

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/329700957>

Клоназепам: обзор новейших данных по применению // Clonazepam: an updated review on their clinical use

Article · December 2018

CITATIONS

0

READS

21,709

2 authors:



Yuri Bykov

Stavropol State Medical Academy

131 PUBLICATIONS 12 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Roman Bekker

Ben-Gurion University of the Negev

138 PUBLICATIONS 12 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Изучение типичных побочных эффектов психофармакотерапии и того, как они могут влиять на формирование резистентности к терапии и на комплаентность (приверженность) больных к терапии [View project](#)



Изучение влияния различных микро- и макронутриентов на психику человека и их роли в возникновении тех или иных психических патологий [View project](#)

Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина - Клоназепам: обзор новейших данных по применению

Автор: Р.А.Беккер¹, Ю.В.Быков²

Номера страниц в выпуске: 17-29

Для цитирования

Р.А.Беккер¹, Ю.В.Быков². Клоназепам: обзор новейших данных по применению.
Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017; 01: 17-29

Клоназепам – высокопотентный бензодиазепиновый транквилизатор с широким спектром терапевтической активности. В профиле его психофармакологического действия заслуживают внимания анксиолитические, снотворно-седативные, миорелаксирующие и антиспастические свойства, сильная противосудорожная активность, нормализующее влияние на REM-фазу сна и ассоциированные с ее нарушениями парасомнии, антиакатизивная активность и многое другое. В настоящем обзоре мы подробно рассматриваем терапевтический потенциал клоназепама при разных психических, неврологических, наркологических и общесоматических патологиях.

Ключевые слова: клоназепам, бензодиазепины, тревожные расстройства, депрессивные расстройства, парасомнии, мигрень, эпилепсия, миоклонии.

yubikov@gmail.com

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Клоназепам: обзор новейших данных по применению (часть 1: клоназепам). Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (1): 17–29.

Clonazepam: an updated review on their clinical use

R.A.Bekker¹, Yu.V.Bykov²

¹David Ben-Gurion University in the Negev. 8410501, Israel, Beer-Sheva;

Clonazepam is high-potency benzodiazepine anxiolytic, which have a wide range of clinical utility. Its pharmacological profile is characterized by potent anxiolytic, hypnotic, sedative, muscle relaxant and antispasmodic properties, strong anticonvulsant activity, an ability to suppress REM sleep and parasomnias, antiakatisive and antidyskinetic actions and many others. In this review, we thoroughly describe the therapeutic utility of this benzodiazepine in the treatment of various mental, neurological, substance abuse pathologies and in general medicine.

Key words: clonazepam, benzodiazepines, anxiety disorders, depressive disorders, parasomnias, migraine, epilepsy, myoclonus.

yubikov@gmail.com

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Clonazepam: an updated review on their clinical use. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017;

19 (1): 17–29.

Введение

Тревожные состояния и бессонница известны человечеству с незапамятных, доисторических времен. Однако первые попытки лечения тревожных состояний с использованием сначала растительных препаратов и бромидов, затем барбитуратов, мепробамата, первых антипсихотиков (АП) и антидепрессантов (АД) ограничивались либо их малой эффективностью, либо выраженными побочными эффектами – ПЭ (D.Healy, 2004).

Эта ситуация начала принципиально меняться лишь в конце 1950-х годов с появлением первых представителей группы бензодиазепиновых транквилизаторов (БДТ) – хлордiazепоксида, а затем diaзепамa и др. Обладая более селективным анксиолитическим потенциалом по сравнению с мепробаматом и барбитуратами, а также менее выраженными ПЭ, широким терапевтическим диапазоном, меньшей токсичностью и опасностью при передозировке, БДТ быстро и почти полностью вытеснили из употребления барбитураты и мепробамат в лечении тревожных расстройств (ТР) и нарушений сна (М.Я.Ладыженский и соавт., 2014).

Препараты группы БДТ доказали свою высокую эффективность и безопасность при разных пограничных, тревожных и невротических расстройствах, в частности при генерализованном ТР (ГТР), психастенических и неврастенических состояниях, социальном ТР (СТР), паническом расстройстве (ПР) и др. Весьма важно в клинической практике и то, что их анксиолитический эффект наступает быстро, уже в 1-ю неделю применения (М.Я.Ладыженский и соавт., 2014).

Все сказанное привело к тому, что БДТ стали одними из наиболее популярных и востребованных лекарств не только среди психотропных препаратов, но и вообще среди всех присутствующих на рынке лекарственных препаратов. Только за последние 20 лет объем продаж БДТ во всем мире удвоился (Н.Н.Иванец и соавт., 2014). Высокая популярность БДТ и БДТ-подобных лекарств в медицинской практике доказывается и тем фактом, что алпразолам, золпидем, клоназепам и лоразепам занимали, соответственно, 1, 2, 6 и 7-е места среди наиболее часто выписываемых психотропных лекарств в США, по данным на 2009 г. (B.Johnson, J.Streltzer, 2013). Эффективность и безопасность лечения БДТ доказана, в частности, для таких ТР, как ПР, ГТР, СТР, разные специфические и изолированные фобии, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы: органические неврозы, например кардионевроз, невроз желудка и др. (Н.Н.Иванец и соавт., 2014).

Высокая эффективность и безопасность БДТ, их широкий терапевтический индекс, легкость и удобство их применения, с одной стороны, и широкая распространенность коморбидных тревожных и депрессивных расстройств в неврологической и общесоматической практике – с другой привели к тому, что БДТ сейчас широко применяются не только психиатрами (причем последними – как для лечения ТР и нарушений сна, так и в составе комплексной терапии при шизофрении и других психозах, аффективных расстройствах, дементных состояниях, синдромах отмены и др.), но и неврологами, и врачами других специальностей, и врачами общей практики (Ю.Ю.Осадший и соавт., 2016).

В нашей стране хорошо известны и пользуются заслуженной высокой репутацией в связи с их качеством, биодоступностью, предсказуемостью фармакокинетики препараты группы БДТ, производимые польской компанией Polfa Tarchomin (Тархоминский фармацевтический завод «Польфа»). Их широко используют в своей повседневной клинической работе не только психиатры, но и неврологи, и врачи общей практики. В настоящее время в России зарегистрировано несколько препаратов группы БДТ, производимых данной компанией: Клоназепам, Релиум (диазепам), Тазепам (оксазепам), Элениум (хлордиазепоксид), Лорафен (лоразепам) и Реладорм (диазепам в комбинации с циклобарбиталом); Ю.А.Александровский, 2014.

В данном обзоре мы решили остановить свое внимание на двух конкретных представителях ряда БДТ, производимых этой компанией. Один из них является препаратом короткого действия (лоразепам), а другой, наоборот, – длительного действия (клоназепам). При этом мы сознательно ограничили рамки нашего обзора лишь новыми данными по их применению и показаниями к их применению. Мы оставили за рамками обзора такие общеизвестные факты, как фармакокинетика и фармакодинамика данных препаратов, механизм их действия, их ПЭ и др. Эти факты достаточно хорошо освещены

в литературе и, в частности, в нашем собственном предыдущем обзоре, посвященном применению лоразепама в разных областях медицины [Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016 (b)].

Психиатрия

Расстройства шизофренического спектра

Клоназепам и лоразепам до настоящего времени остаются самыми эффективными препаратами для лечения кататонических расстройств, в том числе возникающих в рамках расстройств шизофренического спектра (РШС). Они уступают по эффективности при кататонических состояниях только электросудорожной терапии. Так, французскими авторами описан случай 16-летнего подростка с резистентной кататонией, галлюцинациями и бредом в рамках шизофрении, давшего резкое ухудшение кататонической симптоматики при попытке терапии рисперидоном, не давшего положительного ответа на терапию оланзапином, однако вышедшего в ремиссию по кататонической симптоматике на фоне терапии комбинацией клоназепама, лоразепама и карбамазепина, а в последующем давшего ремиссию галлюцинаторно-параноидной симптоматики на 250 мг/сут клозапина (M.Menard и соавт., 2013).

Другими авторами подчеркивается, что сходство БДТ с тиенобензодиазепинами (оланзапин, кветиапин) и дибензодиазепинами (клозапин) – не только в названии. Мощные БДТ, такие как клоназепам, лоразепам, могут не только помочь неспецифически купировать острое психомоторное возбуждение, тревогу, бессонницу, маниакальные симптомы, но и усилить непосредственно антипсихотический эффект АП за счет своего непрямого, обусловленного активацией ГАМК-системы, антидофаминергического действия (F.Mendonça Júnior и соавт., 2015).

Еще одной группой авторов указывается, что у пациентов с РШС нередко имеется коморбидное ПР либо наблюдаются панические атаки (ПА). Они указывают, что ПА могут возникать у таких пациентов еще в преморбиде или продромальном (латентном) периоде РШС. У таких пациентов ПА могут быть тесно спаяны с возникновением пугающих слуховых галлюцинаций. Наличие ПА может также способствовать развитию специфических психотических расстройств. Кроме того, ПА у таких пациентов могут приобретать бредовую окраску и интерпретацию. Они могут за счет развития агорафобии способствовать десоциализации и нетрудоспособности пациентов и могут непосредственно вызывать резистентность к терапии АП, отягощать прогноз (A.Savitz и соавт., 2011). При этом важно то, что из-за низкой осведомленности клиницистов о феномене коморбидного ПР при РШС и значении ПА в картине болезни, о важности их устранения для улучшения прогноза пациентов с РШС, а также из-за когнитивных нарушений у пациентов с РШС, их неспособности адекватно вербализовать ощущения, возникающие при ПА, из-за нередко атипичных проявлений ПА на фоне РШС, сопутствующего психомоторного возбуждения и частичного перекрытия симптоматики ПА с «классической» психотической симптоматикой ПА у больных РШС часто не распознаются, не диагностируются и не подвергаются адекватному лечению (A.Savitz и соавт., 2011).

Авторы упомянутой статьи указывают, что самыми эффективными средствами для терапии ПА, возникающих как в контексте РШС, так и при тревожных и невротических расстройствах, остаются БДТ и различные АД, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Однако применение АД у пациентов с РШС с коморбидными ПА может быть затруднено, например, из-за риска обострения психоза или провокации маниакальных симптомов. В то же время части таких пациентов может быть показана длительная терапия БДТ, и она может у них не только оказаться эффективной и безопасной, но и повысить эффективность собственно антипсихотической терапии (A.Savitz и соавт., 2011).

Отмечается также, что АП могут вызывать у пациентов с РШС снохождение и сноворение (лунатизм) и другие расстройства сна, которые могут способствовать развитию депрессивных или маниакальных симптомов, агрессивности, усилению продуктивной психопатологической симптоматики (бредов, галлюцинаций) и иногда суицидальному поведению. В то же время клоназепам может помочь в устранении этих расстройств сна и тем самым повысить эффективность антипсихотической терапии (M.Seeman, 2011).

Кроме того, у пациентов с РШС часто отмечаются психогенная полидипсия и гипонатриемия, нередко тяжелая, и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона. Применение АП, особенно в чрезмерно завышенных дозах, способно усугубить полидипсию, гипонатриемию и проявления синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. Это бывает причиной когнитивных и неврологических нарушений и резистентности к терапии АП. В то же время адъювантное применение клоназепама снижает гиперсекрецию вазопрессина и способствует нормализации чувства жажды, купированию полидипсии и устранению гипонатриемии (S.Ahlawat, 1999).

Депрессивные расстройства

Достаточно давно известно, что при депрессивных состояниях, особенно сопровождающихся выраженной тревогой, диссомническими нарушениями, а также при наличии коморбидных расстройств тревожного спектра (ГТР, СТР, ПР) адъювантное применение БДТ, и прежде всего клоназепама, способно не только помочь в купировании тревоги и диссомнических нарушений, но и повысить эффективность терапии АД. При терапевтически резистентных депрессиях потенцирование БДТ, прежде всего клоназепамом, также может быть эффективным методом преодоления резистентности к АД (B.Dunlop и соавт., 2013; Ю.В.Быков и соавт., 2013).

В недавнем (2016 г.) обзоре, посвященном длительному использованию БДТ в Канаде, подчеркиваются вред необоснованной «бензофобии» среди практических врачей, в том числе психиатров, вред чрезмерно агрессивной «антибензодиазепиновой кампании», призванной сократить выписку и потребление БДТ в популяции, и то, что значительная часть пациентов реально нуждаются в БДТ и, в частности, в пролонгированной терапии БДТ, но из-за распространения среди врачей «бензофобии» необоснованно лишены доступа к необходимым и показанным им препаратам этого ряда (S.Alessi-Severini и соавт., 2016). При этом авторы обзора показывают, что лишь малая часть пациентов (в канадской популяции – около 8%), находящихся на пролонгированной терапии БДТ, показывают признаки злоупотребления и зависимости от БДТ, в частности эскалации доз

выше рекомендованных врачом или выше 60 мг/сут диазепамового эквивалента, и что польза от редукции тревоги и улучшения социального функционирования для большинства пациентов многократно перевешивает риски, связанные с длительным приемом БДТ. Они обращают также внимание, что большинство депрессивных пациентов, склонных к злоупотреблению БДТ, молодого возраста (до 44 лет), проживают в неблагополучных городских районах, имеют высокий уровень психосоциального стресса, склонны к злоупотреблению алкоголем и другими психоактивными веществами. При этом БДТ могут рассматриваться как своеобразное замещение алкоголя и других психоактивных веществ, и притом более безопасное с медицинской точки зрения. Выявление этих факторов риска может помочь оптимизировать терапию БДТ и не назначать ее пациентам с высоким риском злоупотребления БДТ (S.Alessi-Severini и соавт., 2016).

Показано также, что клоназепам, как и инсулин и метформин, способен улучшать антиоксидантную защиту мозга, повышать содержание в центральной нервной системе глутатиона, восстанавливать активность таких важных ферментов антиоксидантной защиты, как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, и уменьшать поведенческие и когнитивные нарушения, возникающие при диабетической энцефалопатии, предотвращать развитие при ней депрессии. В свете этого особенно обоснованным выглядит применение клоназепама при депрессивных состояниях, коморбидных с сахарным диабетом (C.Wayhs и соавт., 2014).

Клоназепам и лоразепам также обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. В частности, они оба оказались способны предотвращать такие вызванные острым психосоциальным стрессом изменения, как активация грануло- и моноцитопозза в костном мозгу, миграция гранулоцитов и моноцитов из костного мозга в кровь, повышение продукции воспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина-6) в селезенке и центральной нервной системе, развитие гиперспленизма, воспалительная активация микроглии, проникновение активированных макрофагов из сосудов мозга в его ткань, активация «стрессовой» оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники и в конечном итоге – апоптоз нейронов от стресса. Эта их способность тесно коррелирует с их способностью на ранних этапах предотвращать развитие депрессивных и тревожных нарушений при воздействии острого стресса как в экспериментальных моделях на животных, так и у людей-добровольцев (K.Ramirez и соавт., 2016).

В 4-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) от 2015 г. сравнивали добавление к терапии клоназепама (0,5–2 мг/сут) с добавлением габапентина (100–600 мг/сут) или плацебо в терапии резидуальных диссомнических и тревожных нарушений у пациентов с депрессивными состояниями, не достигших полной ремиссии при монотерапии АД. Оба препарата – клоназепам и габапентин – оказались статистически достоверно эффективнее плацебо и сопоставимы по эффективности друг с другом. У всех респондеров отмечалось улучшение не только в отношении диссомнической и тревожной симптоматики, но и в отношении резидуальной симптоматики собственно депрессии, а также улучшение когнитивного функционирования (A.Mowla и соавт., 2015).

В обзоре, посвященном применению БДТ в лечении эпилепсии, указывается, что два основных противоэпилептических препарата, применяемых для профилактики приступов

эпилепсии, – клоназепам и клобазам – могут быть эффективны не только в профилактике приступов эпилепсии, но и в лечении ассоциированных с эпилепсией аффективных расстройств (депрессивных, маниакальных нарушений, агрессивности, эпилептической дисфории), ТР и нарушений поведения у эпилептиков. Применение клоназепама в отличие от применения АП и АД у этой категории больных не несет риска ухудшения течения эпилепсии (J.Ochoa, W.Kilgo, 2016).

Клоназепам также эффективен в устранении депрессивных и тревожных симптомов, ассоциированных с хронической головной болью напряжения или хронической мигренью, одновременно с уменьшением частоты и интенсивности приступов головной боли (M.Maizels, 2010), в уменьшении депрессивных и тревожных симптомов, сопровождающих мышечное напряжение и мышечно-суставные боли при таком аутоиммунном ревматическом заболевании, как ревматоидный артрит (B.Richards и соавт., 2012), и др.

Биполярное аффективное расстройство и маниакальные состояния иного генеза

В систематическом обзоре от 2007 г., посвященном психофармакотерапии при биполярном аффективном расстройстве (БАР), указывается, что клоназепам наряду с нормотимиками и АП эффективен в редукции острого маниакального возбуждения, нарушений сна при мании и что адъювантное применение клоназепама может способствовать более быстрому купированию маниакального состояния и позволить снизить дозы нормотимиков и АП, а значит, и риск возникновения их специфических ПЭ, например экстрапирамидных симптомов (ЭПС) при применении АП или литиевой интоксикации при применении лития. Авторы этого обзора указывают также, что данных об эффективности адъювантного применения клоназепама при биполярной депрессии (депрессивной фазе БАР) пока недостаточно, однако клоназепам при ней может быть полезен в редукции симптомов тревоги или коморбидных ТР, диссомнических нарушений или, возможно, как потенцирующий агент к АД и нормотимикам (J.Geddes, D.Briess, 2007).

В другом обзоре указывается, что БАР сопровождается кататонической симптоматикой, возникающей на высоте аффективных фаз любого знака (маниакальных, депрессивных или смешанных) ничуть не реже, чем кататония наблюдается при РШС. В связи с этим применение БДТ, и в первую очередь клоназепама и лоразепама, при острых аффективных психозах, сопровождающихся кататонической симптоматикой, показано и уместно не менее, чем при РШС с кататонической симптоматикой (A.Val и соавт., 2008). Эти авторы указывают также, что применение АП при БАР ассоциируется не только с повышенным по сравнению с пациентами с РШС риском возникновения ЭПС, но и с повышенным риском утяжеления или возникновения de novo кататонической симптоматики, которой до применения АП не было. Адъювантное применение БДТ позволяет не только уменьшить проявления акатизии, острых дискинезий и других подобных ЭПС, но и профилактировать возникновение или усиление кататонических проявлений при терапии АП у пациентов с БАР. Авторы обзора описывают, в частности, клинический случай пациента с БАР 1-го типа и текущим смешанным состоянием, давшего кататоническую симптоматику при попытке применения зипрасидона с литием и вышедшего в ремиссию после отмены АП, добавления клоназепама и вальпроата.

В одном интересном клиническом случае клоназепам оказался эффективен в потенцировании нормотимиков у подростка с быстроциклическим течением БАР, что обычно считается весьма трудным для стабилизации состоянием (T.Sugimoto и соавт., 2003). Другой автор в обзоре, посвященном терапии БАР у детей и подростков, указывает, что в детском и подростковом возрасте БАР может иметь атипичное течение и атипичные клинические проявления и часто (гораздо чаще, чем у взрослых) приобретает быстроциклический характер течения, а также часто (чаще, чем у взрослых) сопровождается коморбидными ТР, расстройствами обсессивно-компульсивного спектра (ОКС), диссомническими и парасомническими нарушениями (снохождением, сногворением). При этих состояниях адъювантное применение клоназепама может принести большую пользу, чем при терапии БАР у взрослых (B.Coffey, 2003). При этом автор представляет клинический случай подростка, у которого стабилизация была достигнута комбинированным применением карбамазепина и клоназепама. В то же время он указывает, что применение БДТ при БАР именно у подростков должно быть осторожным и клинически взвешенным, так как именно в этой возрастной группе особенно велик риск немедицинского потребления БДТ, злоупотребления ими и зависимости от них, комбинирования БДТ с алкоголем, а также риск ассоциированных с БДТ когнитивных нарушений и снижения академической успеваемости.

Авторы одного исследования попытались применить клоназепам в профилактике аффективных фаз у пациентов с униполярным рекуррентным депрессивным расстройством, БАР и шизоаффективным расстройством. Они также провели ретроспективный клинический анализ частоты рецидивирования аффективных фаз у исторической когорты пациентов, которым клоназепам назначался, и у тех, которым клоназепам не назначался. При этом ими был зарегистрирован числовой тренд в пользу уменьшения частоты аффективных фаз у пациентов, получавших адъювантно клоназепам, не достигший, однако, статистической значимости. Тренд в пользу клоназепама был особенно выражен у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и шизоаффективным расстройством в противоположность пациентам с БАР (D.Winkler и соавт., 2003).

В еще одном обзоре, посвященном применению противосеипептических препаратов при БАР, указывается, что данные об эффективности клоназепама в профилактике аффективных фаз (депрессивных или маниакальных) весьма противоречивы. Тем не менее в ряде клинических ситуаций (например, при резистентности к терапии первых линий, быстроциклическом течении БАР, при наличии коморбидных тревожных и диссомнических/парасомнических расстройств) адъювантное применение клоназепама в комбинации с другими нормотимиками, имеющими более внушительную доказательную базу, может быть оправданным (B.Amann, H.Grunze, 2003).

Расстройства обсессивно-компульсивного спектра

Клоназепам эффективен в качестве адъюванта к АД группы СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина или кломипрамину при резистентном к монотерапии ОКР. Так, в одном небольшом (37 пациентов) двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ сравнивалась эффективность при резистентных формах ОКР потенцирования клоназепамом высоких доз сертралина (200 мг/сут) с эффективностью добавления плацебо. При этом было обнаружено статистически

достоверное преимущество клоназепама перед плацебо в потенцировании СИОЗС при резистентном ОКР. Эффективность клоназепама как потенцирующего агента к СИОЗС при ОКР распространялась не только на тревожную симптоматику и нарушения сна, но и на симптоматику собственно ОКР, а также коморбидной депрессии (B.Crockett и соавт., 2004). В то же время клоназепам в монотерапии оказался при ОКР неэффективен (статистически достоверно не отличался от плацебо), хотя и редуцировал коморбидную тревогу и диссомнические нарушения (E.Hollander и соавт., 2003).

В свежем (2015 г.) систематическом обзоре, посвященном психофармакотерапии при резистентных формах ОКР, также указывается, что клоназепам наряду с такими препаратами, как ондансетрон, мемантин, топирамат, также может быть эффективен в потенцировании терапевтического действия АД и АП при резистентном ОКР, особенно при высоком исходном уровне тревожности или при наличии коморбидных с ОКР ТР (D.Castle и соавт., 2015).

В другом систематическом обзоре, посвященном применению БДТ при ОКР, указывается, что наибольшую доказательную базу среди всех БДТ в отношении ОКР имеет именно клоназепам и что он является не только БДТ, но и специфическим серотонинергическим препаратом (антагонистом 5-HT_{2A}-рецепторов), что может объяснять его эффективность в терапии ОКР (V.Starcevic и соавт., 2016).

Эффективность клоназепама в потенцировании терапевтического действия АД и АП зафиксирована также у детей и подростков с резистентными формами ОКР. В частности, описан случай 14-летней девушки, у которой оказались неэффективными многочисленные попытки лечения различными АД и АП, была достигнута частичная ремиссия ОКР-симптоматики при лечении 400 мг/сут сертралина (что в 2 раза больше инструкционного максимума) в комбинации с 15 мг/сут оланзапина и 50 мг/сут кломипрамина. Добавление 3 мг/сут клоназепама привело к становлению полной ремиссии. При этом уменьшились не только тревожность и нарушения сна, но и собственно ОКР-симптоматика, а также проявления коморбидной депрессии (S.Halayem и соавт., 2015).

В другом интересном случае потенцирование клоназепамом (3 мг/сут) пароксетина (40 мг/сут) способствовало становлению полной ремиссии у 20-летней девушки, страдавшей одновременно несколькими расстройствами ОКС, а именно эксцентричным расстройством, трихотилломанией, «классическим» ОКР и дисморфофобией (A.Arikawa и соавт., 2015).

Синдром дефицита внимания и гиперактивности

Клоназепам сам по себе неэффективен в терапии симптоматики синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Однако он может помочь в терапии таких нередко коморбидных с СДВГ состояний, как синдром Туретта и другие тикозные расстройства (F.Jiménez-Jiménez, P.García-Ruiz, 2001), ОКР и расстройства ОКС, ТР, депрессивные состояния, особенно у детей и подростков (J.Schaller, D.Behar, 1999). Кроме того, клоназепам может уменьшить такие ПЭ традиционно применяемых в терапии СДВГ препаратов (психостимуляторов типа амфетамина и метилфенидата, АД типа

бупропиона, имипрамина и др.), как нарушения сна, тревожность, кошмарные сновидения, усиление тиков. Это может позволить повысить дозу психостимуляторов или АД без усиления ПЭ и тем самым повысить эффективность терапии СДВГ (J.Schaller, D.Behar, 1999).

Расстройства аутистического спектра

Клоназепам наряду с АП (например, зуклопентиксолом) и АД (например, венлафаксином) широко используется в терапии поведенческих нарушений и агрессивности у детей с расстройствами аутистического спектра. Он также может уменьшить или устранить у этих детей нередко наблюдаемую коморбидную тревожность, диссомнические и парасомнические нарушения – снохождение, сноговорение и др. (G.Carminati и соавт., 2016).

В экспериментах на животных также показано, что аутистическое поведение вызывается определенными дефектами в ГАМКергической нейротрансмиссии и что такие ГАМКергические препараты, как арбаклофен (R-изомер рацемического баклофена) и клоназепам, могут быть полезными в уменьшении аутистических проявлений и улучшении социального взаимодействия экспериментальных животных (S.Nap и соавт., 2012; T.Nakamura и соавт., 2016). Улучшение социального взаимодействия при применении таких ГАМКергиков, как арбаклофен, клоназепам, вальпроат, в сопоставлении с плацебо наблюдается и у детей с расстройствами аутистического спектра, хотя эти данные носят пока лишь предварительный характер и нуждаются в подтверждении дальнейшими исследованиями (N.Brondino и соавт., 2016; J.Veenstra-VanderWeele и соавт., 2016).

Синдром Туретта и другие тиковые расстройства

Систематический обзор от 2015 г., посвященный психофармакотерапии при тиковых расстройствах и миоклониях, указывает, что клоназепам, а также некоторые другие противоэпилептические препараты эффективны при тиках и миоклониях разного генеза (J.Jankovic, 2015). Описан, в частности, случай возникновения тикового расстройства у взрослой женщины после тяжелого отравления угарным газом, вызвавшего поражение базальных ганглиев. При этом клоназепам почти полностью устранил симптомы тика (S.Ko и соавт., 2004). В другом интересном случае тики возникли у 13-летнего подростка с СДВГ на фоне лечения атомоксетином (хотя считается, что атомоксетин в отличие от психостимуляторов обычно не только не дает усиления тиков или возникновения их de novo, но даже оказывает положительное влияние на имеющиеся тики). В этом случае клоназепам также оказался эффективен в устранении тика и позволил продолжить терапию СДВГ (J.Sears, N.Patel, 2008).

В систематических обзорах, посвященных психофармакотерапии при синдроме Туретта, также указывается на эффективность клоназепама, наряду с клонидином, метоклопрамидом, различными АП, при этой патологии. При этом подчеркивается, что клоназепам у этой категории пациентов, как правило, лучше переносится, чем клонидин –

не вызывает чрезмерной седации, гипотензии, брадикардии – и АП – не вызывает ЭПС, чрезмерной седации (F.Jiménez-Jiménez, P.García-Ruiz, 2001; E.Kossoff, H.Singer, 2001).

Расстройства пищевого поведения

Давно известно, что эндогенные аналоги БДТ (эндозепины) принимают участие в регуляции аппетита и пищевого поведения и что клоназепам и другие БДТ способны повышать аппетит (орексигенный эффект); S.Cooper, D.Gilbert, 1985. В то же время инверсные агонисты бензодиазепиновых рецепторов вызывают, напротив, анорексигенный эффект (S.Cooper, 1985; S.Cooper, T.Kirkham, 1987).

Известно также, что расстройства пищевого поведения (РПП) имеют высокую степень коморбидности с тревожными (>50%), аффективными (>40%) и диссомническими расстройствами (>50%), при которых могут быть эффективны БДТ и, в частности, клоназепам и лоразепам (A.Keski-Rahkonen, L.Mustelin, 2016). Известно также, что РПП по своей психопатологии во многом сходны с расстройствами ОКС. В частности, навязчивые мысли о необходимости похудения, нарушениях диеты и т.д. можно сопоставить с Obsessions, а ритуалы, сопровождающие прием пищи и «очищение» – с Compulsions, и в связи с этим сходством рассматривать РПП в рамках ОКС (G.Steketee, 2011; J.Abramowitz и соавт., 2011). Между тем, как указывалось выше, клоназепам, по крайней мере в качестве потенцирующего агента к серотонинергическим АД, может быть эффективен при расстройствах ОКС (D.Castle и соавт., 2015; V.Starcevic и соавт., 2016).

Все это послужило основанием для изучения эффективности БДТ, и прежде всего клоназепама, при РПП. При этом в ряде РКИ было показано, что добавление клоназепама к АД при РПП приводит не только к уменьшению коморбидной с РПП тревожной и диссомнической симптоматики, но и к улучшению аппетита, уменьшению количества эпизодов рвоты и ускорению набора массы тела при нервной анорексии, к уменьшению количества булимических эпизодов и особенно эпизодов «заедания тревоги и стресса» при нервной булимии или компульсивном переедании по сравнению с плацебо (W.Ноек и соавт., 2007).

Описан также интересный случай резистентной к разным АД, АП и психотерапевтическим вмешательствам нервной анорексии у 13-летней девушки с эпилепсией, при котором терапевтический эффект в отношении как контроля судорожных припадков, так и симптоматики нервной анорексии был достигнут после коррекции терапии противоэпилептическими препаратами, а именно перевода на комбинацию вальпроата и клоназепама (N.Tachibana и соавт., 1989).

Кроме того, отмечено также, что синдром ночного обжорства имеет нейробиологическую природу, отличную от других видов РПП, и что он может иметь большее отношение не к РПП, а к таким расстройствам сна, как ночное снохождение, сноговорение (сомнамбулизм, лунатизм), синдром беспокойных ног (СБН), ночная акатизия, синдром апноэ во сне и др. При этом, в зависимости от природы синдрома ночного обжорства и его сочетания с теми или иными расстройствами сна, могут оказаться эффективными клоназепам, бромкриптин или другие дофаминергические агонисты, карбидопа/леводопа, кодеин, аппараты для CPAP (Constant Positive Airway Pressure –

режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением) и др. (C.Schenck и соавт., 1991; 1993; W.Ноек и соавт., 2007).

Социальное тревожное расстройство

В двойном слепом многоцентровом (3 центра из разных стран) плацебо-контролируемом РКИ от 2014 г. сравнивалась краткосрочная (на протяжении 12 нед) эффективность трех разных стратегий преодоления терапевтической резистентности при СТР:

- добавление к сертралину, на который не было получено положительного терапевтического ответа либо был получен лишь частичный терапевтический ответ, клоназепама в дозе до 3 мг/сут;

или

- замена сертралина на венлафаксин в дозе до 300 мг/сут плюс плацебо;

или

- продление терапии сертралином с добавлением плацебо.

При этом был получен результат, свидетельствующий о статистически достоверном преимуществе стратегии потенцирования АД клоназепамом (27% ремиссий) перед стратегией замены АД (19% ремиссий) и преимуществе обеих стратегий над плацебо, вернее над стратегией пролонгации терапии неэффективным АД (17% спонтанных ремиссий); M.Pollack и соавт., 2014.

В систематическом обзоре психофармакотерапии при СТР от 2014 г. констатируется, что клоназепам и другие БДТ наряду с серотонинергическими АД (групп СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина или ингибиторов моноаминоксидазы) и прегабалином могут быть эффективны при СТР. Они также могут быть полезны в качестве потенцирующих агентов к АД или при ситуационной тревожности (например, перед публичным выступлением), или при формах СТР, резистентных к монотерапии АД (E.Silberman, 2014).

Генерализованное тревожное расстройство

Как указывают авторы одного свежего (2016 г.) систематического обзора, посвященного длительной психофармакотерапии при различных ТР, доказательная база для длительного применения БДТ, и прежде всего клоназепама, наиболее убедительна для ПР и ГТР, несколько менее убедительна – для СТР (G.Perna и соавт., 2016). При этом авторы данного обзора указывают, что эффективность клоназепама, буспирона и СИОЗС в терапии ГТР сопоставима, ни один из препаратов не имеет явного преимущества.

Традиционным убеждением среди психотерапевтов было мнение о том, что применение БДТ при ТР якобы «загоняет проблему вглубь», лишь маскируя симптомы ТР, и мешает проведению психотерапии и изменению поведенческих паттернов и паттернов мышления (когниций) пациента. Также распространено было мнение о том, что применение БДТ, в отличие от применения АД (например, СИОЗС) при ТР, само по себе не способно привести к изменению поведенческих паттернов пациента и к улучшению его социализации. В пилотном 12-недельном РКИ от 2008 г., сравнивавшем эффективность лечения ГТР или генерализованной формы СТР монотерапией клоназепамом и плацебо-психотерапией («неформальная поддержка со стороны врача»), монотерапией плацебо и плацебо-психотерапией, комбинацией клоназепама с коротким курсом психодинамической психотерапии и монотерапией плацебо в комбинации с коротким курсом психодинамической терапии, было убедительно показано, что это мнение не обосновано и что применение клоназепама вовсе не мешает применению одновременно психотерапии, а, напротив, повышает ее эффективность (D.Knijnik и соавт., 2008).

В другом 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ от 2004 г. участвовали 28 пациентов с тяжелыми формами ГТР и генерализованного СТР (22 мужчины и 6 женщин). В этом РКИ авторы сравнивали эффективность монотерапии пароксетином (20–40 мг/сут) плюс плацебо, монотерапии клоназепамом (1–2 мг/сут) плюс плацебо и комбинированной терапии пароксетином и клоназепамом в указанных дозах при ГТР и генерализованной форме СТР. При этом было получено статистически достоверное преимущество в группе комбинированной терапии пароксетином и клоназепамом по показателям шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A), шкалы социофобии Лейбовица и шкалы общего клинического впечатления (CGI). Из этого авторы сделали вывод, что клоназепам является эффективным потенцирующим агентом к СИОЗС при терапии ГТР и генерализованной формы СТР (S.Seedat, M.Stein, 2004).

Паническое расстройство

В свежем (2016 г.) систематическом обзоре, посвященном длительной психофармакотерапии при различных ТР, указывается, что из всех ТР наиболее обширна и убедительна доказательная база для применения клоназепама именно при ПР и ГТР (G.Perna и соавт., 2016). Это подтверждают и российские исследователи (О.В.Воробьева, В.Л.Голубев, 2015). Клоназепам в суточной дозе от 2 до 6 мг обладает выраженным противотревожным и антипаническим действием. Однако, по мнению некоторых авторов, наличие у него таких ПЭ, как сонливость, мышечная слабость, атаксия, может ограничивать его применение в терапии ПР (В.В.Ростовщиков, Э.Г.Иванчук, 2013). Следует принимать во внимание также когнитивную токсичность длительного лечения БДТ (Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2015).

Вместе с тем большой период полувыведения клоназепама обеспечивает ему ряд важных терапевтических преимуществ в лечении ПР. К ним относятся, в частности, практическое отсутствие «прорывной» тревоги и ПА на фоне его приема, меньший риск зависимости от него и злоупотребления им, менее выраженное эйфоризирующее действие, меньший синдром отмены и меньшее рикошетное обострение тревожности при его постепенной отмене по сравнению с другими БДТ. Западными авторами даже предложен алгоритм заместительной терапии клоназепамом у пациентов с ТР (в частности с ПР), зависимых от других БДТ. За основу для построения терапевтического

алгоритма был взят аналогичный алгоритм заместительной терапии метадон у пациентов, зависимых от опиоидов. При этом было показано, что замена потенциально наркогенного БДТ короткого действия на клоназепам приводит не только к улучшению симптоматики собственно ТР, но и к уменьшению патологического влечения к БДТ, торможению нарастания толерантности к БДТ, улучшению социализации и когнитивного функционирования пациентов (A.Maremmani и соавт., 2013). Терапевтические преимущества клоназепама перед другими БДТ в лечении ПР, в частности менее выраженный синдром отмены при его применении и меньшая наркогенность клоназепама по сравнению с другими БДТ, отмечаются и российскими исследователями (В.В.Ростовщиков, Э.Г.Иванчук, 2013).

С целью минимизации таких начальных ПЭ клоназепама, как сонливость, седация, атаксия, мышечная слабость, нарушения памяти, повышения комплаентности пациентов с ПР и уменьшения риска преждевременного отказа от лечения, рекомендуется плавное начало терапии клоназепамом с малых доз (0,25–0,5 мг 1–2 раза в сутки) с постепенным, поэтапным по мере адаптации наращиванием дозы до индивидуально эффективной антипанической, составляющей обычно 2–6 мг/сут (В.В.Ростовщиков, Э.Г.Иванчук, 2013).

Синдром деперсонализации-дереализации

Применение больших доз высокопотентных БДТ (клоназепам, феназепам, лоразепам, диазепам) является одним из традиционных методов лечения синдрома деперсонализации-дереализации (Ю.Л.Нуллер, И.Н.Михайленко, 1988; D.Simeon, 2008; M.Sierra, 2012). Однако наибольшую доказательную базу при синдроме деперсонализации-дереализации имеет применение именно клоназепама в силу, вероятно, наличия у него дополнительных серотонинергических свойств (M.Sierra, 2008).

Показано также, что клоназепам может быть эффективным потенцирующим агентом к СИОЗС и к комбинации СИОЗС и ламотриджина при синдроме деперсонализации-дереализации, резистентном к монотерапии СИОЗС и к данной комбинации, считающейся терапией 1-й линии при синдроме деперсонализации-дереализации в настоящее время (P.Sachdev, 2002).

Дементные состояния

Как указывается в недавнем (2015 г.) систематическом обзоре, посвященном психофармакотерапии при дементных состояниях, клоназепам может быть эффективным и безопасным средством устранения поведенческих нарушений, тревожности и агрессивности, нередко сопровождающих дементные состояния разного генеза, в частности деменцию телец Леви. При этом клоназепам, в отличие от АП, не ассоциируется у этих пациентов с возникновением ЭПС, с ожирением, ухудшением липидного и гликемического профиля крови, ухудшением или возникновением de novo сахарного диабета или метаболического синдрома, с повышением сердечно-сосудистой смертности (C.Stinton и соавт., 2015). Вместе с тем клоназепам, как и другие БДТ, ассоциируется у пожилых пациентов, в особенности у пациентов с дементными состояниями, с повышенным риском развития патологической дневной сонливости,

гиперседации, с избыточной миорелаксацией и риском падений и переломов (включая перелом шейки бедра). Поэтому применение клоназепама и других БДТ у этой категории пациентов должно быть осторожным, а риск его применения должен сопоставляться с возможной терапевтической пользой (C.Stinton и соавт., 2015).

В другом систематическом обзоре, посвященном психофармакотерапии при деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона (БП), указывается, что применение АП при БП, сопровождающейся психотическими нарушениями, может быть весьма затруднено и даже опасно в связи с очень высокой чувствительностью этих пациентов к ЭПС и ухудшением моторных функций, а также высокой частотой у них ортостатической гипотензии. Наиболее

безопасными из АП при психозе на фоне БП являются малые и сверхмалые дозы клозапина и кветиапина. Однако даже они могут приводить к ухудшению моторных функций при БП. Авторы этого обзора указывают, что в ряде случаев при БП, сопровождающейся психотическими симптомами, может быть целесообразен принципиальный отказ от купирования психотических проявлений при помощи АП, и вместо этого – обеспечение неспецифической седации при помощи БДТ (например, клоназепама), улучшение сна и купирование агрессивности и тревожности этими препаратами. Такой подход может иметь еще и то преимущество, что клоназепам или другой БДТ может попутно уменьшить гипертонус мышц, спастичность и тремор, нередко сопровождающие БП или другие деменции, протекающие с ЭПС, например деменцию телец Леви (M.Emre и соавт., 2014).

В еще одном систематическом обзоре, посвященном терапии диссомнических и парасомнических нарушений (в частности, снохождения и сноговорения), ассоциирующихся с дементными и нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, БП, деменция телец Леви, указывается, что клоназепам эффективен и безопасен в терапии этих диссомнических и парасомнических нарушений на фоне деменций разного генеза. Он не только не приводит к ухудшению когнитивного функционирования дементных больных, но, напротив, нормализация под его влиянием REM-фазы сна способствует улучшению когнитивного функционирования и эмоционального состояния больных с деменциями (M.Howell, C.Schenck, 2015).

Российскими авторами в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, вовлекшем 38 пациентов с дементными состояниями разного генеза, сопровождающимися диссомническими и парасомническими нарушениями, сопоставлялась эффективность клоназепама, мелатонина и плацебо в терапии этих нарушений. При этом было обнаружено статистически достоверное улучшение по шкале дневной сонливости EPSS, шкале Гамильтона для оценки тревоги и депрессии, психометрическим тестам, измеряющим параметры когнитивного функционирования, и по данным полисомнографии, регистрирующей изменения качества сна, по сравнению с плацебо в обеих группах активного лечения: в группе клоназепама и в группе мелатонина. Оба препарата имели сопоставимую эффективность и малое количество ПЭ. Улучшение когнитивного функционирования было более выраженным в группе мелатонина, в то время как улучшение показателей REM-сна и снижение уровня тревожности было более выражено в группе клоназепама (I.Litvinenko и соавт., 2012). Авторы сделали вывод, что и

клоназепам, и мелатонин могут быть безопасно применены для терапии диссомнических и парасомнических нарушений при дементных состояниях.

Неврология

Поздние дискинезии

В недавнем (2016 г.) систематическом обзоре, посвященном лечению поздних дискинезий, указывается, что проблема поздних дискинезий все еще весьма актуальна, несмотря на то, что атипичные АП вызывают ее реже типичных АП. Авторы этого обзора указывают, что на сегодняшний день из всех методов и лекарств, предложенных для лечения поздних дискинезий, наиболее убедительной доказательной базой (уровня множества хорошо согласующихся друг с другом РКИ) обладают лишь клоназепам, амантадин и тетрабеназин (J.Meyer, 2016).

По данным российских авторов, клоназепам особенно эффективен при затяжном течении поздних дискинезий (О.В.Воробьева, В.Л.Голубев, 2015).

Указывается также, что поздняя дискинезия может являться маркером процессов, приводящих к развитию резистентности к АП (например, маркером развития патологической компенсаторной гиперчувствительности D2-рецепторов). Эффективное лечение поздних дискинезий, в частности применение клоназепама, может способствовать редукции психотической симптоматики и преодолению резистентности к АП (J.Meyer, 2016).

Акатизия

Акатизия является частым побочным эффектом психофармакотерапии, в частности применения АП и АД [Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016 (а)]. Она способна ухудшать течение любой психической патологии (например, депрессивных, тревожных состояний, психозов) и вызывать резистентность к психофармакотерапии [Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016 (а)].

При акатизии высокоэффективны БДТ, в особенности клоназепам (в силу наличия у него дополнительных серотонинергических свойств). Важно отметить, что применение БДТ, в частности клоназепама, при акатизии не только уменьшает субъективный дискомфорт, тревогу и раздражительность, диссомнические нарушения, связанные с акатизией, но и устраняет собственно моторные и сенсорные проявления акатизии [B.Basu и соавт., 2014; Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016 (а)].

По данным российских авторов, клоназепам показан и при изолированной акатизии, но особенно при сочетании акатизии с ПД, при которой он также эффективен. Кроме того, клоназепам может устранить парасомнические и диссомнические нарушения, ассоциированные с возникновением акатизии или с применением АП, например сомнамбулизм (снохождение, сноговорение); О.В.Воробьева, 2015.

Синдром беспокойных ног

Известно, что СБН имеет значительное этиопатогенетическое сходство с акатизией. В свете этого неудивительно, что клоназепам эффективен и безопасен также и в терапии СБН [Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016 (а)]. В свежем (2016 г.) систематическом обзоре фармакотерапии СБН отмечаются высокий уровень доказательности у клоназепама при этой патологии, его высокая эффективность и безопасность применения при СБН, в том числе при формах, резистентных к другой терапии, и его хорошая переносимость (F.Rinaldi и соавт., 2016).

Российскими авторами также отмечается, что по эффективности и безопасности при СБН клоназепам почти не имеет конкурентов и не уступает в этих отношениях дофаминергическим средствам (бромокriptину, прамипексолу, леводопе с карбидопой) или пропранололу. Курсовое применение всего 1 мг/сут клоназепама перед сном часто оказывается достаточным для получения стойкого терапевтического эффекта при СБН (О.В.Воробьева, В.Л.Голубев, 2015).

Разные виды тремора

Клоназепам высокоэффективен при симпатoadреналовом треморе, возникающем при тревожных состояниях и ПА, депрессиях, психозах, протекающих с выраженным психомоторным возбуждением и тревогой, при передозировке кофеина или теофиллина, психостимуляторов (амфетамина, метилфенидата и др.), симпатомиметиков, бронходилататоров, глюкокортикоидов, при тиреотоксикозе, феохромоцитоме, болезни Кушинга (S.Schneider, G.Deuschl, 2014). Кроме того, клоназепам и лоразепам эффективны также при эссенциальном треморе (T.Zesiewicz, S.Kuo, 2015).

Эффективность клоназепама показана также при терапии тремора, возникающего при рассеянном склерозе (К.А.Арутюнян, П.П.Шевченко, 2016; W.Meador и соавт., 2016), при терапии паркинсонического тремора, возникающего при БП, деменции телец Леви и других нейродегенеративных заболеваниях (M.Emre и соавт., 2014).

Эффективен клоназепам и в терапии ортостатического тремора и ортостатических миоклоний (A.Hassan, J.van Gerpen, 2016). Описан случай, когда ортостатический тремор у 35-летней женщины был настолько выраженным, что привел к возникновению страха упасть, длительной инвалидизации, развитию вторичной социофобии («вдруг кто-то заметит, как дрожат мои ноги») и тревожной депрессии. Применение клоназепама позволило женщине восстановить трудоспособность, избавиться от социофобии, страха падений, улучшить психоэмоциональное состояние наряду с избавлением от собственно тремора (M.Vidailhet и соавт., 2017). Авторы, описавшие этот случай, подчеркивают, что, хотя этиология ортостатического тремора до настоящего времени окончательно не выяснена, но предполагается, что в его развитии участвуют механизмы, в норме обеспечивающие компенсаторное повышение сосудистого тонуса и сердечного выброса при вставании, а именно – выделение катехоламинов, адренкортикотропного гормона и кортизола, ангиотензина, альдостерона и вазопрессина. Способность клоназепама уменьшать выброс этих гормонов в ответ на ортостатический стресс может, таким

образом, считается этиотропным лечением для этого вида тремора (M.Vidailhet и соавт., 2017).

Синдром крампи

Синдром крампи проявляется болезненными пароксизмальными спазмами в мышцах (в основном в мышцах голени, живота и грудной клетки). Клоназепам высокоэффективен в терапии синдрома крампи, особенно у пациентов с генетической предрасположенностью. Он бывает эффективен при этом синдроме в том числе и в тех случаях, в которых другие препараты не дают положительного эффекта, т.е. при рефрактерных к другой терапии формах синдрома крампи (О.В.Воробьева, В.Л.Голубев, 2015; J.Jacobsen и соавт., 1986).

Эпилепсия

Клоназепам может быть эффективен не только в редукции частоты припадков при разных формах эпилепсии, но и в торможении нарастания специфических эпилептических изменений личности, эпилептического слабоумия, в устранении или уменьшении нарушений поведения, проявлений нередко коморбидных с эпилепсией тревожных и аффективных расстройств, диссомнических и парасомнических расстройств и в уменьшении частоты приступов мигрени, которая также часто бывает коморбидна с эпилепсией. Кроме того, адъювантное применение клоназепама может уменьшить у этих пациентов негативное влияние АД и АП на судорожный порог и сделать более безопасным их применение при эпилепсии (J.Ochoa, W.Kilgo, 2016; V.Dokkedal и соавт., 2016). Иногда только добавление к текущим противоэпилептическим препаратам клоназепама позволяет вообще обеспечить применение АД и АП как таковое или возможность их доведения до терапевтических доз у этих пациентов (V.Dokkedal и соавт., 2016). Между тем давно известно, что наличие у больных с эпилепсией нелеченой коморбидной психической патологии оказывает сильное негативное влияние и на комплаентность их к противоэпилептической терапии, и на прогноз лечения эпилепсии, и на прогноз жизни, социальной и трудовой адаптации больных с эпилепсией, и на частоту суицидов при этой патологии. Кроме того, диссомнические нарушения, тревога и стресс оказывают непосредственное негативное влияние на судорожный порог и ухудшают течение эпилепсии (V.Dokkedal и соавт., 2016).

Указывается также, что эпилепсия нередко бывает коморбидна с теми или иными расстройствами аутистического спектра, которые, как и эпилепсию, связывают во многом с нарушениями ГАМКергической нейротрансмиссии и при которых также может быть эффективен клоназепам (V.Dokkedal и соавт., 2016).

Российскими авторами также отмечено, что клоназепам наряду со снижением частоты эпилептических припадков проявляет терапевтический эффект в отношении редукции симптомов гиперстенического и эксплозивного круга, свойственных эпилептикам, таких как раздражительность, гневливость, агрессивность, вспыльчивость, злобность. Это, в свою очередь, приводит к повышению социальной и трудовой адаптации таких пациентов и их комплаентности к терапии противоэпилептическими препаратами (Ю.А.Александровский, 2014). По мнению других российских авторов, клоназепам

эффективен в отношении всех видов эпилептических припадков, прежде всего при идиопатической генерализованной эпилепсии (С.К.Евтушенко, А.А.Омельяненко, 2011). Вместе с тем эти авторы указывают, что применение клоназепама при эпилепсии ограничивается такими ПЭ, как сонливость, атаксия, седация, миорелаксация, когнитивные нарушения, а также иногда довольно быстрым развитием толерантности к его противосудорожному эффекту, что вынуждает повышать его дозу, и развитием патологического привыкания и пристрастия.

Миоклонические синдромы

Клоназепам эффективен в терапии разных форм миоклоний, включая ортостатическую миоклонию (A.Hassan, J.van Gerpen, 2016), ночную миоклонию (J.Jacobsen и соавт., 1986), миоклонус-эпилепсию (V.Dokkedal и соавт., 2016). По данным российских авторов, клоназепам можно рассматривать как эффективное средство лечения при субкортикальных и спинальных миоклонических синдромах, метаболических энцефалопатиях и нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся миоклониями и гиперкинезами, а также так называемым «негативным миоклонусом» (О.В.Воробьева, В.Л.Голубев, 2015).

Рассеянный склероз

Клоназепам при рассеянном склерозе эффективен в терапии спастичности, гипертонуса мышц, тремора и неловкости в конечностях (К.А.Арутюнян, П.П.Шевченко, 2016; W.Meador и соавт., 2016). Он эффективен при рассеянном склерозе также в терапии симптомов тревоги и депрессии, болевых синдромов (G.Beiske и соавт., 2015), в терапии диссомнических и парасомнических нарушений, ассоциированных с рассеянным склерозом (J.Chen и соавт., 2013). А в эксперименте на животных показано, что БДТ и другие ГАМК-агонисты (баклофен, мусцимол), обладая иммуномодулирующим действием, способны уменьшать воспаление и демиелинизацию нервных волокон в экспериментальной модели рассеянного склероза – при остром аллергическом энцефаломиелите. Наиболее эффективными в этой модели оказались клоназепам и диазепам (N.Fernández Hurst и соавт., 2015).

Болевые синдромы

Клоназепам эффективен в терапии разных болевых синдромов, прежде всего ассоциированных с мышечным спазмом и напряжением мышц, а также при нейропатических болях (при которых выражен компонент центральной и спинальной сенситизации к боли), при психогенных болях и болях, сопровождающихся выраженной тревогой (M.Poucher и соавт., 2016). Кроме того, клоназепам способен потенцировать анальгетическое действие опиоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это нередко позволяет снизить необходимые для адекватного обезболивания дозы опиоидов и/или НПВП и избежать или уменьшить такие нежелательные, но типичные для них ПЭ, как запоры или иммуносупрессия при применении опиоидов, гастропатия и нефропатия при применении НПВП. Вместе с тем при совместном

применении клоназепама с опиоидами следует учитывать вероятность суммации или потенцирования седативного действия и угнетения дыхания (M.Poucher и соавт., 2016).

Ранее уже упоминалось, что клоназепам эффективен в терапии болевого синдрома, ассоциированного с рассеянным склерозом (G.Beiske и соавт., 2015), в профилактике и лечении хронических головных болей напряжения и мигреней, приступов боли при невралгии тройничного нерва, в том числе рефрактерных к другой терапии (M.Maizels, 2010), в лечении синдрома раздраженного кишечника и связанного с ним болевого синдрома (P.Wiffen и соавт., 2005), в устранении болевого и сенсорного компонентов акатизии и СБН [Р.А.Беккер, Ю.В.Быков, 2016 (а)], синдрома крампи и болезненных миоклоний (О.В.Воробьева, В.Л.Голубев, 2015) и др.

По данным российских авторов, клоназепам эффективен, в частности, в терапии фантомных болей (А.Т.Давыдов и соавт., 2014), в составе комплексной терапии корешковых болевых синдромов у пациентов с разными вертеброгенными патологиями (В.П.Шатрова, А.Г.Аганесов, 2011), при болевом синдроме, вызванном диабетической полинейропатией (Э.А.Катушкина, О.Е.Зиновьева, 2014), темпоро-мандибулярном синдроме (болевым синдроме височно-нижнечелюстного сустава), фибромиалгии, таких имеющих значительный психосоматический компонент болевых синдромах, как синдром передней лестничной мышцы, плечелопаточный периартрит (А.Б.Данилов, 2010). Клоназепам эффективен также в терапии неспецифических или идиопатических (невьясненной этиологии) болей в шее и спине (Ф.А.Хабиров, Ю.Ф.Хабирова, 2012). Эффективен клоназепам и в терапии постинсультных болевых синдромов в дозе 4–6 мг/сут (А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова, 2013).

Болезнь Хантингтона

Клоназепам эффективен в устранении гиперкинезов, миоклоний и мышечных дистоний при болезни Хантингтона, а также в уменьшении или устранении коморбидных симптомов тревожности, диссомнических и парасомнических нарушений, нередко сопровождающих болезнь Хантингтона (J.Chen и соавт., 2013; Ю.А.Селиверстов, С.А.Клюшников, 2014).

Писчий спазм

Писчий спазм – это неврологический синдром, которому свойственны избирательные расстройства моторики руки. Вследствие писчего спазма письмо сильно затрудняется или становится невозможным, что может привести к инвалидизации пациента или вынужденному отказу от работы по тем или иным профессиям, требующим письменной работы или другой мелкой моторики рук. Клоназепам эффективен в устранении писчего спазма и ассоциированного с ним болевого синдрома, причем в сравнительно малых дозах: начальная доза 0,25–0,5 мг/сут с постепенным наращиванием каждые несколько дней до 2 мг/сут (О.А.Шавловская, 2016).

Головокружения, тошнота и рвота разной этиологии

Клоназепам обладает сильным противорвотным и вестибулолитическим действием (снижает возбудимость вестибулярного аппарата, рвотного центра и триггерной зоны). В связи с этим клоназепам широко применяется при головокружениях разной природы, например при вестибулярной мигрени (A.Bisdorff, 2011), при доброкачественном позиционном головокружении, вестибулярном нейроните, лабиринтите, болезни Меньера, неврите слухового нерва, идиопатическом вертиго и идиопатическом тиннитусе (шуме в ушах невыясненной этиологии), при психогенных головокружениях на фоне тревоги и ПА и др. (M.Gaňanҫa и соавт., 2002). По данным российских авторов, клоназепам не уступает по эффективности лоразепаму и диазепаму в терапии этих патологий, а возможно, и превосходит их в связи с наличием у него наряду со свойствами БДТ также серотонинергической активности (О.Г.Морозова, 2012).

Клоназепам также может быть эффективен при тошноте и рвоте разной этиологии, в том числе рефрактерной к другим методам терапии. Так, описан случай тошноты, рвоты и анорексии у 51-летней женщины на фоне платиносодержащей полихимиотерапии, рефрактерной к комбинированному применению 5-НТ3-антагонистов (гранисетрон), глюкокортикоидов, D2-антагонистов (метоклопрамид, дроперидол) и антигистаминов (прометазин) в комбинации с лоразепамом. Однако после замены лоразепама на клоназепам тошнота и рвота купировались (M.Koga и соавт., 2008).

Постинсультные состояния

Клоназепам эффективен в устранении симптомов вестибулярной дисфункции, головокружений и нистагма у постинсультных пациентов, причем в сравнительно малых дозах – 0,25–0,5 мг 1 раз в сутки с постепенным наращиванием до 1,5 мг/сут в 3 приема по 0,5 мг (М.В.Замерград, 2012). Кроме того, клоназепам эффективен в устранении постинсультных болевых синдромов (А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова, 2013), симптомов тревожности и депрессии у постинсультных больных, а также диссомнических и парасомнических нарушений, ассоциированных с постинсультными состояниями, особенно при повреждениях ствола мозга (J.Chen и соавт., 2013). Устраняя или уменьшая спастичность мышц, клоназепам в этих же дозах облегчает проведение лечебной физкультуры и реабилитации у постинсультных пациентов (А.В.Кожина, О.С.Левин, 2015).

Иная неврологическая патология

Клоназепам в дозах от 3 до 6–8 мг/сут эффективен также в терапии таких идиопатических дистонических синдромов, как спастическая кривошея (цервикальная дистония, тортиколлис), орофациальная и оромандибулярная дистония, блефароспазм, спастическая дистония пищевода и связанная с нею дисфагия, окулогирные кризы. В несколько меньших дозах он может быть эффективен в устранении аналогичных острых дистонических реакций, вызываемых лечением АП, метоклопрамидом и др. (О.В.Воробьева, 2015).

Наркология

Клоназепам у наркологических больных, в частности у пациентов с алкогольной и опиоидной зависимостью, способствует нормализации сна, уменьшает болезненные мышечные спазмы (за счет своего миорелаксирующего действия), устраняет тревожность, способствует профилактике судорожных припадков (что особенно важно при лечении алкогольного абстинентного синдрома), оказывает вегетостабилизирующее действие и уменьшает вегетативные нарушения, ассоциированные с абстинентным синдромом (алкогольным или опиоидным). Это приводит к улучшению в отношении стабильности и длительности ремиссионных состояний, в особенности при подростковом алкоголизме (К.Ю.Ретюнский и соавт., 2011).

Большой период полувыведения клоназепама и его относительная доброкачественность в отношении когнитивной функции и влияния на социализацию и дневную активность больных, зависимых от других БДТ, барбитуратов или алкоголя, привели к тому, что некоторыми западными авторами клоназепам даже предложен в качестве модели длительной заместительной терапии у таких больных по принципу, аналогичному заместительной метадоновой терапии у пациентов с опиоидной зависимостью (A.G.Maremmani и соавт., 2013). При этом показано, что такого рода заместительная терапия эффективна и безопасна и действительно приводит к улучшению социализации и дневной активности, а также параметров когнитивного функционирования у пациентов, зависимых от других БДТ или барбитуратов.

Сведения об авторах

Беккер Роман Александрович – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве

Быков Юрий Витальевич – ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: yubikov@gmail.com

Список исп. литературы

1. Александровский Ю.А. Бензодиазепины из Польши – надежные и эффективные препараты. Психиатрия и психофармакотерапия. 2014; 16 (5): 21–4. / Aleksandrovsky Yu.A. Benzodiazepines from Poland – reliable and effective drugs. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2014; 16 (5): 21–4. [in Russian]
2. Арутюнян К.А., Шевченко П.П. Варианты лечения рассеянного склероза в случаях обострения. Междунар. студенческий науч. вестн. 2016; 4 (1): 51–3. / Arutiunian K.A., Shevchenko P.P. Varianty lecheniia rasseiannogo skleroza v sluchaiah obostreniia. Mezhdunar. studencheskii nauch. vestn. 2016; 4 (1): 51–3. [in Russian]
3. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы. http://www.con-med.ru/partner_article/

Bekker R.A., Bykov Yu.V. Akathisia: a clinical overview with literature review and recommendations. http://www.con-med.ru/partner_article/ [in Russian]

4. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Когнитивные нарушения при депрессиях: клиническое значение и современные возможности терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (4): 40–5. / Bekker R.A., Bykov Yu.V. Cognitive impairment in depression: clinical significance and current treatment options. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2015; 17 (4): 40–5. [in Russian]

5. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Лоразепам: обзор применения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016; 18 (4): 19–27. / Bekker R.A., Bykov Yu.V. Lorazepam's clinical utility: a literature review. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2016; 18 (4): 19–27. [in Russian]

6. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность (практическое руководство). М.: ИНФРА-М, 2013. / Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. Depressii i rezistentnost' (prakticheskoe rukovodstvo). M.: INFRA-M, 2013. [in Russian]

7. Воробьева О.В., Голубев В.Л. Клоназепам в терапии эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний. Мед. алфавит. 2015; 2 (19): 18–22. / Vorob'eva O.V., Golubev V.L. Klonazepam v terapii epilepticheskikh i neepilepticheskikh paroksizmal'nykh sostoianii. Med. alfavit. 2015; 2 (19): 18–22. [in Russian]

8. Воробьева О.В. Бензодиазепины: от скептицизма к рациональной (взвешенной) позиции. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 17 (4): 19–24. / Vorobyova O.V. Benzodiazepines: from skepticism to a rational (weighted) positions. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. [in Russian]

9. Давыдов А.Т., Тюкавин А.И., Антонов М.М. и др. Патоология боли, роль и место различных методов лечения болевого синдрома. Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии. 2013; 11 (1): 55–75. / Davydov A.T., Tiukavin A.I., Antonov M.M. i dr. Ptaologiya boli, rol' i mesto razlichnykh metodov lecheniya bolevogo sindroma. Obzory po klin. farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2013; 11 (1): 55–75. [in Russian]

10. Давыдов А.Т., Тюкавин А.И., Резванцев М.В. и др. Фантомная боль, роль и место различных методов лечения фантомно-болевого синдрома. Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии. 2014; 12 (1): 35–58. / Davydov A.T., Tiukavin A.I., Rezvantsev M.V. i dr. Fantomnaia bol', rol' i mesto razlichnykh metodov lecheniya fantomno-bolevogo sindroma. Obzory po klin. farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2014; 12 (1): 35–58. [in Russian]

11. Данилов А.Б. Диагностика и лечение фибромиалгии. Эффективная фармакотерапия. 2010; 18: 52–8. / Danilov A.B. Diagnostika i lechenie fibromialgii. Effektivnaia farmakoterapiia. 2010; 18: 52–8. [in Russian]

12. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Идиопатические генерализованные эпилепсии. Новости медицины и фармации. 2011; 5 (388): 52–7. / Evtushenko S.K., Omel'ianenko A.A. Idiopaticheskie generalizovannye epilepsii. Novosti meditsiny i farmatsii. 2011; 5 (388): 52–7. [in Russian]
13. Замерград М.В. Современные методы медикаментозного лечения вестибулярных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 3: 92–5. / Zamergrad M.V. Sovremennye metody medikamentoznogo lecheniia vestibuliarnykh narushenii. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2012; 3: 92–5. [in Russian]
14. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., Сысоева В.П. Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных пожилого возраста: эффективность, переносимость и современная роль лечения анксиолитиками. Соц. и клин. психиатрия. 2014; 24 (2): 60–71. / Ivanets N.N., Kinkul'kina M.A., Avdeeva T.I., Sysoeva V.P. Psikhofarmakkoterapiia trevozhnykh rasstroistv u bol'nykh pozhilogo vozrasta: effektivnost', perenosimost' i sovremennaia rol' lecheniia anksiolitikami. Sots. i klin. psikhiatriia. 2014; 24 (2): 60–71. [in Russian]
15. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Больной после инсульта на приеме у невролога. Мед. совет. 2013; 6: 76–83. / Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Bol'noi posle insul'ta na prieme u nevrologa. Med. sovet. 2013; 6: 76–83. [in Russian]
16. Катушкина Э.А., Зиновьева О.Е. Патогенез и лечение боли при диабетической невропатии. Мед. совет. 2014; 7: 43–7. / Katushkina E.A., Zinov'eva O.E. Patogenez i lechenie boli pri diabeticheskoi nevropatii. Med. sovet. 2014; 7: 43–7. [in Russian]
17. Кожина А.В., Левин О.С. Фармакотерапия больных, перенесших ишемический инсульт, в период реабилитации. Современ. терапия в психиатрии и неврологии. 2015; 1: 4–11. / Kozhinova A.V., Levin O.S. Farmakoterapiia bol'nykh, perenessikh ishemicheskii insul't, v period reabilitatsii. Sovrem. terapiia v psikhiatrii i nevrologii. 2015; 1: 4–11. [in Russian]
18. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? Современ. терапия психических расстройств. 2014; 2: 20–5. / Ladyzhenskii M.Ia., Gorodnichev A.V., Kostjukova E.G. Benzodiazepinovyie anksiolitiki: vstrebovany li oni segodnia? Sovrem. terapiia psikhicheskikh rasstroistv. 2014; 2: 20–5. [in Russian]
19. Морозова О.Г. Синдром головокружения: механизмы развития, диагностика и терапевтическая стратегия. Новости медицины и фармации. 2012; 4 (428): 57–70. / Morozova O.G. Sindrom golovokruzheniia: mekhanizmy razvitiia, diagnostika i terapevticheskaiia strategiia. Novosti meditsiny i farmatsii. 2012; 4 (428): 57–70. [in Russian]

20. Нуллер Ю.Л., Михайленко И.Н. Аффективные психозы. Л.: Медицина, 1988. / Nuller Iu.L., Mikhailenko I.N. Affektivnye psikhozy. L.: Meditsina, 1988. [in Russian]
21. Ретюнский К.Ю., Детков Д.В., Забродин О.В. Влияние патогенетической психофармакотерапии на длительность ремиссий при алкоголизме в подростковом возрасте. Урал. мед. журн. 2011; 11: 61–7. / Retiunskii K.Iu., Detkov D.V., Zabrodin O.V. Vliianie patogeneticheskoi psikhofarmakoterapii na dlitel'nost' remissii pri alkogolizme v podrostkovom vozraste. Ural. med. zhurn. 2011; 11: 61–7. [in Russian]
22. Ростовщиков В.В., Иванчук Э.Г. Современные аспекты диагностики и лечения панических расстройств. Лекарственный вестн. 2013; 7 (1): 43–8. / Rostovshchikov V.V., Ivanchuk E.G. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniia panicheskikh rasstroistv. Lekarstvennyi vestn. 2013; 7 (1): 43–8. [in Russian]
23. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Современные подходы к медикаментозной коррекции хореи при болезни Гентингтона. Нервные болезни. 2014; 3: 24–8. / Seliverstov Iu.A., Kliushnikov S.A. Sovremennye podkhody k medikamentoznoi korrektsii khorei pri bolezni Gentingtona. Nervnye bolezni. 2014; 3: 24–8. [in Russian]
24. Хабиров Ф.А., Хабирова Ю.Ф. Боли в шее и спине (диагностика, клиника и лечение). Практик. медицина. 2012; 2 (57): 23–8. / Khabirov F.A., Khabirova Iu.F. Boli v shee i spine (diagnostika, klinika i lechenie). Prakt. meditsina. 2012; 2 (57): 23–8. [in Russian]
25. Шавловская О.А. Комплексная терапия писчего спазма. Мед. алфавит. 2016; 2 (14): 53–7. / Shavlovskaja O.A. Kompleksnaja terapiia pischego spazma. Med. alfavit. 2016; 2 (14): 53–7. [in Russian]
26. Шатрова В.П., Аганесов А.Г. Лечение корешкового синдрома у больных с вертеброгенной патологией. Московский хирургич. журн. 2011; 4: 27–31. / Shatrova V.P., Aganesov A.G. Lechenie koreshkovogo sindroma u bol'nykh s vertebrogennoi patologiei. Moskovskii khirurgich. zhurn. 2011; 4: 27–31. [in Russian]
27. Abramowitz JS, McKay D, Taylor S. Obsessive-Compulsive Disorder: Subtypes and Spectrum Conditions. 1st Ed. Elsevier Science, 2011.
28. Ahlawat SK. Severe hyponatremia in a chronic schizophrenic patient. J Assoc Physicians India 1999; 47 (7): 724–6.
29. Alessi-Severini S, Bolton JM, Enns MW et al. Sustained Use of Benzodiazepines and Escalation to High Doses in a Canadian Population. Psychiatr Serv 2016; 67 (9): 1012–8.

30. Amann B, Grunze H. The evolution of antiepileptic drugs for mood stabilization and their main mechanisms of action. *Expert Rev Neurother* 2003; 3 (1): 107–18.
31. Arikawa A, Mito H, Motoyama M et al. A Case with Multiple Comorbidities of Obsessive-Compulsive and Related Disorders. [Article in Japanese]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2015; 117 (11): 893–901.
32. Basu B, Gangopadhyay T, Dutta N et al. A case of akathisia induced by escitalopram: case report & review of literature. *Curr Drug Saf* 2014; 9 (1): 56–9.
33. Beiske GA, Holmøy T, Beiske AG et al. Antiepileptic and Antidepressive Polypharmacy in Patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int* 2015; 2015: 317859.
34. Bisdorff AR. Management of vestibular migraine. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4 (3): 183–91.
35. Brondino N, Fusar-Poli L, Panisi C et al. Pharmacological Modulation of GABA Function in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Human Studies. *J Autism Dev Disord* 2016; 46 (3): 825–39.
36. Carminati GG, Gerber F, Darbellay B et al. Using venlafaxine to treat behavioral disorders in patients with autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 65: 85–95.
37. Castle D, Bosanac P, Rossell S. Treating OCD: what to do when first-line therapies fail. *Australas Psychiatry* 2015; 23 (4): 350–3.
38. Chen JH, Huang Y, Liu XQ et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in patients with brainstem lesions. [Article in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93 (37): 2942–5.
39. Coffey B. Clinical case presentation: therapeutic challenges in adolescent-onset bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13 (4): 425–30.
40. Cooper SJ, Gilbert DB. Clonazepam-induced hyperphagia in nondeprived rats: tests of pharmacological specificity with Ro5-4864, Ro5-3663, Ro15-1788 and CGS 9896. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22 (5): 753–60.
41. Cooper SJ, Kirkham TC. Adrenalectomy and the anorectic effects of benzodiazepine inverse agonists and opiate antagonists in rats fed a palatable diet. *Physiol Behav* 1987; 40 (4): 479–82.

42. Cooper SJ. The anorectic effect of FG 7142, a partial inverse agonist at benzodiazepine recognition sites, is reversed by CGS 8216 and clonazepam but not food deprivation. *Brain Res* 1985; 346 (1): 190–4.
43. Crockett BA, Churchill E, Davidson JR. A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16 (3): 127–32.
44. Dokkedal V, Scorza FA, Galduroz JC et al. Epilepsy comorbidities: Is clonazepam a friend or a foe? *Epilepsy Behav* 2016; 62: 309–10.
45. Dunlop BW, Scheinberg K, Dunlop AL. Ten ways to improve the treatment of depression and anxiety in adults. *Ment Health Fam Med* 2013; 10 (3): 175–81.
46. Emre M, Ford PJ, Bilgiç B et al. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: practical issues and management. *Mov Disord* 2014; 29 (5): 663–72.
47. Fernández Hurst N, Chanaday NL, Roth GA. GABAergic Agonists Modulate the Glutamate Release from Frontal Cortex Synaptosomes of Rats with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2015; 14 (2): 105–10.
48. Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF et al. Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus. *Int Tinnitus J* 2002; 8 (1): 50–3.
49. Geddes JR, Briess D. Bipolar disorder. *BMJ Clin Evid* 2007; 2007. pii: 1014.
50. Halayem S, Othman S, Ben Youssef H et al. The Usefulness of Clonazepam as an Augmentative Treatment in a Case of Severe Childhood Onset Obsessive-Compulsive Disorder. [Article in Turkish]. *Turk Psikiyatri Derg* 2015; 26 (4): 291–4.
51. Han S, Tai C, Westenbroek RE et al. Autistic-like behaviour in *Scn1a*^{+/-} mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. *Nature* 2012; 489 (7416): 385–90.
52. Hassan A, van Gerpen JA. Orthostatic Tremor and Orthostatic Myoclonus: Weight-bearing Hyperkinetic Disorders: A Systematic Review, New Insights, and Unresolved Questions. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016; 6: 417.
53. Healy D. *The Creation of Psychopharmacology*. 1st Ed. Harvard University Press, 2004.
54. Hoek HW, Treasure J, Katzman MA. *Neurobiology in the Treatment of Eating Disorders (Clinical & Neurobiological Advances in Psychiatry)*. 1st Ed. Wiley, 2007.

55. Hollander E, Kaplan A, Stahl SM. A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4 (1): 30–4.
56. Howell MJ, Schenck CH. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease. *JAMA Neurol* 2015; 72 (6): 707–12.
57. Jacobsen JH, Rosenberg RS, Huttenlocher PR et al. Familial nocturnal cramping. *Sleep* 1986; 9 (1): 54–60.
58. Jankovic J. Therapeutic Developments for Tics and Myoclonus. *Mov Disord* 2015; 30 (11): 1566–73.
59. Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz PJ. Pharmacological options for the treatment of Tourette's disorder. *Drugs* 2001; 61 (15): 2207–20.
60. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry* 2016; 29 (6): 340–5.
61. Knijnik DZ, Blanco C, Salum GA et al. A pilot study of clonazepam versus psychodynamic group therapy plus clonazepam in the treatment of generalized social anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 2008; 23 (8): 567–74.
62. Ko SB, Ahn TB, Kim JM et al. A case of adult onset tic disorder following carbon monoxide intoxication. *Can J Neurol Sci* 2004; 31 (2): 268–70.
63. Koga M, Nakadozono M, Nukariya K et al. Clonazepam for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *Anticancer Res* 2008; 28 (4C): 2433–6.
64. Kossoff EH, Singer HS. Tourette syndrome: clinical characteristics and current management strategies. *Paediatr Drugs* 2001; 3 (5): 355–63.
65. Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV. Sleep disorders in Parkinson's disease without dementia: a comparative randomized controlled study of melatonin and clonazepam. [Article in Russian]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2012; 112 (12): 26–30.
66. Maizels M. Clonazepam for refractory headache: three cases illustrative of benefit and risk. *Headache* 2010; 50 (4): 650–6.

67. Maremmani AG, Rovai L, Rugani F et al. Clonazepam as agonist substitution treatment for benzodiazepine dependence: a case report. *Case Rep Psychiatry* 2013; 2013: 367594.
68. Meador W, Salter AR, Rinker JR 2nd. Symptomatic Management of Multiple Sclerosis-Associated Tremor Among Participants in the NARCOMS Registry. *Int J MS Care* 2016; 18 (3): 147–53.
69. Menard ML, Yagoubi F, Drici M et al. Follow-up of a 16-year-old adolescent with early-onset schizophrenia and catatonic symptoms. [Article in French]. *Encephale* 2013; 39 (Suppl. 1): S29–35.
70. Mendonça Júnior FJ, Scotti L et al. Benzo- and thienobenzo- diazepines: multi-target drugs for CNS disorders. *Mini Rev Med Chem* 2015; 15 (8): 630–47.
71. Meyer JM. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectr* 2016; 21 (S1): 13–24.
72. Mowla A, Ahmadzadeh L, Razeghian Jahromi L et al. Comparing Gabapentin with Clonazepam for Residual Sleeping Problems following Antidepressant Therapy in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Clin Drug Investig* 2015; 35 (8): 513–7.
73. Ochoa JG, Kilgo WA. The Role of Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18 (4): 18.
74. Perna G, Alciati A, Riva A et al. Long-Term Pharmacological Treatments of Anxiety Disorders: An Updated Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18 (3): 23.
75. Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014; 171 (1): 44–53.
76. Poucher M, Cherrier C, Poucher AC et al. Changing general medical practices in the management of neuropathic pain. [Article in French]. *Sante Publique* 2016; 28 (4): 505–16.
77. Rahimi A, Ahmadpanah M, Shamsaei F et al. Effect of adjuvant sleep hygiene psychoeducation and lorazepam on depression and sleep quality in patients with major depressive disorders: results from a randomized three-arm intervention. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 1507–15.
78. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008922.

79. Rinaldi F, Galbiati A, Marelli S et al. Treatment Options in Intractable Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease (RLS/WED). *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18 (2): 7.
80. Sachdev P. Citalopram-Clonazepam combination for primary depersonalization disorder: a case report. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36 (3): 424–5.
81. Savitz AJ, Kahn TA, McGovern KE et al. Carbon dioxide induction of panic anxiety in schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatry Res* 2011; 189 (1): 38–42.
82. Schaller JL, Behar D. Treating comorbid ADHD, major depression, and panic. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11 (4): 516.
83. Schenck CH, Hurwitz TD, Bundlie SR et al. Sleep-related eating disorders: polysomnographic correlates of a heterogeneous syndrome distinct from daytime eating disorders. *Sleep* 1991; 14 (5): 419–31.
84. Schenck CH, Hurwitz TD, O'Connor KA. Additional categories of sleep-related eating disorders and the current status of treatment. *Sleep* 1993; 16 (5): 457–66.
85. Sears J, Patel NC. Development of tics in a thirteen-year-old male following atomoxetine use. *CNS Spectr* 2008; 13 (4): 301–3.
86. Seedat S, Stein MB. Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (2): 244–8.
87. Seeman MV. Sleepwalking, a possible side effect of antipsychotic medication. *Psychiatr Q* 2011; 82 (1): 59–67.
88. Sierra M. Depersonalization disorder: pharmacological approaches. *Expert Rev Neurother* 2008; 8 (1): 19–26.
89. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. (Cambridge Medicine). 1st Ed. Cambridge University Press, 2012.
90. Silberman EK. The role of benzodiazepines in treating social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014; 171 (7): 795.
91. Simeon D, Abugel J. Feeling Unreal: Depersonalization Disorder and the Loss of the Self. 1st Ed. Oxford University Press, 2008.

92. Steketee G. The Oxford Handbook of Obsessive Compulsive and Spectrum Disorders (Oxford Library of Psychology). 1st Ed. Oxford University Press, 2011.
93. Stinton C, McKeith I, Taylor JP et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry 2015; 172 (8): 731–42.
94. Sugimoto T, Murata T, Omori M et al. Clonazepam augmentation therapy in a male at early adolescence with rapid cycling bipolar disorder. Gen Hosp Psychiatry 2003; 25 (1): 57–9.
95. Tachibana N, Sugita Y, Teshima Y et al. A case of anorexia nervosa associated with epileptic seizures showing favorable responses to sodium valproate and clonazepam. Jpn J Psychiatry Neurol 1989; 43 (1): 77–84.
96. Val AC, Souza A, Nicolato R et al. Catatonic syndrome associated with mixed bipolar disorder: a case report and therapeutic considerations. [Article in Portuguese]. Rev Bras Psiquiatr 2008; 30 (4): 399–400.
97. Veenstra-VanderWeele J, Cook EH, King BH et al. Arbaclofen in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Controlled, Phase 2 Trial. Neuropsychopharmacology 2016.
98. Vidailhet M, Roze E, Maugest L et al. Lessons I have learned from my patients: everyday life with primary orthostatic tremor. J Clin Mov Disord 2017; 4: 1.
99. Wayhs CA, Mescka CP, Guerreiro G et al. Diabetic encephalopathy-related depression: experimental evidence that insulin and clonazepam restore antioxidant status in rat brain. Cell Biochem Funct 2014; 32 (8): 711–9.
100. Wiffen P, Collins S, McQuay H et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD001133.
101. Winkler D, Willeit M, Wolf R et al. Clonazepam in the long-term treatment of patients with unipolar depression, bipolar and schizoaffective disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2003; 13 (2): 129–34.
102. Zesiewicz TA, Kuo SH. Essential tremor. BMJ Clin Evid. 2015; 2015. pii: 1206.

10 марта 2017