе маниакальных, гипоманиакальных или психотических состояний или обсессивно-компульсивных проявлений, у пациентов с тревогой, бессонницей [5]. При БП обычно требуется от 3 до 7 недель для достижения диапазона средних эффективных доз пирибедила в монотерапии (150-250 мг/сут) [5].

Режим дозирования пирибедила для использования в психиатрической практике (при депрессивных и тревожных расстройствах, при негативной симптоматике шизофрении и др.), а также для использования в неврологии при других, отличных от БП, заболеваниях, таких, как синдром беспокойных ног (СБН), эссенциальный тремор, фибромиалгия, менее изучен.

Такая же ситуация наблюдается и с режимом дозирования при этих заболеваниях других  $D_2/D_3$  агонистов. До получения более точных данных исследований рекомендуется при определении режима дозирования пирибедила для этих заболеваний исходить из режима дозирования, предлагаемого для БП, а также из здравого смысла и наблюдений за терапевтическим эффектом и ПЭ у конкретного пациента [5].

### **Доказательная база для применения пирибедила в психиатрии**

#### *Депрессивные расстройства*

Ещё в самом начале клинического применения пирибедила, в 1978 году, было отмечено, что он оказывает быстрый, и в некоторых случаях ярко выраженный антидепрессивный эффект, наступающий быстрее, чем у классических АД [29]. Это подтверждается многими позднейшими исследованиями. В последних рекомендациях АРА по лечению биполярных и униполярных депрессивных расстройств даже указывается, что при необходимости получения быстрого антидепрессивного эффекта  $D_2/D_3$  агонисты, наряду с такими препаратами, как кетамин, могут рассматриваться как альтернатива электросудорожной терапии (ЭСТ) [30].

В том же 1978 году опубликовано первое пилотное открытое исследование пирибедила при депрессивных расстройствах. В этом исследовании участвовали 11 пациентов с депрессивными расстройствами, как биполярными, так и униполярными. У всех пациентов было отмечено значительное клиническое улучшение в процессе лечения пирибеделом. Кроме того, было также показано, что пирибедил снижает повышенную при депрессивных расстройствах концентрацию как нейротоксичных, так и нейтральных метаболитов дофамина, таких, как 6-гидроксидофамин, гомованилиновая кислота, в спинномозговой жидкости. Пирибедил также улучшал качество сна у пациентов с депрессивными расстройствами [31].

В более поздней статье от 1988 года описана терапевтическая эффективность пирибедила у двух пациентов с униполярным депрессивным расстройством (у мужчины и у женщины), резистентных к нескольким АД. Обоим пациентам пирибедил вводился внутривенно в дозе 0,5 мг в течение 10 минут, после чего наблюдался быстрый и выраженный антидепрессивный эффект [32].

В 2004 году в экспериментах на животных было показано, что пирибедил оказывает антидепрессивный эффект, по силе сходный с такими

стандартными АД, как имипрамин и флувоксамин, но наступающий быстрее [33].

Большой интерес для клинической практики представляет изучение вопроса о том, при каких подтипах депрессивных расстройств прямые  $D_2/D_3$  агонисты, и в частности пирибедил, могут быть наиболее эффективны. Из общетеоретических соображений можно предполагать, что прямые  $D_2/D_3$  агонисты могут быть особенно эффективны при депрессивных расстройствах, сопровождающихся выраженным нарушением норадренергической и/или дофаминергической нейротрансмиссии, выраженной психомоторной заторможенностью, апатией, абулией, адинамией, ангедонией, снижением уровня энергии, мотивации, то есть при меланхолических и апато-адинамических депрессиях. Клинические наблюдения подтверждают это [34, 35].

Кроме того, выраженным нарушением дофаминергической нейротрансмиссии сопровождаются также психотические депрессии (депрессии, протекающие с психозом), в частности, депрессии с синдромом Котара. Этот подвид депрессивных расстройств обычно плохо поддается монотерапии АД. Поэтому традиционным подходом к лечению таких депрессий является либо сочетание АД, прямо или косвенно влияющего в том числе на дофаминергическую нейротрансмиссию (такого, как трициклические антидепрессанты – ТЦА, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСиН, или флувоксамин и др.) с атипичными антипсихотиками – ААП, либо применение ЭСТ [34, 35]. Однако даже при сочетании такого АД с ААП, эффективность лечения психотических депрессий остаётся неудовлетворительной, а терапевтические неудачи – частыми. В нескольких недавних сериях случаев продемонстрирована эффективность при лечении психотических депрессий и, в частности, депрессий, протекающих с синдромом Котара, прямо противоположного подхода – сочетания АД с прямым  $D_2/D_3$  агонистом [36, 37, 38].

На ранних этапах клинического применения прямых  $D_2/D_3$  агонистов для лечения депрессивных расстройств, особенно биполярных депрессий (то есть депрессивных эпизодов, возникающих в рамках биполярного аффективного расстройства – БААР) существовали опасения, что применение прямых  $D_2/D_3$  агонистов может приводить к повышенной частоте инверсий знака эпизода из депрессивного в маниакальный, гипоманиакальный или смешанный, по сравнению с применением АД, или же может приводить к развитию фармакогенных маний, гипоманий или смешанных состояний у пациентов, прежде считавшихся униполярными. Однако последние иссле-

дования показывают, что эти опасения *не обоснованы*, и что применение прямых D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> агонистов на самом деле *безопаснее* применения АД в отношении риска инверсии знака эпизода при БАР или в отношении риска провокации фармакогенных маний/гипоманий: на фоне их применения это осложнение отмечается в 1,8% случаев, тогда как на фоне применения АД, в зависимости от типа АД, частота инверсий знака эпизода при БАР колеблется от 5% (у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС) до 25% (у ТЦА) [30].

Изучали пирибедил в контексте лечения депрессивных расстройств и российские исследователи. Так, в 2014 году одна из групп российских учёных изучала эффективность пирибедила в отношении как собственно двигательных симптомов БП, так и так называемых «немоторных» симптомов БП, к которым относятся КН, депрессивные и тревожные расстройства, расстройства сна при БП. В этом исследовании участвовали 60 пациентов обоего пола с разными формами и разным стажем заболевания БП. Средняя тяжесть БП по шкале Хен и Яра в этой когорте пациентов составляла 2,3±0,08 балла. Выраженность двигательных, когнитивных, аффективных и тревожных расстройств и расстройств сна оценивали по соответствующим шкалам и психологическим тестам [39]. При этом было показано, что пирибедил эффективен в отношении всех доменов симптоматики БП, не только в отношении расстройств двигательной сферы, но и в отношении сопутствующей депрессии, тревоги, расстройств сна, КН [39].

Кроме того, авторами этого исследования отмечен умеренный антидепрессивный и анксиолитический эффект пирибедила и улучшение ночного сна при его применении. Этот эффект был более выражен у пациентов с тяжёлыми формами и поздними стадиями БП. Авторы также отметили, что на депрессивные и тревожные расстройства в их исследовании пирибедил лучше действовал в комбинации с препаратами леводопы с ингибиторами периферической декарбоксилазы плюс-минус ингибитор катехол-ортометилтрансферазы (Мадопар или Сталево), а на КН – в монотерапии [39].

*Когнитивные нарушения,  
не связанные с неврологическими расстройствами*

Известно, что в механизмах развития КН различного генеза (например, возникающих при депрессивных и тревожных расстройствах, при шизофрении и РШС, при СДВ/СДВГ, при различного рода деменциях – при физиологическом возрастном когнитивном снижении, при сосудистой или мультиинфарктной деменции, при деменции в рамках болезни Альцгей-

мера (БА), БП, болезни телец Леви, при фронтотемпоральной деменции, а также в механизмах развития КН на фоне ЭСТ), вне зависимости от сложности этиологии и патогенеза конкретных перечисленных расстройств, большую роль играет недостаточность дофаминергической, норадренергической и холинергической нейромедиации в префронтальной коре, гиппокампе и в некоторых других структурах ГМ, имеющих отношение к регуляции когнитивных функций, памяти и концентрации внимания. Нарушениям серотонинергической нейромедиации в патогенезе КН придается относительно малое значение [1, 40].

В соответствии с этим, для терапии КН различного генеза пытаются с определённым успехом применять либо препараты, повышающие холинергическую нейропередачу (прекурсоры ацетилхолина, такие, как холина альфосцерат, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) типа донепезила, ривастигмина, галантамина), либо препараты, прямо или косвенно повышающие дофаминергическую и/или норадренергическую нейропередачу в префронтальной коре (ПС типа метилфенидата, амфетамина, АД типа бупропиона, атомоксетина, СИОЗСиН, вортиоксетин, буспирон, некоторые ААП и др., а также являющиеся предметом рассмотрения в данной статье  $D_2/D_3$  агонисты) [1, 40].

Между тем пирибедил, как препарат, обладающий одновременно и свойствами прямого  $D_2/D_3$  агониста, и способностью косвенным образом, благодаря блокаде пресинаптических тормозных  $\alpha_2$  адренергических рецепторов и парциальному агонизму к пре- и постсинаптическим  $5\text{-HT}_{1A}$  серотониновым рецепторам, повышать содержание дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре, может быть особенно эффективен, по сравнению с другими  $D_2/D_3$  агонистами, в уменьшении или устранении КН [1, 40].

Эффективность пирибедила в лечении КН лёгкой, умеренной и средней степени выраженности была убедительно показана в 14 клинических исследованиях, в которых участвовали более 7000 пациентов с КН различного генеза [41, 42]. Так, ещё в 1992 году было показано, что применение пирибедила приводит к улучшению кратковременной и долговременной памяти, концентрации внимания, качества мышления (осмысления, рассуждения, разработки стратегий и решения проблем [43]. В 2000-м году было показано, что применение пирибедила приводит к улучшению общего, интегрального показателя интеллекта по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) [44].

Кроме того, было также показано, что пирибедил, в отличие от некоторых других препаратов, применяемых для улучшения когнитивных функций,

редко вызывает сонливость и обычно не снижает уровень бодрствования и концентрацию внимания. Это делает его достаточно безопасным как при применении у пожилых людей, так и при применении у пациентов, по роду деятельности нуждающихся в быстрой реакции и хорошей концентрации внимания, например, у лиц, работающих с опасными механизмами [45, 46].

В одном российском исследовании от 2008 года пирибедил был использован в малой дозе (50 мг/сут) для коррекции физиологической возрастной когнитивной дисфункции у пожилых пациентов без признаков деменции. При этом авторами было обнаружено выраженное положительное прокогнитивное, ноотропное действие пирибедила, проявившееся как в улучшении объективных результатов нейропсихологического тестирования, так и в субъективном улучшении когнитивного функционирования по самоотчётам пациентов, и в улучшении по шкале общего клинического впечатления (CGI). Полученные авторами результаты практически значимы в том смысле, что возрастная физиологическая когнитивная дисфункция, как принято считать, поддаётся устранению хуже, чем КН при ранних стадиях явных неврологических расстройств, таких, как БА или БП [47].

В другом исследовании от 2002 года было показано, что прокогнитивное действие пирибедила может распространяться и на здоровых людей. На 12 здоровых добровольцах было показано, что внутривенное введение пирибедила в виде медленной капельной инфузии 3 мг в течение 2 часов приводит к статистически достоверному улучшению концентрации внимания и скорости обработки информации [48].

Благодаря своей хорошей переносимости и высокой эффективности пирибедил считается одним из препаратов первой линии при КН различного генеза лёгкой, умеренной и средней степени выраженности. Как уже упоминалось, его эффективность и безопасность при коррекции нетяжёлых КН различного генеза была подтверждена в 14 клинических исследованиях с участием более 7000 пациентов. В частности, было показано, что на фоне лечения пирибедилом отмечается улучшение когнитивного функционирования по соответствующей подшкале «Краткой шкалы оценки психического статуса» (MMSE) [44, 49]. При этом статистически достоверная разница с плацебо отмечалась в таких разных поддоменах когнитивного функционирования, как кратковременная и долговременная память, концентрация внимания, качество мышления (осмысление, рассуждение, разработка стратегий и решение проблем) [43].

Одним из важных неблагоприятных явлений, сопровождающих КН самого различного генеза (например, вызванные депрессивными рас-

стройствами, дементирующими неврологическими заболеваниями, СДВ/СДВГ, черепно-мозговыми травмами, синдромом деперсонализации-дереализации (ДП/ДР), применением ЭСТ), является общее снижение уровня бодрствования, развитие патологической дневной сонливости, нарушение концентрации внимания, сопровождающееся диффузным замедлением или снижением биоэлектрической активности мозга, сдвигом картины электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в сторону преобладания более медленных ритмов [1]. Показано, что при применении пирибедила биоэлектрическая активность мозга у пациентов с КН нормализуется, что сопровождается повышением уровня бодрствования, уменьшением дневной сонливости и улучшением концентрации внимания [50].

Российскими учёными было выполнено несколько крупных исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность пирибедила как сосудорасширяющего и ноотропного средства при КН лёгкой, умеренной и средней степени сосудистого генеза. Так, в исследовании ПРОМЕТЕЙ пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) и КН описанных степеней проводилась терапия пирибедилом 50 мг/сут. Через 12 недель лечения значительное или умеренное улучшение когнитивных функций наблюдалось у 67% пациентов [41]. Благодаря своим  $\alpha_1$ -адреноблокирующим и сосудорасширяющим свойствам пирибедил также с успехом используется также при лечении пациентов с одновременным наличием ишемических нарушений кровообращения нижних конечностей, сетчатки глаз и нейросенсорного или нейрокогнитивного дефицита любого генеза. Важно отметить, что для терапии КН сосудистого генеза лёгкой, умеренной или средней степени высокие дозы пирибедила обычно не требуются. Доза пирибедила 50 мг/сут, то есть одна таблетка, считается достаточной, эффективной и безопасной. В этой дозе пирибедил хорошо переносится пациентами с ДЭП и/или КН сосудистого генеза [41].

При применении пирибедила для устранения КН параллельно наблюдается регресс депрессивной и тревожной симптоматики. Это обусловлено наличием у препарата, наряду с прокогнитивной и ноотропной, также антидепрессивной и анксиолитической активности [16, 17].

В 2004 году группой российских авторов было проведено пилотное открытое исследование эффективности и безопасности пирибедила у пациентов с КН лёгкой, умеренной или средней степени на фоне артериальной гипертензии (АГ) или церебрального атеросклероза. В этом исследовании приняли участие 21 пациент в возрасте от 61 до 85 лет. Пирибедил назначался в дозе 50-150 мг/сут в течение 3-х месяцев. Положительный эффект

лечения в отношении выраженности КН отмечался с начала 2-го месяца лечения (то есть через месяц от начала терапии) и продолжал разворачиваться до окончания 3-месячного исследования. Авторы отметили, что пирибедил эффективен во всех доменах когнитивного функционирования: он улучшает как способность к активной концентрации и поддержанию внимания, так и обучаемость, память, гибкость и организацию мышления, и исполнительные психические функции (способность к планированию и принятию решений). Кроме того, пирибедил в их исследовании также проявил мягкие антидепрессивные и противотревожные свойства, и оказался безопасен для пожилых пациентов, хорошо переносился [51].

В 2005 году С. И. Гаврилова с соавторами изучала эффективность и безопасность применения пирибедила при возрастных КН лёгкой, умеренной и средней выраженности различного генеза. В этом исследовании участвовали 22 пациента в возрасте от 56 до 83 лет с длительностью симптомов КН от 1 года до 9 лет (в среднем  $3,0 \pm 2,0$  года) и средней оценкой по шкале MMSE  $27,7 \pm 1,0$  балла. Эффективность пирибедила оценивалась как по общему клиническому впечатлению (по шкале CGI), так и по объективным психометрическим шкалам — CGI, MMSE, ADAS-cog и 4 субтестам шкалы Векслера для взрослых. Пирибедил назначался всем пациентам в суточной дозе 50-100 мг на протяжении 3-месячного курса лечения. Авторам удалось показать достоверное улучшение когнитивного функционирования у большинства пациентов по шкалам MMSE и ADAS-cog, а также улучшение их общего клинического состояния по шкале CGI при применении пирибедила. При этом наибольший терапевтический эффект пирибедил оказывал в отношении функции произвольного запоминания, а также в отношении скорости и безошибочности выполнения интеллектуальных операций и в отношении произвольного внимания по соответствующим субтестам шкалы Векслера. Препарат хорошо переносился и был безопасен в применённых дозах (50-100 мг/сут) [52].

В том же 2005 году А. С. Аведисова с соавторами изучала эффективность пирибедила в коррекции физиологического возрастного когнитивного снижения (снижения памяти) у 30 пациентов в возрасте от 45 до 62 лет. Средний возраст участников исследования составил  $54,8 \pm 3,7$  года. Всем пациентам назначался пирибедил в дозе 50 мг/сут, на протяжении 30 или 90 дней (две группы по 15 пациентов). Оценка эффективности лечения проводилась по психофизиологическим тестам, позволяющим оценить сенсомоторную активность (время зрительно-моторных реакций — простых и сложных), а также функциональную лабильность зрительного ана-

лизатора и состояние когнитивных процессов, в первую очередь памяти и внимания. Обследование проводилось как до, так и во время и после курса лечения, на сроках 1 и 3 месяца. При этом было показано положительное влияние пирибедила на все психофизиологические параметры у пациентов среднего и пожилого возраста с начинающимся возрастным когнитивным снижением. У пациентов улучшались память и концентрация внимания, повышалась скорость психомоторных реакций, гибкость и лабильность нервных процессов. Важно отметить, что терапевтический эффект нарастал по мере увеличения продолжительности терапии, и на сроке 3 месяца был более выраженным, чем на сроке 1 месяц. Кроме положительного влияния пирибедила на когнитивные функции и память (прокогнитивное и мнемотропное действие), авторы наблюдали также антидепрессивный и неспецифический активирующий эффект препарата [53].

В 2009 году Т.К. Чернявская изучала влияние пирибедила на обучаемость пожилых пациентов с КН на фоне АГ. При этом она показала, что применение пирибедила повышает их обучаемость и способствует повышению эффективности компьютерного обучения, как одного из методов когнитивной тренировки. Между тем, у пожилых пациентов наличие АГ ассоциируется с высокой распространённостью КН, которые могут являться не только признаками начинающейся сосудистой деменции или манифеста БА, но и начальными признаками постепенно развивающейся ДЭП. В то же время когнитивная тренировка в различных её формах (компьютерное обучение, решение кроссвордов и др.) рассматривается как важный метод профилактики или торможения развития КН у пожилых людей. Соответственно, методы лечения и препараты, способные повысить обучаемость и эффективность когнитивной тренировки и тем самым положительную мотивацию пациентов к продолжению обучения или тренировки, имеют очень важное значение в профилактике или торможении развития КН у пожилых [54].

В 2010 году группа российских авторов в открытом натуралистическом исследовании изучала эффективность применения пирибедила при лечении КН лёгкой, умеренной и средней степени у 15 пожилых пациентов (5 мужчин и 10 женщин, средний возраст  $67 \pm 7,5$  лет), наблюдавшихся в общей медицинской практике. Все эти пациенты полностью завершили исследование. Переносимость препарата была оценена как очень хорошая, никаких ПЭ в ходе исследования зарегистрировано не было. В исследовании было показано, что использование пирибедила в дозе 50 мг/сут в условиях амбулаторной общемедицинской практики позволяет уменьшить

выраженность КН и улучшить умеренно нарушенные когнитивные функции у лиц пожилого и старческого возраста [55].

В 2011 году в обзоре, посвящённом возможностям коррекции КН при сахарном диабете 2-го типа (СД2) и ожирении, авторы указали, что профилактика и коррекция КН при этих заболеваниях должна быть комплексной и состоять как в ранней коррекции метаболических параметров, нарушенных вследствие основного заболевания, так и в раннем, проактивном выявлении КН и их своевременной коррекции. В качестве одного из перспективных средств лечения КН при СД2 и ожирении эти авторы рассматривают, в частности, пирибедил, с учётом его нейропротективного, сосудорасширяющего действия и положительного влияния на толерантность к глюкозе и метаболический профиль [56].

В ещё одном крупном российском многоцентровом исследовании ФУ-ЭТЕ, проведённом в 2012 году, прокогнитивное и ноотропное действие пирибедила у пациентов с КН лёгкой, умеренной или средней степени, возникшими на фоне АГ или атеросклероза сосудов мозга, сравнивали с эффективностью применения при этой же патологии ряда других известных препаратов вазотропного и нейрометаболического действия (пирацетама, экстракта гинкго билоба, винпоцетина) и плацебо. После 2 месяцев терапии уменьшение как субъективных жалоб на выраженность КН, так и объективно наблюдаемых при нейропсихологическом тестировании признаков КН отмечалось во всех сравниваемых терапевтических группах, по сравнению с плацебо. Однако в группе терапии пирибедилом улучшение было статистически достоверно более выраженным, по сравнению с альтернативными препаратами [42].

В 2017 году ещё одной группой российских авторов проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по изучению эффективности пирибедила для коррекции КН, развившихся вследствие перенесённой операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения. В исследовании участвовали 64 пациента с диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС). Все пациенты были разделены на две группы. В основной группе в дополнение к стандартной терапии после операции АКШ назначался пирибедил в дозе 50 мг/сут однократно на протяжении 3 месяцев. В контрольной группе проводилась только стандартная терапия плюс плацебо. Выраженность КН оценивалась по нейропсихологическим тестам до операции, на 10-е сутки, через 3 и 6 месяцев после АКШ. В группе пирибедила через 3 и 6 месяцев была отмечена значительная положительная динамика КН практически по всем

тестам. В то же время, в контрольной группе спустя 6 месяцев после АКШ показатели выраженности КН достигли дооперационного уровня лишь по трём тестам. Авторы сделали вывод, что пирибедил положительно влияет на показатели оперативной памяти, концентрации и удержания внимания, скорость протекания психомоторных процессов [57].

### *Шизофрения и расстройства шизофренического спектра*

Достаточно давно известно, что в патогенезе шизофрении и других РШС играет большую роль дисбаланс в дофаминергических и серотонинергических системах ГМ. В частности, продуктивную (позитивную) и обсессивно-компульсивную симптоматику РШС, такую, как бред и галлюцинации, обсессии, компульсии, связывают с относительным избытком дофаминергической активности в мезолимбической системе и в кортико-таламо-стриатальных цепях, соответственно. В то же время негативную, когнитивную и аффективную симптоматику РШС, такую, как апато-абулия, уплощение аффекта, когнитивная заторможенность, ангедония, депрессия, связывают с относительным недостатком дофаминергической активности в мезокортикальной системе и в эмоциональных центрах лимбической системы, соответственно [1, 58].

Традиционным подходом к контролю продуктивных (позитивных) симптомов РШС было и сейчас остаётся назначение АП, блокирующих  $D_2$  дофаминовые рецепторы и, часто, также другие подтипы дофаминовых рецепторов ( $D_1$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ , в зависимости от конкретного АП). Однако это приводит к избирательной блокаде  $D_2$  рецепторов во всём ГМ, в том числе в тех областях ГМ, где дофаминергическая активность и без того снижена. Это приводит к усугублению уже имеющейся негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики РШС, или к возникновению новых, ятрогенных феноменов, таких, как НИДС, нейролептическая депрессия, нейролептик-индуцированные КН. Кроме того, блокада  $D_2$  рецепторов в нигростриарной системе вызывает ЭПС и акатизию, а блокада  $D_2$  рецепторов тубероинфундибулярной системы вызывает ГП и связанные с этим гипогонадизм, сексуальные нарушения, аменорею у женщин и др. [1].

С целью уменьшить эти негативные явления, характерные для АП первого поколения, или типичных АП (ТАП), были синтезированы АП второго поколения, или атипичные АП (ААП), более избирательно блокирующие  $D_2$  рецепторы в определённых областях ГМ в зависимости от микроокружения и функционального состояния рецептора (возбуждённое или стабильное), а также обладающие выгодным соотношением  $D_2$  и

5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>2C</sub> блокады либо 5-HT<sub>1A</sub> парциального агонизма, что приводит к косвенному повышению концентрации дофамина в мезокортикальной системе, префронтальной коре, нигростриарной системе, эмоциональных центрах лимбики. Благодаря этому, ААП вызывают меньше ЭПС и акатизии, вторичного НИДС, реже вызывают нейролептические депрессии и даже нередко проявляют антидепрессивное действие, реже вызывают КН и нередко даже улучшают когнитивное функционирование пациентов [1].

Однако и ААП не полностью лишены проблем, с которыми сталкивалось первое поколение АП. Кроме того, часть пациентов не реагирует либо в недостаточной степени реагирует на применение ААП, или плохо их переносит. В свете этого необходим поиск новых подходов к лечению РШС для таких – резистентных либо интолерантных к ААП – пациентов [1].

Известно, что ряд АП, как ТАП, так и ААП, в малых дозах проявляют избирательность по отношению к пресинаптическим D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> ауторегуляторным рецепторам, и *увеличивают*, а не уменьшают, дофаминергическую нейротрансдукцию, оказывая, тем самым, антинегативное, прокогнитивное и антидепрессивное действие. В то же время в более высоких дозах эти же препараты начинают блокировать и постсинаптические D<sub>2</sub> рецепторы, и оказывают, тем самым, антипсихотическое, в частности, антигаллюцинаторное и антибредовое действие. Таковы, например, сульпирид, амисульприд [1, 59, 60].

Аналогичным образом, большинство АДР в малых дозах оказывает преимущественное агонистическое действие на пресинаптические тормозящие D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторы, *уменьшая* дофаминергическую нейротрансдукцию и способствуя устранению продуктивной психопатологической симптоматики. А в более высоких дозах они начинают оказывать агонистическое действие и на постсинаптические D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторы, усиливают дофаминергическую нейротрансдукцию и могут быть полезны в устранении ЭПС и акатизии, коррекции ГП, сексуальных нарушений, НИДС, нейролептических депрессий и КН, вызванных применением АП, а также в лечении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики РШС как таковой [1, 59, 60]. Рассмотрим доказательную базу для этого подробнее.

Ещё в 1997 году было проведено первое пилотное открытое исследование по добавлению D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> агонистов к галоперидолу у 15 пациентов с резидуальными продуктивными, когнитивными, негативными или депрессивными симптомами РШС на фоне терапии галоперидолом. При этом было показано, что наряду с уменьшением ЭПС и акатизии и снижением уровня пролактина в крови, добавление D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> агонистов привело к более

чем 20%-ной редукции как продуктивной, так и негативной и когнитивной симптоматики РШС по соответствующим подшкалам PANSS у 9 из 15 пациентов (60%), а также к уменьшению депрессивных и тревожных проявлений по шкалам HAM-D и HAM-A у 9 из 15 пациентов (60%). У части положительно отреагировавших на лечение пациентов редукция симптоматики РШС, как продуктивной, так и негативной и когнитивной, была очень значительной (разброс от 22% до 62% по шкале PANSS). Переносимость адъювантной терапии  $D_2/D_3$  агонистами была хорошей. Лишь у трёх из 15 пациентов (20%) наблюдалось усиление продуктивной симптоматики РШС, послужившее причиной прекращения участия в исследовании. У ещё четырёх (26%) в начале терапии наблюдалась бессонница, не приведшая к прекращению участия в исследовании. Другие ПЭ были редкими и не приводили к отказу от терапии [61].

В 2011 году описана серия клинических случаев, в которых добавление  $D_2/D_3$  агонистов к ААП рисперидону с целью коррекции гиперпролактинемии и сексуальных нарушений или ЭПС приводило одновременно к улучшению продуктивной, когнитивной, негативной и депрессивной симптоматики РШС, без усиления психоза [62].

В 2012 году в небольшом пилотном 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ было показано, что адъювантная терапия  $D_2/D_3$  агонистами эффективна в отношении резидуальных продуктивных, негативных, когнитивных и депрессивных симптомов шизофрении не только на фоне применения галоперидола, но и на фоне применения современных ААП. В этом исследовании участвовали 24 взрослых пациента с различными РШС (в основном с шизофренией и шизоаффективным расстройством – ШАР), получавшие различные АП и имевшие на фоне терапии АП те или иные резидуальные симптомы РШС. Терапия добавлением  $D_2/D_3$  агониста оказалась хорошо переносимой и эффективной в отношении резидуальных продуктивных, негативных и когнитивных симптомов у всех закончивших исследование пациентов (82%). При этом среднее снижение балла по шкале PANSS к концу исследования было в 2,1 раза выше в группе активной терапии, чем в группе плацебо. Эффективность добавления  $D_2/D_3$  агониста к терапии АП была сходной в отношении как продуктивной, так и негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики. В группе активной терапии также отмечалось в 6,7 раза более выраженное снижение уровня пролактина, чем в группе плацебо [63].

В обзоре от 2015 года, посвящённом возможностям клинического применения  $D_3$  агонистов и  $D_3$  антагонистов, указывается, что свойственное

$D_3$  агонистам противовоспалительное и нейротрофическое действие, повышение под их влиянием таких факторов роста нейронов, как BDNF и NGF, усиление синаптической пластичности и арборизации (ветвления) аксонов и дендритов, может способствовать замедлению прогрессирования шизофрении, ШАР и других РПС, в частности замедлению прогрессирования когнитивных и негативных симптомов, нарастания шизофренического дефекта личности. Умеренная стимуляция  $D_3$  дофаминовых рецепторов  $D_2/D_3$  агонистом также способна сгладить неблагоприятные последствия одновременной блокады  $D_2$  рецепторов при помощи АП, не снижая антипсихотический эффект, связанный с  $D_2$  блокадой, и, возможно, также может помочь снизить риск развития поздних дискинезий (ПД) при терапии АП [64].

#### *Соматоформные и соматизированные болевые синдромы*

Традиционно было принято считать, что в модуляции болевой чувствительности основную роль играет взаимодействие серотонинергических и норадренергических нисходящих антиноцицептивных систем, в то время как дофаминергическая система играет в этом относительно малую роль. Считалось, что дофаминергическая система имеет большее отношение к регуляции двигательных и когнитивных функций, эмоций, мотивации и системы вознаграждения, чем к регуляции системы восприятия боли. Это послужило теоретической основой для успешного применения при нейропатических, соматоформных, соматизированных и других болевых синдромах АД «двойного действия», таких, как ТЦА и СИОЗСиН, или для сочетания при этих расстройствах СИОЗС и СИОЗН [1].

Однако часть пациентов с хроническими болевыми синдромами (ХБС) разного генеза, в том числе с соматизированными или соматоформными болями, не реагирует или в недостаточной степени реагирует на эти препараты, либо плохо переносит или совсем не переносит их. Это вынуждает искать дополнительные методы воздействия на такие болевые синдромы [1]. В то же время недавно было показано, что и восходящая, и нисходящая дофаминергическая нейротрансмиссия из определённых ядер чёрной субстанции и вентральной области покрышки имеют значение не только для регуляции движений и для работы системы вознаграждения и эмоций соответственно, но и для модуляции восприятия боли и естественной анальгезии, через модуляцию активности таких структур мозга, как базальные ганглии, таламус, периаквадуктальное серое вещество [65].

Снижение уровня дофаминергической нейротрансмиссии в ЦНС способствует появлению болевых симптомов при БП, а также при таких забо-

леваниях, как фибромиалгия, СБН, эссенциальный тремор, депрессивные расстройства [65]. Во всех этих случаях применение  $D_2/D_3$  агонистов приводит к улучшению симптоматики не только основного заболевания, но и сопутствующего болевого синдрома [65].

Как на животных, так и в клинических исследованиях было показано, что нарушения дофаминергической нейротрансмиссии играют роль также в развитии ХБС при так называемом «комплексном регионарном болевом синдроме» и при диабетической полинейропатии. При этих состояниях тоже эффективны  $D_2/D_3$  агонисты [65].

Описан интересный клинический случай 65-летнего пациента с соматоформным ХБС (соматоформная боль в области плеч), с неэффективностью лечения АД и с развившейся зависимостью от кодеина и золпидема, у которого лечение  $D_2/D_3$  агонистами привело к ремиссии ХБС, улучшению ночного сна, купированию депрессии и тревоги, и дало пациенту возможность отказаться от снотворных и опиоидов [66].

#### *Синдром дефицита внимания и гиперактивности*

Известно, что патогенез СДВГ связывают с недостаточной активностью дофаминергических и норадренергических, в меньшей степени холинергических систем ГМ, прежде всего префронтальной коры, таламуса, гиппокампа и лимбических структур. В связи с этим, для лечения СДВГ традиционно используют такие дофаминергические и/или норадренергические агенты, как ПС (метилфенидат, амфетамин), некоторые АД со способностью блокировать обратный захват (ОЗ) дофамина и/или норадреналина – бупропион, атомоксетин, некоторые ТЦА (имипрамин, дезипрамин, нортриптилин), а также СИОЗСиН (особенно венлафаксин). В дополнение, для воздействия на холинергические системы ГМ, нередко используют прекурсоры ацетилхолина (холина альфосцерат и др.) и/или ИАХЭ [1].

Однако значительная часть пациентов с СДВГ не реагирует на терапию средствами первой линии или даёт недостаточный терапевтический ответ на них, либо не переносит или плохо переносит их. Это вынуждает специалистов искать альтернативные способы воздействия на симптоматику СДВГ у таких пациентов, в том числе с помощью прямого агонистического воздействия на  $D_2$  и/или  $D_3$  рецепторы префронтальной коры, гиппокампа и лимбики [1].

С другой же стороны, известно, что СДВГ часто бывает коморбидным с СБН, при котором традиционно показаны  $D_2/D_3$  агонисты. А пирибедил, кроме прямого  $D_2/D_3$  агонистического воздействия, имеет ещё и не прямое

норадренергическое, дофаминергическое и холинергическое действие за счёт блокады пресинаптических тормозных  $\alpha_2$  адренергических рецепторов и парциального агонизма к пресинаптическим и постсинаптическим 5-НТ<sub>1А</sub> рецепторам. Между тем, известно, что парциальные 5-НТ<sub>1А</sub> агонисты буспирон и арипипразол могут быть эффективны при СДВГ именно за счёт этого непрямого воздействия [11].

Всё это послужило основанием для пилотного изучения эффективности пирибедила у пациентов с коморбидностью СДВГ и СБН. В этом исследовании участвовали 13 взрослых пациентов с симптомами одновременно СДВГ и СБН. Назначение пирибедила привело к улучшению симптоматики обоих заболеваний у большинства пациентов (74,6%). Авторы сделали вывод, что пирибедил является эффективным средством лечения СДВГ, по крайней мере, у взрослых и, по крайней мере, в тех случаях, когда СДВГ сопровождается коморбидным СБН, и призвали к дальнейшему изучению этого препарата при СДВГ [67].

#### *Тревожные расстройства и тревожные состояния различного генеза*

Ещё в 1997 году было отмечено, что D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> агонисты, такие, как пирибедил, перголид, лизурид, оказывают, наряду с антипаркинсоническим и антидепрессивным, также анксиолитическое действие в экспериментах на животных [68].

В 1998 году было показано, что это анксиолитическое действие опосредуется агонистическим влиянием на пресинаптические ауторегуляторные D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> рецепторы, уменьшением вызванного стрессом патологического избыточного выброса дофамина и одновременным увеличением базального дофаминергического тонуса в покое, сниженного у генетически предрасположенных к стрессу животных [69]. Затем с помощью экспериментов на мышцах, генетически лишённых функционального D<sub>2</sub> или D<sub>3</sub> рецептора (D<sub>2</sub> or D<sub>3</sub> knockout mice), было показано, что в патогенезе тревожных и депрессивных состояний играет роль именно D<sub>3</sub> рецептор. Мыши, лишённые D<sub>3</sub> рецептора, проявляли меньшую устойчивость к стрессу, меньше времени проводили в изучении новой, незнакомой обстановки, сильнее пугались яркого света или громкого звука, а также проявляли более выраженную склонность к развитию депрессивных и тревожных состояний, чем мыши с интактной дофаминовой системой или мыши, лишённые D<sub>2</sub> рецептора [70].

Кроме того, было также показано, что эффективное лечение тревожных расстройств с помощью СИОЗС приводит к выраженной десенситизации

$D_3$  рецепторов и стабилизации функционального состояния дофаминергических систем ГМ. В то же время у пациентов с тревожными расстройствами, резистентных к терапии СИОЗС, десенситизации  $D_3$  рецепторов не происходит, а выброс дофамина на фоне стресса остаётся повышенным. Авторами этого исследования было также показано, что назначение  $D_2/D_3$  агониста перед публичным выступлением пациентов с социальным тревожным расстройством (СТР), принимающим СИОЗС, приводит к дополнительному снижению уровня социальной тревоги, уменьшению её вегетативных проявлений и к более успешному выступлению. Систематическое курсовое добавление  $D_2/D_3$  агониста к СИОЗС оказалось ещё эффективнее разового приёма [71]. Они сделали вывод, что  $D_2/D_3$  дофаминергические агонисты могут быть полезными дополнительными средствами лечения тревожных расстройств, особенно СТР, в случаях, резистентных к стандартной терапии АД [71].

В ещё одном интересном исследовании было показано, что  $D_2/D_3$  дофаминергические агонисты могут быть эффективны в потенцировании противотревожного действия СИОЗС у пациентов с резистентным к монотерапии СИОЗС паническим расстройством (ПР) с агорафобией или без таковой. В этом исследовании участвовали 13 пациентов с ПР, резистентным к монотерапии СИОЗС. У 10 из 13 пациентов добавление  $D_2/D_3$  агониста к СИОЗС привело к выраженной редукции частоты и силы панических атак (ПА), межприступной тревоги ожидания, уменьшению агорафобии, снижению уровня сопутствующей депрессии [72].

Выраженное анксиолитическое действие  $D_2/D_3$  агонистов, наряду с антидепрессивным, отмечалось также в таких клинических ситуациях, как фибромиалгия, при которой эти препараты применяются для уменьшения мышечной ригидности и болей [73], тревожность и/или депрессия при БП [74], тревожность и/или депрессия при эссенциальном треморе [75], тревожность и/или депрессия при синдроме беспокойных ног (СБН) [76].

Анксиолитический эффект  $D_2/D_3$  агонистов отмечался и при их применении для лечения униполярных и биполярных депрессивных расстройств, вне контекста одновременного наличия СБН, БП или иного неврологического заболевания [77].

#### *Синдром деперсонализации-дереализации*

Синдром ДП/ДР часто встречается при самых разных психических расстройствах – при депрессивных и тревожных расстройствах, при ОКР, при шизофрении, ШАР, шизотипическом расстройстве (ШТР) и других РШС,

и др. Он также может выступать в качестве самостоятельного психического расстройства (F48.1 по МКБ-10, или «первичное деперсонализационно-дереализационное расстройство» в терминах DSM-5) [78]. Важно, что синдром ДП/ДР является маркером и предиктором тяжести и затяжного, хронического характера течения любого психического расстройства, в рамках которого он возникает, и часто обуславливает выраженную резистентность этого психического расстройства к лечению [35, 78, 79].

Показано, что синдром ДП/ДР, независимо от своего генеза, проявляет преференциальный ответ на серотонинергические АД (СИОЗС, СИОЗСиН либо кломипрамин). В то же время терапевтическая эффективность преимущественно или исключительно норадренергических АД, таких, как мапротилин, нортриптилин, ребоксетин, при синдроме ДП/ДР статистически достоверно не отличается от плацебо [35, 78, 80, 81].

Однако значительная часть пациентов с синдромом ДП/ДР не реагирует или в недостаточной степени реагирует на терапию первой линии (применение серотонинергических АД), либо не переносит или плохо переносит эти препараты. С другой же стороны, специалисты давно обратили внимание на то, что ряд симптомов синдрома ДП/ДР, таких, как притупление эмоций, «плоскость восприятия», ангедония, психическая анестезия и другие, поразительно напоминают симптомы, наблюдающиеся при НИДС вследствие передозировки АП, или в рамках негативной симптоматики РШС. В основе этих симптомов, как уже известно, лежит снижение дофаминергической нейромедиации в префронтальной коре и структурах лимбической системы [35, 78].

Это наблюдение дало основание попытаться эмпирически применять при синдроме ДП/ДР, резистентном к препаратам первой линии (СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамину) различные препараты, оказывающие прямое или косвенное дофаминергическое действие, в частности, ламотриджин [82], мемантин [83, 84], буспирон [85], метилфенидат [86], амфетамин [87]. В том числе делались попытки применения при этом синдроме и прямых D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> агонистов, и в частности пирибедила. При этом часто наблюдался положительный терапевтический эффект [35, 78].

Достаточно интересным является и наблюдение о том, что в тех случаях, когда синдром ДП/ДР возникает в рамках депрессивного эпизода или в рамках какого-либо РШС, это нередко предшествует развитию явного психоза. Например, при депрессивных расстройствах испытываемые пациентом деперсонализационные ощущения «роботоподобности», «автоматичности», наряду с дереализационными ощущениями «нереальности

окружающего мира», могут затем получить бредовую трактовку в рамках формирующегося синдрома Котара – «я умер, все мои внутренние органы мертвы, я не чувствую себя», «окружающий мир не существует». При этом на фоне развёрнутой картины депрессивного психоза сам синдром ДП/ДР может пройти, исчезнуть, как бы «растворяясь» в психозе. Такое развитие событий является настолько характерным, что даже получило особое название «психотической ре-персонализации» [78].

Это наблюдение послужило основанием для многих специалистов рассматривать сам синдром ДП/ДР, как таковой, вне зависимости от того, сопровождается ли он в дальнейшем развитием явного психоза или нет, как субпсихотический феномен, и, соответственно, рассматривать те депрессивные эпизоды, в рамках которых он возникает, как субпсихотические по определению, а тревогу, порождающую ДП/ДР при тревожных расстройствах – как субпсихотическую по определению [35, 78, 79].

Между тем, как мы уже описывали в разделе о депрессивных расстройствах,  $D_2/D_3$  агонисты могут быть особенно эффективны при психотических депрессиях, и, в частности и в особенности, при депрессиях с синдромом Котара [36, 37, 38]. Это даёт основания применять  $D_2/D_3$  агонисты, с надеждой на положительный терапевтический эффект, и при субпсихотических («не дотягивающих до явного депрессивного психоза») депрессивных эпизодах, в том числе при депрессивных эпизодах, протекающих с синдромом ДП/ДР [35, 78].

#### *Алкогольная зависимость*

Эйфоризирующий эффект алкоголя и любых других психоактивных веществ (ПАВ), способных приводить к злоупотреблению, в конечном счёте реализуется через активацию мезолимбического дофаминергического «пути удовольствия», связывающего вентральную область покрышки (*ventral tegmental area, VTA*) и прилежащее ядро (*nucleus accumbens*). В экспериментальной модели алкогольной зависимости на животных показано, что при развитии алкоголизма наблюдается снижение уровня дофамина и количества  $D_2$  дофаминовых рецепторов, а также снижение экспрессии мРНК гена  $D_2$  рецептора (DRD2). Агонисты  $D_2$  рецепторов уменьшают потребление этанола экспериментальными животными, в то время как антагонисты этих рецепторов, как правило, проявляют противоположное действие [88].

Известно, что  $D_3$  дофаминовые рецепторы играют большую роль в патогенезе различных форм химических зависимостей — ещё большую, чем

D<sub>2</sub> рецепторы. В свете этого делались и делаются попытки использования как D<sub>3</sub> агонистов, так и D<sub>3</sub> антагонистов для лечения различных форм зависимостей от ПАВ. Не является исключением и пирибедил. Так, в экспериментах на животных показано, что пирибедил способствует снижению потребления алкоголя, уменьшению тяги к нему у алкоголь-зависимых животных. Кроме того, он уменьшает выраженность проявлений синдрома отмены алкоголя, оказывает при этом синдроме седативное, противотревожное и антидепрессивное действие [89].

### **Заключение**

Как видно из приведённых нами данных литературы, пирибедил имеет большой потенциал для использования в психиатрии. Доказательная база для его применения в разных областях психиатрии различна по качеству и количеству. Наиболее убедительна на данный момент доказательная база для его применения при лёгких, умеренных и средней тяжести КН различного генеза, а также при депрессивных расстройствах, особенно при депрессиях позднего возраста, при депрессиях на фоне БП, СБН и других «дофамин-зависимых» формах депрессивных расстройств, где, так или иначе, показано применение D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> агонистов по основному неврологическому заболеванию, при депрессивных расстройствах, резистентных к стандартной терапии АД или при необходимости достижения быстрого антидепрессивного эффекта, при меланхолических и апато-адинамических формах депрессий, протекающих с выраженной ангедонией, психомоторной заторможенностью, выраженными КН, при психотической форме депрессии, в частности при синдроме Котара. Может быть обоснованным применение пирибедила в качестве антидепрессивного агента первой линии (в комбинации с нормотимиками) также у пациентов с БАР с высоким риском инверсии фазы, так как D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> агонисты имеют более низкий риск инверсии, чем АД.

Менее убедительна доказательная база для применения пирибедила при РШС, резистентных к стандартной АП терапии, для коррекции продуктивной, негативной, аффективной и когнитивной симптоматики РШС, а также для коррекции вызываемых АП различных ПЭ, таких, как ЭПС, НИДС, ГП, нейролептические депрессии, сексуальные нарушения.

Имеются также предварительные данные, позволяющие предполагать возможную эффективность пирибедила при тревожных расстройствах, резистентных к стандартной терапии (в частности, при СТР, ПР, ГТР), при резистентных к АД соматоформных и соматизированных болевых синдро-

мах, при депрессиях на фоне различных ХБС, таких, как мигрень, фибромиалгия и др., при синдроме ДП/ДР, резистентном к стандартной терапии, а также для уменьшения тяги при алкоголизме.

### Список литературы

1. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Ed. *Cambridge University Press*, 2013. ISBN 978-1107686465
2. Иллариошкин С.Н., Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А. Агонист дофаминовых рецепторов пирибедил в лечении болезни Паркинсона //Неврология и ревматология. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. 2013. № 1. С. 25-29.
3. Perez-Lloret S., Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs*, 2016, vol. 8, no. 30, pp. 703-717. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5
4. Mittur A. Piribedil: Antiparkinsonian Properties and Potential Clinical Utility in Dopaminergic Disorders. *Current Drug Therapy*, 2011, vol. 6, no. 1, pp.17-34.
5. Suwantamee J., Nidhinandana S., Srisuwananukorn S., Laptikultham S., Pisarnpong A., Chankrachang S., Bundhukul A. Efficacy and safety of piribedil in early combination with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a 6-month open study. *J Med Assoc Thai*, 2004, vol. 11, no. 87, pp. 1293-1300.
6. Millan M.J., Cussac D., Milligan G., Carr C., Audinot V., Gobert A., Lejeune F., Rivet J.M., Brocco M., Duqueyroix D. Antiparkinsonian agent piribedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human alpha(2)-adrenoceptors: cellular and functional characterization. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, vol. 3, no. 297, pp. 876-887.
7. Пилипович А.А., Голубев В.Л. Применение пронорана в неврологической практике //Лечение заболеваний нервной системы. 2009. № 1. С. 14-20.
8. Cagnotto A., Parotti L., Mennini T. In vitro affinity of piribedil for dopamine D3 receptor subtypes, an autoradiographic study. *Eur J Pharmacol*, 1996, vol. 10, pp. 63-67. doi: 10.1016/0014-2999(96)00503-1
9. Millan M.J., Maiofiss L., Cussac D., Audinot V., Boutin J.A., Newman-Tancredi A. 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 Exp Ther*, 2002, vol. 2, no. 303, pp. 791-804. doi: 10.1124/jpet.102.039867
10. Simon N., Micallef J., Reynier J.C., Lesourd M., Witjas T., Alicherif A., Azulay J.P., Blin O. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the do-

- paminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Mov Disord*, 2005, vol. 7, no. 20, pp. 803-809. doi: 10.1002/mds.20400
11. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Арипризол – уникальный антипсихотик с широким спектром применения в психиатрии: факты и перспективы //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017. № 4. С. 30-47.
  12. Пизова Н.В. Проноран в лечении когнитивных расстройств //Consilium Medicum. 2008. № 12. С. 65-70.
  13. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пророксан в наркологии и психиатрии (часть 1) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017. № 2. С. 44-51.
  14. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Хлорпротиксен: обзор применения в психиатрии (1 часть) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 2. С. 26-32.
  15. Федорова Н.В., Артемьева Е.Г. Применение пронорана – современного агониста дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. Информационное письмо. М., 2003.
  16. Федорова Н.В., Ким И.П. Лечение болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 2. С. 68-75.
  17. Ziegler M., Rondot P. Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *Presse Med*, 1999, no. 28, pp. 1414-1418.
  18. Calzi F., Bellasio R., Guiso G., Caccia S., Tacconiet M.T. Effect of piribedil and its metabolite, S584, on brain lipid peroxidation in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*, 1997, vol. 2, no. 338, pp. 185-190. doi: 10.1016/s0014-2999(97)81947-4
  19. Joffe R.T., Post R.M., Ballenger J.C., Rebar R., Rakita R., Gold P.W. Neuroendocrine effects of the dopamine agonist piribedil in depressed patients. *Clin Neuropharmacol*, 1986, vol. 5, no. 9, pp. 448-455. doi: 10.1097/00002826-198610000-00005.
  20. Diehl D.J., Gershon S. The role of dopamine in mood disorders. *Compr Psychiatry*, 1992, vol. 2, no. 33, pp. 115-120. doi: 10.1016/0010-440x(92)90007-d
  21. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты //Consilium Medicum. 2006. № 2. С. 106-112.
  22. Jonker C., Geerlings M.I., Schmand B. Are memory predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, no. 15, pp. 983-991. doi: 10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::aid-gps238>3.0.co;2-5.
  23. Venisse T., Montastruc L., Rascal A. Clinical pharmacology and treatment of Parkinson's disease. *Rev Geriatr*, 1985, no. 10, p. 103.

24. Velho-Gronberg P., Paal G., Grossmann W. Parkinson tremor: clinical and electrophysiological assessments of the response to piribedil. *Psychol Med (Paris)*, 1979, no. 11, p. 235.
25. Ziegler M., Rascol O. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in a 6-month randomized placebo-controlled study in early Parkinson's diseases. 52nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *San Diego*, 2000; Abstract.
26. Allain H., Coz F., Del Signore S. Piribedil Plasma Levels after Chronic Oral Administration of Trivastal Retard 50 (150 mg/day) in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, vol. 7, p. 51.
27. Ziegler M., Del Signore S., Bonhomme C. Resting Tremor is Inversely Related to Piribedil Plasma Concentration after Intravenous Administration in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, no. 7, p. 75.
28. Agnoli A., Baldassarini M., Del Roscio C. Piribedil and Parkinson's disease: Protection of Peripheral Side-Effects by Domperidone. *Clin Pharmacol*, 1981, no. 2, pp. 117-122.
29. Shopsin B., Gershon S. Dopamine receptor stimulation in the treatment of depression: piribedil (ET-495). *Neuropsychobiology*, 1978, vol. 1, no. 4, pp.1-14. doi: 10.1159/000117615
30. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 2002, vol. 4, no. 159, pp. 1-50.
31. Post R.M., Gerner R.H., Carman J.S., Gillin J.C., Jimerson D.C., Goodwin F.K., Bunney Jr. W.E. Effects of a dopamine agonist piribedil in depressed patients: relationship of pretreatment homovanillic acid to antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry*, 1978, vol. 5, no. 35, pp. 609-615. doi: 10.1001/archpsyc.1978.01770290091008
32. Guillaume R., Charles G., Mesters P., Schittecatte M., Wilmotteet J. Stimulation of somatotropin hormone by piribedil, a dopaminergic agonist, in endogenous depression. Preliminary study. *Acta Psychiatr Belg*, 1988, vol. 2, no. 88, pp. 153-161.
33. Brocco M., Dekeyne A., Papp M., Millan M.J. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, piribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol*, 2006, vol. 7, no. 17, pp. 559-572. doi: 10.1097/01.fbp.0000236267.41806.5b
34. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. Санкт-Петербург. 2012. 448 с. ISBN 978-5-905225-48-2
35. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. Практическое руководство для врачей. М.: РИОР: ИНФРА-М., 2013. 374 с. ISBN 978-5-369-01096-9

36. Kondo S., Hayashi H., Eguchi T., Oyama T., Wada T., Otani K. Bromocriptine augmentation therapy in a patient with Cotard's syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, vol. 4, no. 27, pp. 719-721. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00083-6
37. Takahashi T., Nibuya M., Nomura S. Delusion of Cotard's syndrome successfully treated with a dopamine agonist. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, vol. 2, no. 22, p. E27. doi: 10.1176/jnp.2010.22.2.247.e27.
38. Maruo J., Haraguchi Y., Tateishi H., Noguchi T., Mizoguchi Y., Kato T. A., Kawashima T., Monji M. Abnormal behaviours during pramipexole treatment for Cotard's syndrome: a case report. *Psychogeriatrics*, 2016, vol. 4, no. 16, pp. 283-286. doi: 10.1111/psyg.12148
39. Пилипович А.А. Эффективность пронорана у пациентов с болезнью Паркинсона // *Consilium Medicum*. 2014. № 9. С. 5-10.
40. Пилипович А.А. Нарушения памяти и роль пронорана в их коррекции // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 9. С. 8-17.
41. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // *Неврологический журнал*. 2006. № 2. С. 27-32.
42. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. (По результатам российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ.) // *Неврологический журнал*. 2012. № 4. С. 49-55.
43. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil. *J Neurol*, 1992, vol. 1, no. 239, pp. S13-S16. doi: 10.1007/BF00819561
44. Nagaraja D., Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 9, no. 158, pp. 1517-1519. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517
45. Pirozzolo F.J., Hansch E.C., Mortimer J.A., Webster D.D., Kuskowski M.A. Dementia in Parkinson's diseases: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn*, 1982, vol. 1, pp. 71-83. doi: 10.1016/0278-2626(82)90007-0
46. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's diseases: community based study. *Mov Disord*, 1999, no. 14, pp. 71-83. doi: 10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7
47. Захаров В.В. Использование пронорана в лечении недементных когнитивных нарушений // *Неврологический журнал*. 2008. № 2. С. 38-42.
48. Schüek S., Bentué-Ferrer D., Kleinermans D., Reymann J.M., Polard E., Gandon J.M., Allain H. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine

- agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002, vol. 1, no. 16, pp. 57-65. doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00070.x
49. Kahvecioglu U., Özkaynak S., Zadikoglu A. Efficacy of piribedil on age-related cognitive decline. *Med J Akdeniz University*, 1995, vol. 12, no. 1-3, pp. 1300-1779.
50. Пилипович А.А. Биоэлектрическая активность головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона //Врач. 2012. № 4. С. 107-112.
51. Mikhailova N.M., Sokolova O.N., Gavrilova S.I. Pronoran in the treatment of mental organic syndrome in the elderly. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2004, vol. 10, no. 104, pp. 41-47.
52. Гаврилова С.И., Селезнева Н.Д., Жариков Г.А. Проноран (пирибедил) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения //Психиатрия. 2005. № 3. С. 66-72.
53. Аведисова А.С., Бочкарев В.К., Файзуллоев А.З. Эффективность пронорана при возрастном ухудшении памяти //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. №2. С. 46-50.
54. Чернявская Т.К. Опыт использования Пронорана для повышения эффективности интерактивного обучения пациентов пожилого возраста с артериальной гипертонией и когнитивными расстройствами //Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 3. С. 52-55.
55. Попова А.А., Алехина О.Д., Бурлачук В.Т. Возможности коррекции умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста в общемедицинской практике //Психические расстройства в общей медицине. 2010. № 2. С. 49-52.
56. Шишкова В., Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2 //Врач. 2011. № 2. С. 31-34.
57. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В. Особенности применения пирибедила в лечении когнитивных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца //Клиническая медицина. 2017. № 5. С. 445-450.
58. Benkert O., Müller-Siecheneder F., Wetzl H. Dopamine agonists in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1995, vol. 1, no. 5, pp. 43-53. doi: 10.1016/0924-977x(95)00022-h
59. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Сульпирид в терапии тревожных расстройств и тревожной симптоматики в рамках иных расстройств (обзор литературы) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 5. С. 25-33.
60. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эффективность амисульприда в терапии депрессивных нарушений при шизофрении и других эндогенных психозах //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 3. С. 19-26.

61. Kasper S., Barnas C., Heiden A., Volz H.P., Laakmann G., Zeit H., Pfolz H. Pramipexole as adjunct to haloperidol in schizophrenia. Safety and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1997, vol. 1, no. 7, pp. 65-70. doi: 10.1016/s0924-977x(96)00393-8
62. Ishitobi M., Kosaka H., Shukunami K., Murata T., Wadaet Y. Adjunctive treatment with low-dosage pramipexole for risperidone-associated hyperprolactinemia and sexual dysfunction in a male patient with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, vol. 2, no. 31, pp. 243-245. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820f4fbd
63. Kelleher J.P., Centorrino F., Huxley N.A., Bates J.A., Drake J.K., Egli S., Baldessarini R.J. Pilot randomized, controlled trial of pramipexole to augment antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, vol. 6, no. 22, pp. 415-418. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.002
64. Pich E.M., Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: Possible clinical applications of selective drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, vol. 9, no. 25, pp. 1437-1447. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.012
65. Wood P.B. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother*, 2008, vol. 5, no. 8, pp. 781-797. doi: 10.1586/14737175.8.5.781
66. Kandre D., Banwari G., Sharma P. Comorbid Functional Shoulder Pain and Zolpidem Dependence Treated with Pramipexole. *Indian J Psychol Med*, 2015, vol. 4, no. 37, pp. 443-445. doi: 10.4103/0253-7176.168591
67. Evidente V.G. Piribedil for restless legs syndrome: a pilot study. *Mov Disord*, 2001, vol. 3, no. 16, pp. 579-581. doi: 10.1002/mds.1104
68. Sethy V.H., Ellerbrock B.R., Wu H. U-95666E: a potential anti-parkinsonian drug with anxiolytic activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, vol. 5, no. 21, pp. 873-883. doi: 10.1016/s0278-5846(97)00086-9
69. Bartoszyk G.D. Anxiolytic effects of dopamine receptor ligands: I. Involvement of dopamine autoreceptors. *Life Sci*, 1998, vol. 7, no. 62, pp. 649-663. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01160-0
70. Moraga-Amaro R., Gonzalez H., Pacheco R., Stehberg J. Dopamine receptor D3 deficiency results in chronic depression and anxiety. *Behav Brain Res*, 2014, no. 274, pp. 186-193. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.055
71. Hood S.D., Potokar J.P., Davies S.J., Hince D.A., Morris K., Seddon K. M., Nutt D.J., Argyropoulos S.V. Dopaminergic challenges in social anxiety disorder: evidence for dopamine D3 desensitisation following successful treatment with serotonergic antidepressants. *J Psychopharmacol*, 2010, vol. 5, no. 24, pp. 709-716. doi: 10.1177/0269881108098144

72. Marazziti D., Presta S., Pfanner C., Dell'Osso L., Cassano G.B. Pramipexole augmentation in panic with agoraphobia. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 3, no. 158, pp. 498-499. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.498-a
73. Holman A.J., Myers R.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 8, no. 52, pp. 2495-2505. doi: 10.1002/art.21191
74. Akhmadeeva G.N., Magzhanov R.V., Tayupova G.N., Bajtimerov A.R., Hidiyatova I.M. Anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017, vol. 2, no. 117, pp. 54-58. doi: 10.17116/jnevro20171171254-58
75. Herceg M., Nagy F., Pál E., Janszky J., Késmárky I., Komoly S., Kovács N. Pramipexole may be an effective treatment option in essential tremor. *Clin Neuropharmacol*, 2012, vol. 2, no. 35, pp. 73-76. doi: 10.1097/WNF.0b013e31824687bf
76. Ferini-Strambi L., Marelli S. Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, vol. 8, no. 15, pp.1127-1138. doi: 10.1517/14656566.2014.908850
77. Lemke M.R. Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings. *Nervenarzt*, 2007, vol. 1, no. 78, pp. 31-38. doi: 10.1007/s00115-006-2104-0
78. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. *Cambridge University Press*. 1st Ed. 2012. ISBN 978-1107406391. 184 p.
79. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. Л.: Медицина, 1981. 207 с.
80. Hollander E., Liebowitz M.R., DeCaria C., Fairbanks J., Fallon B., Klein D.F. Treatment of depersonalization with serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, vol. 3, no. 10, pp. 200-203.
81. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Анафранил (кломипрамин): новый взгляд на известный препарат. //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2020. № 2. С. 41-50.
82. Bout A., Berhili N., Benbrahim M., Aalouane R., Rammouz I. Lamotrigine in the treatment of resistant depersonalization disorder: A case report. *Encephale*, 2018, vol. 1, no. 44, pp, 85-87. doi: 10.1016/j.encep.2017.04.003
83. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (обзор современных данных) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 4. С. 42-51.
84. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Мемантин в жидкой форме при нейродегенеративных заболеваниях: факты и перспективы. //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2020. № 2. С. 30-37.

85. Abbas S., Chandra P.S., Srivastava M. The use of fluoxetine and buspirone for treatment-refractory depersonalization disorder. *J Clin Psychiatry*, 1995, vol. 10. no. 56, p. 484.
86. Foguet Q., Álvarez M.J., Castells E., Arrufat F. Methylphenidate in depersonalization disorder: a case report. *Actas Esp Psiquiatr*, 2011, vol. 1, no. 39, pp. 75-78.
87. Scarella T.M., Franzen J.R. Case report: Improvement in dissociative symptoms with mixed amphetamine salts. *J Trauma Dissociation*, 2017, vol. 5, no. 18, pp. 649-662. doi: 10.1080/15299732.2016.1259195
88. Kosten T.R., George T.P., Kosten T.A. The potential of dopamine agonists in drug addiction. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, vol. 4, no. 11, pp. 491-499. doi: 10.1517/13543784.11.4.491
89. Dourish C.T., Cooper S.J. Suppression of drinking and induction of sedation by a dopamine agonist is blocked by small doses of spiperone. *Neuropharmacology*, 1982, vol. 1, no. 21, pp. 69-72. doi: 10.1016/0028-3908(82)90213-1

### *References*

1. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Ed. *Cambridge University Press*, 2013. ISBN 978-1107686465
2. Illarioshkin S.N., Karpova E.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Chernikova L.A. Agonist dofaminovykh retseptorov piribedil v lechenii bolezni Parkinsona [An agonist of dopamine receptors piribedil in the treatment of Parkinson disease]. *Nevrologija i revmatologija. Prilozhenie k zhurnaluu Consilium Medicum*, 2013, no. 1, pp. 25-29.
3. Perez-Lloret S., Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs*, 2016, vol. 8, no. 30, pp. 703-717. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5
4. Mittur A. Piribedil: Antiparkinsonian Properties and Potential Clinical Utility in Dopaminergic Disorders. *Current Drug Therapy*, 2011, vol. 6, no. 1, pp.17-34.
5. Suwantamee J., Nidhinandana S., Srisuwananukorn S., Laptikultham S., Pisarnpong A., Chankrachang S., Bundhukul A. Efficacy and safety of piribedil in early combination with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a 6-month open study. *J Med Assoc Thai*, 2004, vol. 11, no. 87, pp. 1293-1300.
6. Millan M.J., Cussac D., Milligan G., Carr C., Audinot V., Gobert A., Lejeune F., Rivet J.M., Brocco M., Duqueyroi D. Antiparkinsonian agent piribedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human alpha(2)-adrenoceptors: cellular and functional characterization. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, vol. 3, no. 297, pp. 876-887.

7. Pilipovich A.A., Golubev V.L. Primenenie pronorana v nevrologicheskoj praktike [The use of pronoran in the neurological practice]. *Lechenie zabolevanij nervnoj sistemy*, 2009, no. 1, pp. 14-20.
8. Cagnotto A., Parotti L., Mennini T. In vitro affinity of piribedil for dopamine D3 receptor subtypes, an autoradiographic study. *Eur J Pharmacol*, 1996, vol. 10, pp. 63-67. doi: 10.1016/0014-2999(96)00503-1
9. Millan M.J., Maiorini L., Cussac D., Audinot V., Boutin J.A., Newman-Tancredi A. 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 Exp Ther*, 2002, vol. 2, no. 303, pp. 791-804. doi: 10.1124/jpet.102.039867
10. Simon N., Micallef J., Reynier J.C., Lesourd M., Witjas T., Alicherif A., Azulay J.P., Blin O. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the dopaminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Mov Disord*, 2005, vol. 7, no. 20, pp. 803-809. doi: 10.1002/mds.20400
11. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Aripriazol – unikal'nyj antipsihotik s schirokim spektrom primeneniya v psikiatrii: fakty i perspektivy [Aripriazol: an unique antipsychotic with a wide spectrum of usability in psychiatry]. *Psikiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2017, no. 4, pp. 30-47.
12. Pizova N.V. Pronoran v lechenii kognitivnyh rasstrojstv [Pronoran in the treatment of cognitive disorders]. *Consilium Medicum*, 2008, no. 12, pp. 65-70.
13. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Proroksan v narkologii i psikiatrii (chast' 1) [Proxoxan in addiction medicine and psychiatry (Part 1)]. *Psikiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2017, no. 2, pp. 44-51.
14. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Khlorprotiksen: obzor primeneniya v psikiatrii (I chast') [Chlorprothixene: a review of its use in psychiatry]. *Psikiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 2, pp. 26-32.
15. Fedorova N.V., Artemjeva E.G. Primenenie pronorana – sovremennogo agonista dofaminovyh retseptorov v lechenii bolezni Parkinsona [The use of pronoran – a modern agonist of dopamine receptors in the treatment of Parkinson disease]. *Informatsionnoe pis'mo*, Moscow, 2003.
16. Fedorova N.V., Kim I.P. Lechenie bolezni Parkinsona [The treatment of Parkinson disease]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2002, no. 2, pp. 68-75.
17. Ziegler M., Rondot P. Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *Presse Med*, 1999, no. 28, pp. 1414-1418.
18. Calzi F., Bellasio R., Guiso G., Caccia S., Tacconiet M.T. Effect of piribedil and its metabolite, S584, on brain lipid peroxidation in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*, 1997, vol. 2, no. 338, pp. 185-190. doi: 10.1016/S0014-2999(97)81947-4

19. Joffe R.T., Post R.M., Ballenger J.C., Rebar R., Rakita R., Gold P.W. Neuroendocrine effects of the dopamine agonist piribedil in depressed patients. *Clin Neuropharmacol*, 1986, vol. 5, no. 9, pp. 448-455. doi: 10.1097/00002826-198610000-00005.
20. Diehl D.J., Gershon S. The role of dopamine in mood disorders. *Compr Psychiatry*, 1992, vol. 2, no. 33, pp. 115-120. doi: 10.1016/0010-440x(92)90007-d
21. Levin O.S., Golubeva L.V. Geterogennost' umerennogo kognitivnogo rasstrojstva: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty [Heterogeneity of mild cognitive impairment: diagnostic and therapeutic aspects]. *Consilium Medicum*, 2006, no. 2, pp. 106-112.
22. Jonker C., Geerlings M.I., Schmand B. Are memory predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, no. 15, pp. 983-991. doi: 10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::aid-gps238>3.0.co;2-5.
23. Venisse T., Montastruc L., Rascal A. Clinical pharmacology and treatment of Parkinson's disease. *Rev Geriatr*, 1985, no. 10, p. 103.
24. Velho-Gronberg P., Paal G., Grossmann W. Parkinson tremor: clinical and electrophysiological assessments of the response to piribedil. *Psychol Med (Paris)*, 1979, no. 11, p. 235.
25. Ziegler M., Rascol O. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in a 6-month randomized placebo-controlled study in early Parkinson's diseases. 52nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *San Diego*, 2000; Abstract.
26. Allain H., Coz F., Del Signore S. Piribedil Plasma Levels after Chronic Oral Administration of Trivastal Retard 50 (150 mg/day) in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, vol. 7, p. 51.
27. Ziegler M., Del Signore S., Bonhomme C. Resting Tremor is Inversely Related to Piribedil Plasma Concentration after Intravenous Administration in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, no. 7, p. 75.
28. Agnoli A., Baldassarini M., Del Roscio C. Piribedil and Parkinson's disease: Protection of Peripheral Side-Effects by Domperidone. *Clin Pharmacol*, 1981, no. 2, pp. 117-122.
29. Shopsin B., Gershon S. Dopamine receptor stimulation in the treatment of depression: piribedil (ET-495). *Neuropsychobiology*, 1978, vol. 1, no. 4, pp. 1-14. doi: 10.1159/000117615
30. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 2002, vol. 4, no. 159, pp. 1-50.
31. Post R.M., Gerner R.H., Carman J.S., Gillin J.C., Jimerson D.C., Goodwin F.K., Bunney Jr. W.E. Effects of a dopamine agonist piribedil in depressed patients: relationship of pretreatment homovanillic acid to antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry*, 1978, vol. 5, no. 35, pp. 609-615. doi: 10.1001/archpsyc.1978.017702900091008

32. Guillaume R., Charles G., Mesters P., Schittecatte M., Wilmotteet J. Stimulation of somatotropin hormone by piribedil, a dopaminergic agonist, in endogenous depression. Preliminary study. *Acta Psychiatr Belg*, 1988, vol. 2, no. 88, pp. 153-161.
33. Brocco M., Dekeyne A., Papp M., Millan M.J. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, piribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol*, 2006, vol. 7, no. 17, pp. 559-572. doi: 10.1097/01.fbp.0000236267.41806.5b
34. Mazo G.E., Neznanov N.G. Terapevticheski rezistentnye depressii [*Treatment resistant depressions*]. St. Petersburg, 2012, 448 p. ISBN 978-5-905225-48-2
35. Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. Depressii i rezistentnost'. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej [*Depressions and resistance. A practical guide for doctors*]. Moscow, RIOR: INFRA-M, 2013, 374 p. ISBN 978-5-369-01096-9
36. Kondo S., Hayashi H., Eguchi T., Oyama T., Wada T., Otani K. Bromocriptine augmentation therapy in a patient with Cotard's syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, vol. 4, no. 27, pp. 719-721. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00083-6
37. Takahashi T., Nibuya M., Nomura S. Delusion of Cotard's syndrome successfully treated with a dopamine agonist. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, vol. 2, no. 22, p. E27. doi: 10.1176/jnp.2010.22.2.247.e27.
38. Maruo J., Haraguchi Y., Tateishi H., Noguchi T., Mizoguchi Y., Kato T. A., Kawashima T., Monji M. Abnormal behaviours during pramipexole treatment for Cotard's syndrome: a case report. *Psychogeriatrics*, 2016, vol. 4, no. 16, pp. 283-286. doi: 10.1111/psyg.12148
39. Pilipovich A.A. Effektivnost' pronorana u patsientov s boleznju Parkinsona [Efficacy of pronoran in the treatment of Parkinson disease]. *Consilium Medicum*, 2014, no. 9, pp. 5-10.
40. Pilipovich A.A. Narushenija pamjati i rol' pronorana v ih korrektsii [Memory impairments and the role of pronoran in their correction]. *Effektivnaja farmakoterapija*, 2016, no. 9, pp. 8-17.
41. Zakharov V.V. Vserossijskaja programma issledovanij epidemiologii i terapii kognitivnyh rasstrojstv v pozhilom vozraste («Prometej») [A Russian national programme on the research of the epidemiology and therapy of cognitive disorders in an advanced age]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 2006, no. 2, pp. 27-32.
42. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Strachunskaja E.Ya. Lechenie nedementnyh kognitivnyh narushenij u patsientov s arterial'noj gipertenziej i tserebral'nym aterosklerozom. (Po rezul'tatam rossijskogo multisentrovogo issledovanija FUETE.) [The treatment of non-dementing mild cognitive impairment in patients with arterial hypertension and cerebral atherosclerosis]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 2012, no. 4, pp. 49-55.

43. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil. *J Neurol*, 1992, vol. 1, no. 239, pp. S13-S16. doi: 10.1007/BF00819561
44. Nagaraja D., Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 9, no. 158, pp. 1517-1519. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517
45. Pirozzolo F.J., Hansch E.C., Mortimer J.A., Webster D.D., Kuskowski M.A. Dementia in Parkinson's diseases: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn*, 1982, vol. 1, pp. 71-83. doi: 10.1016/0278-2626(82)90007-0
46. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's diseases: community based study. *Mov Disord*, 1999, no. 14, pp. 71-83. doi: 10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7
47. Zakharov V.V. Ispol'zovanie pronorana v lechenii nedementnykh kognitivnykh narushenij [The use of pronoran in the treatment of non-dementing mild cognitive impairment]. *Neurologicheskij zhurnal*, 2008, no. 2, pp. 38-42.
48. Schück S., Bentué-Ferrer D., Kleinermans D., Reymann J.M., Polard E., Gandon J.M., Allain H. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002, vol. 1, no. 16, pp. 57-65. doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00070.x
49. Kahvecioglu U., Özkaynak S., Zadikoglu A. Efficacy of piribedil on age-related cognitive decline. *Med J Akdeniz University*, 1995, vol. 12, no. 1-3, pp. 1300-1779.
50. Pilipovich A.A. Bioelektricheseskaja aktivnost' golovnogogo mozga u patsientov s boleznju Parkinsona [Bioelectrical activity of the brain in patients with Parkinson disease]. *Vrach*, 2012, no. 4, pp. 107-112.
51. Mikhailova N.M., Sokolova O.N., Gavrilova S.I. Pronoran in the treatment of mental organic syndrome in the elderly. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2004, vol. 10, no. 104, pp. 41-47.
52. Gavrilova S.I., Selezneva N.D., Zharikov G.A. Pronoran (piribedil) v lechenii sindroma mjagkogo kognitivnogo snizhenija [Pronoran (piribedil) in the treatment of mild cognitive impairment syndrome]. *Psikhiatrija*, 2005, no. 3, pp. 66-72.
53. Avedisova A.S., Bochkarev V.K., Faizulloev A.Z. Effektivnost' pronorana pri vozrastnom uhudshenii pamjati [Efficacy of pronoran in age-related memory decline]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2005, no. 2, pp. 46-50.
54. Chernjavskaja T.K. Opyt ispol'zovanija Pronorana dlja povyshenija effektivnosti interaktivnogo obuchenija patsientov pozhilogo vozrasta s arterial'noi gipertoniej i kognitivnymi rasstroistvami [Our experience with the use of Pronoran in patients of advanced age with arterial hypertension and cognitive impairments for improving the effectiveness of their interactive training]. *Psikhicheskie rasstrojstva v obshej meditsine*, 2009, no. 3, pp. 52-55.

55. Popova A.A., Alekhina O.D., Burlachuk V.T. Vozможности korrektsii umerennykh kognitivnykh rasstrojstv u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta v obshemeditsinskoj praktike [On the possibilities of treatment of moderate cognitive impairments in patients of advanced and old age in general medical practice]. *Psikhicheskie rasstrojstva v obshej meditsine*, 2010, no. 2, pp. 49-52.
56. Shishkova V., Osychenko M. Profilaktika metabolicheskikh i kognitivnykh narushenij pri ozhireнии i saharном diabete tipa 2 [Prophylaxis of metabolic and cognitive impairments in obesity and type 2 diabetes mellitus]. *Vrach*, 2011, no. 2, pp. 31-34.
57. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V. Osobennosti primenenija piribedila v lechenii kognitivnykh narushenij u patsientov s ishemičeskoj bolezn'ю serdca [On the peculiarities of the use of piribedil in the treatment of cognitive impairments in patients with an ischemic heart disease]. *Kliničeskaja meditsina*, 2017, no. 5, pp. 445-450.
58. Benkert O., Müller-Siecheneder F., Wetzel H. Dopamine agonists in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1995, vol. 1, no. 5, pp. 43-53. doi: 10.1016/0924-977x(95)00022-h
59. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Sul'pirid v terapii trevozhnykh rasstrojstv i trevozhnoj simptomatiki v ramkah inyh rasstrojstv (obzor literatury) [Sulpiride in the treatment of anxiety disorders and anxiety symptoms in other disorders (a literature review)]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 5, pp. 25-33.
60. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Effektivnost' amisulprida v terapii depressivnykh narushenij pri shizofrenii i drugih endogennykh psichozah [Effectiveness of amisulpride in the treatment of depressive symptoms in schizophrenia and other endogenous psychoses]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 3, pp. 19-26.
61. Kasper S., Barnas C., Heiden A., Volz H.P., Laakmann G., Zeit H., Pfohl H. Pramipexole as adjunct to haloperidol in schizophrenia. Safety and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1997, vol. 1, no. 7, pp. 65-70. doi: 10.1016/s0924-977x(96)00393-8
62. Ishitobi M., Kosaka H., Shukunami K., Murata T., Wadaet Y. Adjunctive treatment with low-dosage pramipexole for risperidone-associated hyperprolactinemia and sexual dysfunction in a male patient with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, vol. 2, no. 31, pp. 243-245. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820f4fbd
63. Kelleher J.P., Centorrino F., Huxley N.A., Bates J.A., Drake J.K., Egli S., Baldessarini R.J. Pilot randomized, controlled trial of pramipexole to augment antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, vol. 6, no. 22, pp. 415-418. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.002

64. Pich E.M., Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: Possible clinical applications of selective drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, vol. 9, no. 25, pp. 1437-1447. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.012
65. Wood P.B. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother*; 2008, vol. 5, no. 8, pp. 781-797. doi: 10.1586/14737175.8.5.781
66. Kandre D., Banwari G., Sharma P. Comorbid Functional Shoulder Pain and Zolpidem Dependence Treated with Pramipexole. *Indian J Psychol Med*, 2015, vol. 4, no. 37, pp. 443-445. doi: 10.4103/0253-7176.168591
67. Evidente V.G. Piribedil for restless legs syndrome: a pilot study. *Mov Disord*, 2001, vol. 3, no. 16, pp. 579-581. doi: 10.1002/mds.1104
68. Sethy V.H., Ellerbrock B.R., Wu H. U-95666E: a potential anti-parkinsonian drug with anxiolytic activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, vol. 5, no. 21, pp. 873-883. doi: 10.1016/s0278-5846(97)00086-9
69. Bartoszyk G.D. Anxiolytic effects of dopamine receptor ligands: I. Involvement of dopamine autoreceptors. *Life Sci*, 1998, vol. 7, no. 62, pp. 649-663. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01160-0
70. Moraga-Amaro R., Gonzalez H., Pacheco R., Stehberg J. Dopamine receptor D3 deficiency results in chronic depression and anxiety. *Behav Brain Res*, 2014, no. 274, pp. 186-193. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.055
71. Hood S.D., Potokar J.P., Davies S.J., Hince D.A., Morris K., Seddon K. M., Nutt D.J., Argyropoulos S.V. Dopaminergic challenges in social anxiety disorder: evidence for dopamine D3 desensitisation following successful treatment with serotonergic antidepressants. *J Psychopharmacol*, 2010, vol. 5, no. 24, pp. 709-716. doi: 10.1177/0269881108098144
72. Marazziti D., Presta S., Pfanner C., Dell'Osso L., Cassano G.B. Pramipexole augmentation in panic with agoraphobia. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 3, no. 158, pp. 498-499. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.498-a
73. Holman A.J., Myers R.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 8, no. 52, pp. 2495-2505. doi: 10.1002/art.21191
74. Akhmadeeva G.N., Magzhanov R.V., Tayupova G.N., Bajtimerov A.R., Hidiyatova I.M. Anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017, vol. 2, no. 117, pp. 54-58. doi: 10.17116/jnevro20171171254-58
75. Herceg M., Nagy F., Pál E., Janszky J., Késmárky I., Komoly S., Kovács N. Pramipexole may be an effective treatment option in essential tremor. *Clin Neuropharmacol*, 2012, vol. 2, no. 35, pp. 73-76. doi: 10.1097/WNF.0b013e31824687bf

76. Ferini-Strambi L., Marelli S. Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, vol. 8, no. 15, pp. 1127-1138. doi: 10.1517/14656566.2014.908850
77. Lemke M.R. Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings. *Nervenarzt*, 2007, vol. 1, no. 78, pp. 31-38. doi: 10.1007/s00115-006-2104-0
78. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. *Cambridge University Press*. 1st Ed. 2012. ISBN 978-1107406391. 184 p.
79. Nuller Yu.L. Depressija i depersonalizatsija [*Depression and depersonalization*]. Leningrad, Meditsina, 1981, 207 p.
80. Hollander E., Liebowitz M.R., DeCaria C., Fairbanks J., Fallon B., Klein D.F. Treatment of depersonalization with serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, vol. 3, no. 10, pp. 200-203.
81. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Anafranil (klomipramin): novyj vzgljad na izvestnyj preparat [Anafranil (clomipramine): a new look on an old drug]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2020, no. 2, pp. 41-50.
82. Bout A., Berhili N., Benbrahim M., Aalouane R., Rammouz I. Lamotrigine in the treatment of resistant depersonalization disorder: A case report. *Encephale*, 2018, vol. 1, no. 44, pp. 85-87. doi: 10.1016/j.encep.2017.04.003
83. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Memantin: vozmozhnosti i perspektivy primeneniya v psikiatrii (obzor sovremennyh dannyh) [Memantine: possibilities and perspectives for its use in psychiatry (a review of modern scientific data)]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 4, pp. 42-51.
84. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Memantin v zhidkoj forme pri nejrodegenerativnyh zabolevanijah: fakty i perspektivy [Memantine oral drops in neurodegenerative disorders: facts and perspectives]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2020, no. 2, pp. 30-37.
85. Abbas S., Chandra P.S., Srivastava M. The use of fluoxetine and buspirone for treatment-refractory depersonalization disorder. *J Clin Psychiatry*, 1995, vol. 10, no. 56, p. 484.
86. Foguet Q., Álvarez M.J., Castells E., Arrufat F. Methylphenidate in depersonalization disorder: a case report. *Actas Esp Psiquiatr*, 2011, vol. 1, no. 39, pp. 75-78.
87. Scarella T.M., Franzen J.R. Case report: Improvement in dissociative symptoms with mixed amphetamine salts. *J Trauma Dissociation*, 2017, vol. 5, no. 18, pp. 649-662. doi: 10.1080/15299732.2016.1259195
88. Kosten T.R., George T.P., Kosten T.A. The potential of dopamine agonists in drug addiction. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, vol. 4, no. 11, pp. 491-499. doi: 10.1517/13543784.11.4.491

89. Dourish C.T., Cooper S.J. Suppression of drinking and induction of sedation by a dopamine agonist is blocked by small doses of spiperone. *Neuropharmacology*, 1982, vol. 1, no. 21, pp. 69-72. doi: 10.1016/0028-3908(82)90213-1

#### ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

**Быков Юрий Витальевич**, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, *педиатрический факультет ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России»*  
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация  
*yubykov@gmail.com*

**Беккер Роман Александрович**, программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук *Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве*  
б. Бен-Гурион, г. Беэр-Шева, 8410501, Израиль  
*rbekker1@gmail.com*

#### DATA ABOUT THE AUTHORS

**Bykov Yuriy Vitalievich**, anesthesiologist, psychiatrist, addiction medicine specialist, Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics  
*Stavropol State Medical University*  
310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation  
*yubykov@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-4705-3823

**Bekker Roman Alexandrovich**, Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering  
*Ben-Gurion University of the Negev*  
bulv. Ben-Gurion, Beer-Sheva, 8410501, Israel  
*rbekker1@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-0773-3405