



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-172-178>

Офтальмологические побочные эффекты нейролептической терапии: семиотика, патогенез, лечение

А.А. Панов¹, А.А. Петухова¹, Я.В. Малыгин^{2, 3} ✉, Б.Д. Цыганков², М.А. Казанфарова⁴

¹ ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

⁴ ИЦ «Сколково», Большой бульвар, д. 46/1, Москва, 143026, Россия

Нейролептики — препараты, широко применяемые в психиатрической практике для лечения шизофрении, биполярного расстройства, а также вне инструкции для терапии других заболеваний, имеют немало побочных эффектов, в том числе офтальмологических. Некоторые из них, такие как стойкий мидриаз, паралич аккомодации, дистония глазодвигательных мышц, приступы зрительной гиперчувствительности, являются обратимыми, поскольку проходят после снижения дозы или отмены препарата. Однако другие побочные эффекты: катаракта, отек роговицы, приступ закрытоугольной глаукомы, поражения сетчатки — представляют опасность для зрения и могут привести к стойкому его снижению, вплоть до слепоты. В обзоре приведены данные о частоте выявления офтальмологических побочных эффектов (как типичных, так и атипичных) различных антипсихотических препаратов, их клинических проявлениях, патогенезе и лечении. Пациентам, принимающим нейролептики, показаны регулярные осмотры у офтальмолога — в начальном периоде терапии, далее каждые полгода. Врачам-психиатрам важно знать о побочных эффектах данных препаратов, а офтальмологам — их семиотику, патогенез и методы коррекции, поскольку своевременная диагностика и лечение патологических изменений, а также модификация антипсихотической терапии в подавляющем большинстве случаев предотвращают развитие тяжелых и необратимых нарушений зрения.

Ключевые слова: нейролептики; типичные нейролептики; атипичные нейролептики; хлорпромазин; кератопатия; cornea verticillata; катаракта; пигментная ретинопатия; макулопатия; ретинопатия

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Панов А.А., Петухова А.А., Малыгин Я.В., Цыганков Б.Д., Казанфарова М.А. Офтальмологические побочные эффекты нейролептической терапии: семиотика, патогенез, лечение. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 172-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-172-178>

Adverse ocular effects of neuroleptic therapy: semiotics, pathogenesis and treatment

Andrey A. Panov¹, Alyona A. Petukhova¹, Yaroslav V. Malygin^{2, 3} ✉, Boris D. Tsygankov², Marina A. Kazanfarova⁴

¹ Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Skolkovo Innovation Center, 46/1, Bolshoy Boulevard, Moscow, 143026, Russia
malygin-y@yandex.ru

Antipsychotics are widely used in psychiatric practice for treating schizophrenia, bipolar disorder, and other diseases, including those treated off-label. They manifest many adverse effects, including ophthalmic ones. Some of these effects, such as persistent mydriasis, cycloplegia, extraocular muscle dystonia, and visual hypersensitivity attacks are reversible, since they disappear after dose reduction or drug

withdrawal. Yet other side effects, such as cataracts, corneal edema, acute angle closure glaucoma and retinopathy are threatening for sight and may lead to permanent visual acuity decline and even blindness. The review provides data on the incidence of ocular side effects (both typical and atypical) of multiple antipsychotics, their clinical manifestations, pathogenesis and treatment. Eye examination is recommended for patients taking antipsychotics in the early periods of treatment and then twice a year. The psychiatrists need to know about the adverse effects of individual drugs whilst the ophthalmologists should be aware of their semiotics, pathogenesis and treatment, since timely diagnosis and treatment of pathological changes, together with antipsychotic therapy modification, prevent the development of severe and irreversible visual impairment in the majority of cases.

Keywords: antipsychotics; antipsychotics; typical antipsychotics; atypical antipsychotics; chlorpromazine; keratopathy; cornea verticillata; cataract; pigmentary retinopathy; maculopathy; retinopathy

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interests in any material or method mentioned.

For citation: Panov A.A., Petukhova A.A., Malygin Y.V., Tsygankov B.D., Kazanfarova M.A. Adverse ocular effects of neuroleptic therapy: semiotics, pathogenesis and treatment. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 172-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-172-178>

Нейролептики — препараты, устраняющие продуктивную симптоматику психозов: бред, галлюцинации — и применяемые для лечения шизофрении и биполярного расстройства [1, 2]. Они используются вне инструкции (off-label) для терапии депрессии, деменции, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожных расстройств, агрессивного поведения, расстройств аутистического спектра и нарушений сна [3]. Применение этих препаратов не ограничивается областью психиатрии: их можно также использовать в качестве противорвотных, противоикотных, обезболивающих и седативных средств [4]. Нейролептики делятся на типичные и атипичные: первые блокируют в основном D₂-рецепторы, в то время как последние в большей степени воздействуют на серотониновые 5-HT_{2A}-рецепторы, из-за чего они вызывают меньше экстрапирамидных расстройств [4]. Антипсихотические препараты в разной степени блокируют также M₃-холинорецепторы, α_{1,2}-адренорецепторы, H₁-рецепторы [5]. К типичным нейролептикам относятся: фенотиазины (хлорпромазин, флуфеназин, перфеназин, трифлуоперазин, тиоридазин и др.), бутирофеноны (галоперидол, дроперидол) и тиоксантены (хлорпромазин, флулентиксол и др.), к атипичным — клозапин, оланзапин, рисперидон, амисульприд, кветиапин, ziprasidon, арипипразол и другие [1, 2]. Хлорпромазин — первый синтезированный нейролептик, который применяется и по настоящее время, в результате чего накоплен большой объем данных о его побочных эффектах, в том числе на орган зрения; он является эталоном при сопоставлении побочных эффектов других нейролептиков [2].

Нейролептики имеют немало побочных эффектов, в том числе офтальмологических. Некоторые из них не оказывают существенного влияния на зрение, в то время как другие могут привести к его стойкому снижению, вплоть до слепоты [6]. Поэтому психиатрам важно знать об этих побочных эффектах, а офтальмологам — их семиотику, патогенез и лечение. В то же время в современных русскоязычных источниках имеется мало систематизированной информации по данной теме. В связи с этим целью работы стал анализ литературы, посвященной офтальмологическим осложнениям нейролептиков, их клиническим признакам, патогенезу и методам коррекции.

Побочные эффекты антипсихотических препаратов на орган зрения можно разделить на несколько групп: изменения век и конъюнктивы, роговицы, сосудистой оболочки глаза, катаракта, ретинопатия и другие [6]. Далее рассмотрим каждое из этих проявлений отдельно.

I. Изменения век и конъюнктивы. Типичный нейролептик хлорпромазин при длительном приеме приводит к

синевато-серой пигментации кожи открытых участков тела (в частности, лица) в 1–2,9 % случаев [7]. Он также вызывает пигментацию век и конъюнктивы. Считается, что данные изменения в коже связаны с нарушением вегетативной иннервации, а в органе зрения — с денатурацией белков при действии солнечного света под влиянием хлорпромазина [8]. Лечение — защита от ультрафиолетовых (УФ) лучей и замена препарата на другой нейролептик, не приводящий к появлению пигментаций: галоперидол, локсапин, флулентиксол, клозапин [7].

II. Изменения роговицы

1. Cornea verticillata. Cornea verticillata (вортикозная, или вихревая кератопатия) — патология, при которой в эпителии и боуеновой мембране роговицы наблюдаются золотисто-коричневые отложения в виде множества тонких искривленных линий, сходящихся в центре, напоминающих мутовки растений; выраженность помутнений не увеличивается при окраске флуоресцеином [9]. Вихревая кератопатия является осложнением терапии хлорпромазином и встречается в 4,7 % (2/43) случаев [10]. Данный препарат, будучи катионным амфифильным веществом, способен проникать в лизосомы и ингибировать фосфолипазу [11]. Это приводит к накоплению фосфолипидов в эпителиоцитах роговицы, что придает им золотисто-коричневую окраску [10]. Хлорпромазин проникает в первую очередь в стволовые эпителиальные клетки лимба (вероятно, через кровеносные сосуды, находящиеся в этой области), затем эпителиоциты с накапливающимися в них фосфолипидами делятся и мигрируют к центру роговицы, что создает характерный паттерн в виде мутовки [9]. В большинстве случаев cornea verticillata является бессимптомной и не приводит к ухудшению зрения, поэтому лечение и/или отмена препарата не требуются. Стоит отметить, что cornea verticillata встречается при приеме не только хлорпромазина, но и других лекарственных средств (например, амиодарона), а также при других заболеваниях: болезни Фабри, цистинозе и других. Поэтому при обнаружении данного состояния для выяснения его этиологии и проведения дифференциального диагноза необходимо уточнять, какие препараты принимает пациент [10].

2. Отложения в глубоких слоях роговицы. Хлорпромазин может накапливаться в эндотелии роговицы и глубокой части стромы, что проявляется в виде золотисто-коричневых гранулярных отложений [12, 13]. Частота появления этого побочного эффекта оценивается в 44,2 % (19/43) при высокой кумулятивной дозе (> 300 мг/сут в течение 2 лет или > 2000 мг/сут в течение нескольких месяцев) [10]. Вероятно, хлорпромазин проникает в заднюю часть роговицы из водянистой

влаги передней камеры глаза и вызывает денатурацию белков под действием солнечного света [8]. Если данный побочный эффект приводит к снижению остроты зрения, возможна отмена препарата и назначение другого нейролептика, например рисперидона [12].

3. Отек роговицы. Производные фенотиазина (в частности, хлорпромазин) в редких случаях способны вызывать серьезное офтальмологическое осложнение — отек роговицы [14]. Данный побочный эффект связан с фототоксическим лизисом эндотелиальных клеток роговицы под влиянием хлорпромазина [6]. Поскольку эндотелиоциты откачивают лишнюю жидкость из роговицы в переднюю камеру глаза, при их повреждении развивается гипергидратация стромы [15]. Характерны жалобы на расплывчатость зрения, фотофобию, боль, слезотечение; при осмотре отмечается помутнение и утолщение роговицы [16]. Лечение преследует 2 цели: (1) устранение отека: медикаментозно с помощью гипертонических капель (5%-ный водный раствор хлорида натрия), мазей и местного применения глюкокортикоидов; в крайне тяжелых и рефрактерных случаях, при неэффективности консервативной терапии — хирургически [16] — и (2) устранение причины — требуется отмена нейролептика, вызвавшего этот побочный эффект, его замена на антипсихотический препарат из другой группы [6].

III. Изменения сосудистой оболочки глаза: мидриаз, паралич аккомодации, приступ закрытоугольной глаукомы (ЗУГ). Из-за наличия М-холиноблокирующих свойств [17] нейролептики могут приводить к мидриазу и параличу аккомодации [18]. Со временем у пациентов развивается толерантность к этим побочным эффектам. При наличии стойких изменений применяются М-холиномиметики (пилокарпин) в виде глазных капель [19].

При приеме трифлуоперазина, перфеназина и флуфеназина [20] возможно развитие острого приступа ЗУГ на предрасположенных к этому глазах. Из-за антихолинэргического эффекта этих препаратов может развиваться зрачковый блок и закрытие угла передней камеры глаза, что приводит к прекращению оттока водянистой влаги через трабекулярную сеть и шлеммов канал [21]. Характерны жалобы на боль в глазу, которая может иррадиировать в бровь, голову, пазухи носа, область верхней челюсти и ушей, появление галопносии, тошноту, рвоту, потоотделение. При офтальмологическом осмотре отмечается гиперемия конъюнктивы, слезоотделение, снижение остроты зрения, резкое повышение ВГД (> 30 мм рт. ст.), отек роговицы, умеренно расширенный зрачок, слабо реагирующий на свет, закрытие угла передней камеры. Приступ ЗУГ при отсутствии экстренной офтальмологической помощи может привести к необратимой потере зрения в пораженном глазу [22]. Целью медикаментозной терапии является сужение зрачка, снижение ВГД, при необходимости — применение анальгетиков и противорвотных средств [22]. При отсутствии эффекта возможен переход к лазерному и/или хирургическому лечению [23, 24]. Теоретически для предотвращения стойкого мидриаза, циклоплегии и приступа ЗУГ возможна замена нейролептика на кветиапин (сероквель), арипипразол, амисульприд или рисперидон с учетом наименьшей аффинности этих препаратов к М3-холинорецепторам [5].

IV. Катаракта. Производные фенотиазина приводят к развитию катаракты [6]. Частота помутнений хрусталика при приеме хлорпромазина составляет, по разным оценкам, от 22 до 80 % [25]. По другим данным, употребление данного препарата в дозе ≥ 300 мг/сут в течение ≥ 90 дней увеличивает риск развития катаракты в 8,8 раза (95%-ный доверительный интервал 3,1–25,1 раза) [26]. Помутнения при приеме хлор-

промазина имеют звездчатую форму [27] и локализируются в передней капсуле [12, 27]. Вероятно, препарат проникает в данную часть хрусталика из внутриглазной жидкости и вызывает денатурацию белков при воздействии УФ-излучения, из-за чего возникает помутнение [8].

Производные бутирофенона (например, галоперидол) не приводят к данному побочному эффекту [6]. Атипичные нейролептики редко вызывают развитие помутнений хрусталика: описаны лишь единичные случаи, связанные с использованием клозапина, оланзапина, zipрасидона и рисперидона [25]. Атипичные антипсихотические препараты обладают гипергликемическим эффектом, что потенциально увеличивает риск появления диабетической катаракты [28, 29]. Однако крупное ретроспективное исследование, проведенное Р. Chou и соавт. [30] на 4366 пациентах, не выявило взаимосвязи между приемом данной группы препаратов и повышенным риском развития катаракты.

В настоящее время не существует специфической лекарственной терапии, способной элиминировать катаракту или приостановить ее развитие. Ведущим методом лечения является хирургическое удаление помутневшего хрусталика обычно с имплантацией интраокулярной линзы. Основным показанием к операции является ухудшение зрительных функций, снижающее качество жизни пациента [30]. Другие показания: клинически значимая анизометропия при наличии катаракты; затруднение диагностики и лечения заболеваний заднего отрезка глаза, появление воспаления или вторичной глаукомы, повышенный риск закрытия угла передней камеры из-за изменений хрусталика [31].

Профилактика включает замену производных фенотиазина на другие препараты (например, на галоперидол), использование минимальных допустимых доз, ношение солнцезащитных очков для защиты от УФ-излучения [6]. Для снижения риска развития катаракты у пациентов, принимающих типичные нейролептики и не имеющих сахарного диабета, возможна их замена на атипичные нейролептики [32].

V. Ретинопатия. Сетчатка человека характеризуется богатой кровоснабженностью и высокой метаболической активностью в сочетании с минимальной способностью к регенерации. Это делает ее восприимчивой к токсическим воздействиям различных веществ, в том числе нейролептиков [33]. Антипсихотические препараты вызывают различные поражения сетчатки.

1. Пигментная ретинопатия. Тиоридазин приводит к развитию пигментной ретинопатии. По данным ограниченного числа клинических исследований, частота выявления данного побочного эффекта составляет 3 % (5/164) [34]. Токсическими считаются дозы > 800 мг/сут в течение длительного времени, однако в некоторых случаях признаки ретинопатии проявляются даже при приеме < 100 мг/сут. Предполагается, что тиоридазин, как и другие производные фенотиазина, связываясь с гранулами меланина в сосудистой оболочке глаза и пигментном эпителии сетчатки, приводит к атрофии этих структур [33]. Симптомы могут проявляться уже через 3–8 нед после начала приема препарата и включают снижение остроты зрения, дисхроматопсию и ночную слепоту, возможно появление парацентральных или кольцевых скотом. На глазном дне обнаруживаются изменения по типу «соль с перцем», затем появляются пигментные бляшки. На поздних стадиях, при длительном приеме тиоридазина, наблюдается распространенная географическая или нуммулярная атрофия пигментного эпителия и хориокапилляров [33, 35]. Симптомы могут возникнуть еще до появления характерных изменений на глазном дне [34]. Другое производное фенотиазина — хлорпромазин — редко приводит к

пигментной ретинопатии со сходными клиническими проявлениями [33]. Лечение заключается в прекращении приема препарата. После отмены тиоридазина острота зрения увеличивается и в некоторых случаях даже возвращается в норму, но пигментные изменения на глазном дне остаются [6, 19, 34]. При приеме производных фенотиазина необходимо наблюдение офтальмолога для своевременного обнаружения патологических изменений и коррекции нейролептической терапии [6, 36].

2. Макулопатия. Флуфеназин при длительном применении в редких (единичных) случаях может вызывать макулопатию. Считается, что он способен накапливаться в клетках пигментного эпителия сетчатки, приводя к их фотосенсибилизации. При интенсивном воздействии УФ-излучения может наступить острое повреждение макул обоих глаз, что проявляется резким двусторонним снижением остроты зрения, метаморфопсией, появлением скопом. На глазном дне отмечается отек макулы. При устранении повреждающего фактора вышеописанные острые патологические изменения могут полностью регрессировать [37]. Возможно более медленное развитие макулопатии на фоне приема флуфеназина, без острых повреждений: возникает постепенное двустороннее снижение остроты зрения, на глазном дне отмечается атрофия (побледнение) макулярной зоны. Лечение заключается в отмене препарата, однако даже после этого не исключен риск потери зрения [38].

3. Другие поражения сетчатки. В литературе описаны лишь единичные случаи следующих побочных эффектов: кистозный макулярный отек при приеме рисперидона [39, 40], центральная серозная хориоретинопатия при использовании кветиапина [41], экссудативная отслойка сетчатки при употреблении арипипразола [35]. Во всех этих случаях снижение дозы препарата или его отмена приводили к регрессу патологических изменений без назначения дополнительной терапии [35, 39–41].

II. Другие офтальмологические побочные эффекты нейролептиков

1. Окулогирный криз — дистония глазодвигательных мышц, характеризующаяся совместным отклонением обоих глаз (чаще всего вверх) и длящаяся от нескольких секунд до нескольких часов [42]. Может сопровождаться сгибанием шеи, открытием рта, блефароспазмом, болевым синдромом, тахикардией [42], ларингоспазмом [43]. Частота выявления окулогирных кризов при приеме нейролептиков оценивается в 0,9–3,4 % [44]. В основном (68% случаев) лекарственно-индуцированные кризы вызваны применением антипсихотических препаратов, как типичных, так и атипичных [42]. Патогенез этого состояния при приеме нейролептиков связан с блокадой D₂-рецепторов в стриатуме, что приводит к преобладанию холинергической передачи над дофаминергической. Отсюда лечение включает отмену препарата или снижение его дозы, а также введение холиноблокаторов центрального действия (бензтропин 2 мг в/в или бипериден 5 мг в/м) или антигистаминных препаратов с холиноблокирующими эффектами (дифенгидрамин 50 мг в/в [45]). При отсутствии эффекта через 15–30 мин введение производят повторно. Для предотвращения рецидивов рекомендованы антихолинергические препараты внутрь в течение 4–7 дней, при их неэффективности возможно назначение бензодиазепинов (клоназепам 0,5–4 мг) внутрь [42].

2. Приступы зрительной гиперчувствительности. Антипсихотические препараты способны приводить к приступам зрительной гиперчувствительности (visual hypersensitivity attack, ВНА). Частота данного побочного эффекта при приеме нейролептиков оценивается в 3,25 % (11/338). ВНА

характеризуются увеличением яркости видимых изображений, чаще всего сопровождающимся чувством беспокойства, страха, одиночества, иногда (36,4 % случаев) — окулогирным кризом. Обычно приступы возникают в вечернее время и постепенно проходят, если пациент отдыхает или спит. Уменьшение дозы нейролептиков приводит к снижению частоты и продолжительности приступов [46].

3. Синдром сухого глаза. Атипичный нейролептик клозапин может вызывать синдром сухого глаза. Секретция слезной жидкости снижается вследствие М-холиноблокирующего эффекта препарата. Проспективное исследование, проведенное Е. Seylan и соавт. [47], показало, что прием клозапина приводит к статистически значимому снижению продукции слезы по тесту Ширмера (в группе клозапина (n = 30) — 3,33 ± 0,72 мм, в контрольной группе (n = 30) — 13,6 ± 1,59 мм; p < 0,001). Лечение — отмена нейролептика и применение слезозаместительной, слезосохраняющей, противовоспалительной и стимулирующей секрецию слезы терапии, возможно назначение циклоспорина в виде глазных капель [6, 48].

4. Транзиторная миопия. В литературе имеются описания единичных случаев миопии, возникающей в течение 3 дней — одного месяца после начала терапии арипипразолом. Изменение показателей рефракции составляло от –2,25 до –4,5 дптр по сравнению со значениями до начала приема препарата и после его отмены. Патогенез до конца не ясен, предполагается, что имеет место идиосинкратическая реакция, которая может сопровождаться отеком цилиарного тела, спазмом аккомодации, увеальным выпотом. Лечение — отмена арипипразола [49–53].

Побочные эффекты нейролептиков и способы их коррекции кратко перечислены в таблице.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Офтальмологические побочные эффекты нейролептиков обусловлены их способностью блокировать D₂-рецепторы, M₃-холинорецепторы, а также их фототоксичностью. В связи с риском развития осложнений, особенно со стороны сетчатки, пациентам, принимающим антипсихотические препараты, необходимы регулярные осмотры врачом-офтальмологом: в начальном периоде терапии, затем каждые полгода. Для каждого побочного эффекта нейролептиков существуют методы коррекции, среди которых универсальным является отмена препарата, снижение его дозы или замена на другой нейролептик, однако этот вопрос должен решаться совместно с врачом-психиатром. Таким образом, офтальмологический мониторинг необходим, так как ранняя диагностика и лечение патологических изменений глаз и своевременная коррекция антипсихотической терапии в подавляющем большинстве случаев предотвращают развитие тяжелых и необратимых нарушений зрения.

Литература/References

1. Park E.J., Amaty S., Kim M.S., et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Arch. Pharm. Res. 2013; 36 (6): 651–9. doi: 10.1007/s12272-013-0105-7
2. Tsygankov B.D., Agasarian E.G. An analysis of efficacy and safety of modern and classical antipsychotic drugs. Zh. Nevrol. Psihiatr. Im. S.S. Korsakova. 2006; 106 (9): 87–93.
3. Maher A.R., Maglione M., Bagley S., et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011; 306 (12): 1359–69. doi: 10.1001/jama.2011.1360
4. Howard P., Twycross R., Shuster J., Mihaljo M., Wilcock A. Antipsychotics. J. Pain Symptom Manage. 2011; 41 (5): 956–65. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.03.002
5. Kaar S.J., Natesan S., McCutcheon R., Howes O.D. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches

Таблица. Офтальмологические побочные эффекты нейролептиков и методы их лечения
Table. Ocular adverse effects of antipsychotics and their treatment

Препараты Drugs	Побочные эффекты Adverse effects	Лечение Treatment
Типичные и атипичные нейролептики Typical and atypical antipsychotics	Мидриаз Mydriasis [18, 19]	Не требуется Not indicated [19]
	Паралич аккомодации Cycloplegia [18, 19]	Не требуется или пилокарпин местно Not indicated or topical pilocarpine [19]
	Окулогирный криз Oculogyric crisis [42, 44]	Отмена препарата + бензтропин 2 мг внутривенно / бипериден 5 мг внутримышечно / дифенгидрамин 50 мг внутривенно Drug withdrawal + benzotropine 2 mg intravenously / biperiden 5 mg intramuscularly / diphenhydramine 50 mg intravenously [42, 45]
	Приступы зрительной гиперчувствительности Visual hypersensitivity attacks [46]	Снижение дозы препарата Reducing the dose of the drug [46]
Фенотиазины (редко — атипичные нейролептики [25]) Phenothiazines (rarely — atypical antipsychotics [25])	Катаракта Cataract [6]	По показаниям (в тексте) — удаление катаракты и имплантация интраокулярной линзы. Профилактика — солнцезащитные очки, замена препарата, использование минимально допустимых доз If indicated (see text) — cataract removal and intraocular lens implantation. Prophylaxis: sunglasses, drug replacement, using the lowest possible dose [6, 31]
Типичные нейролептики Typical antipsychotics		
Хлорпромазин Chlorpromazine	Пигментация век и конъюнктивы Palpebral and conjunctival pigmentation [8]	Солнцезащитные очки, замена препарата Sunglasses, drug replacement [7]
	Cornea verticillata Cornea verticillata [10]	Не требуется Not indicated [10]
	Отложения в глубокой части стромы и эндотелии роговицы Deposits in deep corneal stroma and endothelium [12, 13]	Не требуется; если имеется снижение остроты зрения — замена препарата Not indicated; drug replacement if visual acuity is decreased [12]
	Отек роговицы Corneal edema [14]	Замена препарата; местно — гиперосмотические мази, капли (5 % раствор NaCl), глюкокортикоиды; если нет эффекта в тяжелых случаях — хирургическое лечение Drug replacement; topical hyperosmotic ointments, eyedrops of 5 % NaCl water solution, glucocorticoids; surgical treatment if no effect in severe cases [6, 16]
	Пигментная ретинопатия Pigmentary retinopathy [33]	Отмена препарата Drug withdrawal [6]
Трифлуоперазин, перфеназин, флуфеназин Trifluoperazine, perphenazine, fluphenazine	Приступ закрытоугольной глаукомы Acute angle closure glaucoma [20]	1. Местно: тимолол 0,5 %, апраклонидин 1 %, латанопрост 0,005 %, дексаметазон 0,1 % + ацетазоламид 500 мг внутривенно или внутрь. По показаниям — парацетамол, антиэметики, маннитол 2. Периферическая лазерная иридотомия или экстракция хрусталика 1. Topical timolol 0.5 %, apraclonidine 1 %, latanoprost 0.005 %, dexamethasone 0.1 % + acetazolamide 500 mg intravenously or orally. Paracetamol, antiemetics, mannitol if indicated 2. Peripheral laser iridotomy or lens extraction [22, 23]
Флуфеназин Fluphenazine	Макулопатия Maculopathy [37, 38]	Отмена препарата Drug withdrawal [37, 38]
Тиоридазин Thioridazine	Пигментная ретинопатия Pigmentary retinopathy [19, 33, 34]	Отмена препарата Drug withdrawal [19, 34]
Атипичные нейролептики Atypical antipsychotics		
Клозапин Clozapine	Синдром сухого глаза Dry eye syndrome [47]	Отмена препарата, искусственные слезы, циклоспорин местно, пилокарпин местно или внутрь Drug withdrawal, artificial tears, topical cyclosporine, topical or oral pilocarpine [6, 48]
Рisperидон Risperidone	Кистозный макулярный отек Cystoid macular edema [39, 40]	Отмена препарата Drug withdrawal [39, 40]
Кветиапин Quetiapine	Центральная серозная хориоретинопатия Central serous chorioretinopathy [41]	Отмена препарата Drug withdrawal [41]
Арипипразол Aripiprazole	Экссудативная отслойка сетчатки Exudative retinal detachment [35]	Отмена препарата Drug withdrawal [35]
	Транзиторная миопия Transient myopia [49–53]	Отмена препарата Drug withdrawal [49–53]

- based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020; 172: 107704. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107704
6. *Richa S., Yazbek J.C.* Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs*. 2010; 24 (6): 501–26. doi: 10.2165/11533180-000000000-00000
 7. *Huff L.S., Prado R., Pederson J.F., Dunnick C.A., Lucas L.M.* Chlorpromazine-induced skin pigmentation with corneal and lens opacities. *Cutis*. 2014; 93 (5): 247–50.
 8. *Molina-Ruiz A.M., Pulpillo ., Molina-Ruiz R.M., Sagrario T., Requena L.* Chlorpromazine-induced severe skin pigmentation and corneal opacities in a patient with schizophrenia. *Int. J. Dermatol.* 2016; 55 (8): 909–1012. doi: 10.1111/ijd.13085
 9. *Kim S., Thomasy S.M., Ramsey D., et al.* Whorl pattern keratopathies in veterinary and human patients. *Vet. Ophthalmol.* 2018; 21 (6): 661–7. doi: 10.1111/vop.12552
 10. *Raizman M.B., Hamrah P., Holland E.J., et al.* Drug-induced corneal epithelial changes. *Surv. Ophthalmol.* 2017; 62 (3): 286–301. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.11.008
 11. *Hamaguchi R., Haginaka J., Tanimoto T., Kuroda Y.* Maintenance of luminal pH and protease activity in lysosomes/late endosomes by vacuolar ATPase in chlorpromazine-treated RAW264 cells accumulating phospholipids. *Cell. Biol. Toxicol.* 2014; 30 (1): 67–77. doi: 10.1007/s10565-014-9269-2
 12. *Gowda G.S., Hegde A., Shanbhag V., Narayanaswamy J.C., Jaisooriya T.S.* Kerato-lenticular ocular deposits and visual impairment with prolonged chlorpromazine use: A case series. *Asian J. Psychiatr.* 2017; 25: 188–90. doi: 10.1016/j.ajp.2016.11.002
 13. *Koh V., Khor W.B., Lim L.* Chlorpromazine-induced corneal toxicity. *Arch. Ophthalmol.* 2012; 130 (11): 1409. doi: 10.1001/archophthol.2012.475
 14. *Gokulgandhi M.R., Vadlapudi A.D., Mitra A.K.* Ocular toxicity from systemically administered xenobiotics. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2012; 8 (10): 1277–91. doi: 10.1517/17425255.2012.708337
 15. *Sie N.M., Yam G.H., Soh Y.Q., et al.* Regenerative capacity of the corneal transition zone for endothelial cell therapy. *Stem Cell Res. Ther.* 2020; 11 (1): 523. doi: 10.1186/s13287-020-02046-2
 16. *Farid M., Rhee M.K., Akpek E.K., et al.* Corneal edema and opacification preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2019; 126 (1): 216–85. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.022
 17. *Siafis S., Tzachanis D., Samara M., Papazisis G.* Antipsychotic drugs: from receptor-binding profiles to metabolic side effects. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16 (8): 1210–23. doi: 10.2174/1570159X15666170630163616
 18. *Razeghinejad M.R., Pro M.J., Katz L.J.* Non-steroidal drug-induced glaucoma. *Eye (Lond)*. 2011; 25 (8): 971–80. doi: 10.1038/eye.2011.128
 19. *Oshika T.* Ocular adverse effects of neuropsychiatric agents. Incidence and management. *Drug Saf.* 1995; 12 (4): 256–63. doi: 10.2165/00002018-199512040-00005
 20. *Ah-Kee E.Y., Egong E., Shafi A., Lim L.T., Yim J.L.* A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists. *Qatar Med. J.* 2015; 6: 1–8. doi: 10.5339/qmj.2015.6
 21. *Yang M.C., Lin K.Y.* Drug-induced acute angle-closure glaucoma: a review. *J. Curr. Glaucoma Pract.* 2019; 13 (3): 104–9. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1261
 22. *Flores-Sanchez B.C., Tatham A.J.* Acute angle closure glaucoma. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2019; 80 (12): C174–9. doi: 10.12968/hmed.2019.80.12.C174
 23. *Chan P.P., Pang J.C., Tham C.C.* Acute primary angle closure-treatment strategies, evidences and economical considerations. *Eye (Lond)*. 2019; 33 (1): 110–9. doi: 10.1038/s41433-018-0278-x
 24. *Husain R., Gazzard G., Aung T., et al.* Initial management of acute primary angle closure: a randomized trial comparing phacoemulsification with laser peripheral iridotomy. *Ophthalmology*. 2012; 119 (11): 2274–81. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.015
 25. *Alam M.S., Praveen Kumar K.V.* Clozapine-induced cataract in a young female. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2016; 7 (4): 184–6. doi: 10.4103/0976-500X.195904
 26. *Prokofyeva E., Wegener A., Zrenner E.* Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (5): 395–405. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02444.x
 27. *Ooi I.L.E., Umi Kalthum M.N., Suzaily W., Aida Zairani M.Z., Yong T.K.* Ocular manifestation of chlorpromazine toxicity- a case report. *J. Ophthalmic Pathol.* 2014; 3 (2): 1–2. doi: 10.4172/2324-8599.1000133
 28. *Tsygankov B.D., Agasaryan E.G., Zykova A.S.* Antipsychotic drugs and their influence on the carbohydrate metabolism in patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Zh. Nevrol. Psihiatr. im. S.S. Korsakova*. 2014; 5: 86–91.
 29. *Lim C.Z., Sonny Teo K.S., Tai E.* Olanzapine-induced cataract in a teenage girl. *Cureus*. 2018; 10 (4): e2553. doi: 10.7759/cureus.2553
 30. *Chou P.H., Chu C.S., Lin C.H., et al.* Use of atypical antipsychotics and risks of cataract development in patients with schizophrenia: A population-based, nested case-control study. *Schizophr. Res.* 2016; 174 (1–3): 137–43. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.027
 31. *Olson R.J., Braga-Mele R., Chen S.H., et al.* Cataract in the adult eye preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2017; 124 (2): 1–119. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.09.027
 32. *Chu C.S., Chou P.H., Chen Y.H., et al.* Association between antipsychotic drug use and cataracts in patients with bipolar disorder: A population-based, nested case-control study. *J. Affect. Disord.* 2017; 209: 86–92. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.019
 33. *Corradetti G., Violanti S., Au A., Sarraf D.* Wide field retinal imaging and the detection of drug associated retinal toxicity. *Int. J. Retina Vitreous*. 2019; 5 (Suppl 1): 26. doi: 10.1186/s40942-019-0172-0
 34. *Scholz R.T.S., Sunness J.S.* Dark adaptation abnormalities and recovery in acute thioridazine toxicity. *Retin. Cases Brief Rep.* 2014; 8 (1): 45–9. doi: 10.1097/ICB.0000000000000000
 35. *Faure C., Audo I., Zeitz C., Letessier J.B., Robert M.P.* Aripiprazole-induced chorioretinopathy: multimodal imaging and electrophysiological features. *Doc. Ophthalmol.* 2015; 131 (1): 35–41. doi: 10.1007/s10633-015-9494-x
 36. *Sönmez I., Aykan U.* Psychotropic Drugs and Ocular Side Effects. *Türk. Oftalmoloji Dergisi*. 2013; 43: 270–7. doi: 10.4274/tjo.43.67944
 37. *Power W.J., Travers S.P., Mooney D.J.* Welding arc maculopathy and fluphenazine. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75 (7): 433–5. doi: 10.1136/bjo.75.7.433
 38. *Lee M.S., Fern A.I.* Fluphenazine and its toxic maculopathy. *Ophthalmic Res.* 2004; 36 (4): 237–9. doi: 10.1159/000078784
 39. *Manousaridis K., Gupta R.* Risperidone-related bilateral cystoid macular oedema. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251 (3): 1037–8. doi: 10.1007/s00417-012-2071-z
 40. *Kozlova A., McCanna C.D., Gelman R.* Risperidone-related bilateral cystoid macular edema: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2019; 13 (1): 59. doi: 10.1186/s13256-019-1978-y
 41. *Jain M.* Quetiapine associated central serous chorioretinopathy: implicit role of serotonin and dopamine pathways. *Indian J. Ophthalmol.* 2019; 67 (2): 292–4. doi: 10.4103/ijo.IJO_929_18
 42. *Barow E., Schneider S.A., Bhatia K.P., Ganos C.* Oculogyric crises: etiology, pathophysiology and therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017; 36: 3–9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.11.012
 43. *Caffrey D., Sowden G.L.* A missed case of lurasidone induced laryngospasm: A case study and overview of extrapyramidal symptom identification and treatment. *Int. J. Psychiatry Med.* 2021; 56 (2): 73–82. doi: 10.1177/0091217420943786
 44. *Mahal P., Suthar N., Nebhinani N.* Spotlight on oculogyric crisis: A review. *Indian J. Psychol. Med.* 2021; 43 (1): 5–9. doi: 10.1177/0253717620942096
 45. *Tahir H., Daruwalla V.* Phencyclidine induced oculogyric crisis responding well to conventional treatment. *Case Rep. Emerg. Med.* 2015; 8: 1–3. doi: 10.1155/2015/506301
 46. *Uchida H., Suzuki T., Yamazawa R., et al.* Reducing the dose of antipsychotic agents ameliorates visual hypersensitivity attack: an ideal treatment option in terms of the adverse effect. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26 (1): 50–5. doi: 10.1097/01.jcp.0000195384.04008.25
 47. *Ceylan E., Ozer M.D., Yilmaz Y.C., et al.* The ocular surface side effects of an anti-psychotic drug, clozapine. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2016; 35 (1): 62–6. doi: 10.3109/15569527.2015.1018387
 48. *de Oliveira R.C., Wilson S.E.* Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clin. Ophthalmol.* 2019; 13: 1115–22. doi: 10.2147/OPTH.S184412
 49. *Cumurcu T., Cumurcu B.E., Yesil B., Gunduz A.* Aripiprazole-induced transient myopia. *North Clin. Istanbul*. 2019; 7 (5): 516–8. doi: 10.14744/nci.2019.65625
 50. *Praveen Kumar K.V., Chiranjeevi P., Alam M.S.* Aripiprazole-induced transient myopia: A rare entity. *Indian J. Ophthalmol.* 2018; 66 (1): 130–1. doi: 10.4103/ijo.IJO_907_16
 51. *Karadağ H., Acar M., Özdel K.* Aripiprazole induced acute transient bilateral myopia: a case report. *Balkan Med. J.* 2015; 32 (2): 230–2. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15292
 52. *Nair A.G., Nair A.G., George R.J., Biswas J., Gandhi R.A.* Aripiprazole induced transient myopia: a case report and review of literature. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2012; 31 (1): 74–6. doi: 10.3109/15569527.2011.603106
 53. *Selvi Y., Atli A., Aydin A., Yener H.I.* Aripiprazole-related acute transient myopia and diplopia: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31 (2): 249–50. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182103493

Вклад авторов в работу: все авторы внесли равный вклад в работу над статьей. А.А. Панов — дизайн обзора, сбор и анализ литературы, написание статьи; А.А. Петухова — сбор и анализ литературы; Я.В. Малыгин — разработка концепции, редактирование статьи, финальная подготовка статьи к публикации; Б.Д. Цыганков — разработка концепции, редактирование статьи; М.А. Казанфарова — финальная подготовка статьи к публикации.

Author's contribution: all authors contributed equally to this article. A.A. Panov — design of the review, literature data collection and analysis, writing of the article; A.A. Petukhova — literature data collection and analysis; Y.V. Malygin — conceptualizing, editing of the article, final preparation of the article for publication; B.D. Tsygankov — conceptualizing, editing the article; M.A. Kazanfarova — final preparation of the article for publication.

Поступила: 29.01.2021. Переработана: 21.02.2021. Принята к печати: 22.02.2021
Originally received: 29.01.2021. Final revision: 21.02.2021. Accepted: 22.02.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия

Андрей Алексеевич Панов — студент факультета фундаментальной медицины, ORCID iD 0000-0002-2547-5913

Алена Алексеевна Петухова — студентка факультета фундаментальной медицины, ORCID iD 0000-0002-6829-0855

¹ *ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия*

² *ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия*

Ярослав Владимирович Малыгин — д-р мед. наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии факультета дополнительного профессионального образования¹, старший преподаватель кафедры гуманитарных наук международного факультета², ORCID 0000-0003-4633-6872

Борис Дмитриевич Цыганков — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии факультета дополнительного профессионального образования¹, ORCID 0000-0003-0180-1267

ИЦ «Сколково», Большой бульвар, д. 46/1, Москва, 143026, Россия

Марина Ажифендиевна Казанфарова — канд. мед. наук, начальник отдела развития образовательных проектов Международного медицинского кластера, ORCID iD 0000-0001-7401-9538

Для контактов: Ярослав Владимирович Малыгин,
malygin-y@yandex.ru

Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Andrey A. Panov — student of the faculty of fundamental medicine, ORCID iD 0000-0002-2547-5913

Alena A. Petukhova — student of the faculty of fundamental medicine, ORCID iD 0000-0002-6829-0855

¹ *A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia*

² *Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia*

Yaroslav V. Malygin — Dr. of Med. Sci., professor of department of psychiatry, addictology and psychotherapy, faculty of additional professional education¹, senior lecturer of department of humanities, international faculty², ORCID 0000-0003-4633-6872

Boris D. Tsygankov — Dr. of Med. Sci., professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, head of department of psychiatry, addictology and psychotherapy, faculty of additional professional education¹, ORCID 0000-0003-0180-1267

Skolkovo Innovation Center, 46/1, Bolshoy boulevard, Moscow, 143026, Russia

Marina A. Kazanfarova — Cand. of Med. Sci., head of the division of the development of educational projects of the international medical cluster, ORCID iD 0000-0001-7401-9538

Contact information: Yaroslav V. Malygin,
malygin-y@yandex.ru