Побочное действие психотропных препаратов на орган зрения

А.А. Петухова¹, А.А. Панов¹, Я.В. Малыгин², М.А. Казанфарова³

¹МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

³ИЦ «Сколково», Московская обл., Россия

РЕЗЮМЕ

Любые психотропные препараты в той или иной мере вызывают офтальмологические осложнения. Некоторые из них относительно безобидные: пигментация век, конъюнктивы, роговицы, миозия, нистагм, синдром «сухого глаза». Эти побочные эффекты могут самостоятельно пройти после отмены препарата, замены на другой препарат либо с помощью назначения дополнительной терапии. Однако при приеме типичных, атипичных нейролептиков, солей лития, некоторых противосудорожных (например, топирамата) препаратов имеется высокая вероятность снижения остроты зрения, а в некоторых случаях прием этих лекарственных средств может привести к развитию слепоты. Особая настороженность должна быть у специалистов при назначении психотропных препаратов лицам с повышенным риском развития приступа закрытоугольной глаукомы. К таким лекарственным средствам относятся трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Не стоит забывать о взаимосвязи фенотиазинов и противосудорожных препаратов с ретинопатией, хлорпромазина — с катарактой, противосудорожных препаратов — с нарушением цветового восприятия и снижением контрастной чувствительности. Необходим учет врачами-психиатрами и офтальмологами возможности возникновения побочных эффектов в отношении органа зрения у пациентов, принимающих психотропные препараты, а также знание алгоритма действий в случае их возникновения. Число современных публикаций по данному узкому вопросу ограничено, что обуславливает упоминание в отдельных случаях работ старше 10 лет.

Ключевые слова: глаз, орган зрения, побочные эффекты, психотропные препараты, нейролептики, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, глаукома, ретинопатия, катаракта.

Для цитирования: Петухова А.А., Панов А.А., Малыгин Я.В., Казанфарова М.А. Побочное действие психотропных препаратов на орган зрения. Клиническая офтальмология. 2021;21(1):29–33. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-1-29-33.

Side effects of psychotropic drugs on eye

A.A. Petukhova¹, A.A. Panov¹, Ya.V. Malygin², M.A. Kazanfarova³

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

²A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³Skolkovo Innovation Center, Moscow Region, Russian Federation

ABSTRACT

Any antipsychotics provoke more or less ocular complications. Some of them are relatively harmless (i.e., dark eyelids, conjunctival and corneal pigmentation, mydriasis, nystagmus, dry eye etc.). These adverse effects are resolved spontaneously after treatment discontinuation, drug switching, or prescribing additional therapy. However, the intake of both typical and atypical neuroleptics, lithium salts, some anticonvulsants (e.g., topiramate) is associated with high risks of vision loss. Moreover, in some patients these medications may result in blindness. The use of psychotropic drugs (e.g., tricyclic antidepressants or serotonin reuptake inhibitors) in patients with higher risk of acute angle closure is of particular concern. The association between phenothiazines and anticonvulsants and retinopathy, chlorpromazine and cataract, anticonvulsants and poor color vision and reduced contrast sensitivity is also important. Psychiatrists and ophthalmologists should consider potential ocular side effects in patients receiving psychotropic drugs. Knowing management algorithm for these conditions is also important. The number of recent publications on this issue is limited. Therefore, articles older than 10 years are sometimes used.

Keywords: eye, visual organ, adverse effects, psychotropic drugs, neuroleptics, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, glaucoma, retinopathy, cataract.

For citation: Petukhova A.A., Panov A.A., Malygin Ya.V., Kazanfarova M.A. Side effects of psychotropic drugs on eye. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(1):29–33. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-1-29-33.

ВВЕДЕНИЕ

Психотропные препараты могут оказывать нежелательное действие на глаза. Из всех органов они наиболее подвержены токсическому воздействию лекарственных средств (ЛС), уступая первое место лишь печени [1]. Многие факторы делают орган зрения чувствительным к данной группе препаратов. Во-первых, зрительный аппарат состоит из тканей разного происхождения [2]. Во-вторых, глаз имеет относительно небольшую массу и при этом характеризуется богатым кровоснабжением. В-третьих,

для таких тканей, как сетчатка и зрительный нерв, характерна очень высокая скорость метаболизма [3].

Проблема выявления нежелательного воздействия психотропных препаратов на глаз заключается в том, что значительная часть пациентов, принимающих эти ЛС в течение длительного времени, часто не сообщают о том, какие осложнения возникают у них со стороны органа зрения. Более того, исследования в этом направлении относительно немногочисленны или плохо структурированы, причинно-следственная связь редко обнаруживается. Кроме того, психиатры, как пра-

вило, при назначении ЛС не обращают внимание на их возможное побочное действие на зрительный аппарат [4].

В связи с этим актуальным является повышение осведомленности психиатров и офтальмологов о побочных эффектах психотропных препаратов в отношении органа зрения. Цель данной работы — обзор литературы, посвященной офтальмологическим осложнениям, возникающим при применении в психиатрической практике типичных и атипичных нейролептиков, бензодиазепинов, солей лития, трициклических антидепрессантов (ТЦА), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также ряда противоэпилептических препаратов, используемых для лечения аффективных расстройств.

Типичные нейролептики

Среди всех типичных нейролептиков самыми исследованными с точки зрения офтальмологических осложнений считаются фенотиазины: хлорпромазин и тиоридазин [5].

Наиболее частыми побочными эффектами хлорпромазина в отношении органа зрения являются эпителиальная кератопатия, [6] пигментация век, межпальпебральной конъюнктивы [7] и задних отделов стромы роговицы, [8] катаракта [7], ретинопатия [6], снижение способности к аккомодации [5]. Частота встречаемости данных побочных эффектов отображена в исследовании М.А. Petrochelos и D. Tricoulis, в котором среди 60 пациентов, получавших высокие дозы хлорпромазина (более 300 мг/сут в течение более 3 лет), помутнения роговицы и хрусталика были выявлены у 35% пациентов, признаки пигментной ретинопатии — у 10%, пигментации конъюнктивы — у 5%. Примечательно, что подобные изменения не были обнаружены в группе, получавшей низкие дозы хлорпромазина (менее 300 мг/сут), так же как и в контрольной группе [9].

В отношении эпителиальной кератопатии имеются данные, что изменения в роговице — появление характерного узора в виде закрученных линий или тонких полос в эпителии [4] — являются дозозависимыми. Обычно они отмечаются при приеме хлорпромазина в дозе более 300 мг/сут в течение 2-летнего периода, но могут возникать у пациентов, получающих более высокие дозы (более 2 г/сут) в течение всего нескольких месяцев. Стоит отметить, что эти изменения не приводят к инвалидизации больного, т. к. не способствуют снижению зрения и, кроме того, имеют тенденцию к полному или частичному исчезновению после отмены препарата [6].

Более редким и серьезным осложнением терапии хлорпромазином (имеется описание отдельных клинических случаев) является вторичный отек роговицы [7]. В его основе лежит фототоксический лизис эндотелиальных клеток роговицы. В этом случае зрение восстановить невозможно, следовательно, необходимо вовремя отменять прием препарата [1].

Тиоридазин при использовании в высоких дозах и в течение продолжительного времени часто вызывает помутнение хрусталика [4] и ретинопатию [10]. Особыми опасными концентрациями тиоридазина, действующими на сетчатку, принято считать 800 мг/сут и более. При приеме тиоридазина, как и других фенотиазинов, возможно снижение способности к аккомодации [5].

Атипичные нейролептики

Среди всех атипичных нейролептиков наиболее изучены офтальмологические побочные эффекты клозапина. Клозапин обычно используется в качестве альтернативы тради-

ционным фенотиазинам из-за сниженного риска экстрапирамидных побочных эффектов [8]. Е. Ceylan et al. показали, что прием клозапина приводит к развитию синдрома «сухого глаза» (ССГ) и снижению толщины роговицы. В этом проспективном исследовании приняли участие 60 человек: 30 пациентов с диагнозом «шизофрения» принимали клозапин на протяжении 2–4 лет (группа 1), остальные 30 человек составили контрольную группу (группа 2). В группе клозапина отмечалось статистически значимое снижение слезопroduкции (при проведении теста Ширмера длина смоченного слезой участка в группе 1 составила $3,33 \pm 0,72$ мм, в группе 2 — $13,6 \pm 1,59$ мм) и уменьшение центральной толщины роговицы ($495\text{--}554$ мкм и $520\text{--}580$ мкм в группах 1 и 2 соответственно), верхушки роговицы ($497\text{--}556$ мкм и $521\text{--}581$ мкм в группах 1 и 2 соответственно), роговицы в самом тонком месте ($492\text{--}551$ мкм и $518\text{--}578$ мкм в группах 1 и 2 соответственно) [11]. В основе данного побочного эффекта лежит антихолинергическое действие клозапина (действие на М- (включая M_3 -), N-рецепторы). Это способствует снижению секреторной активности бокаловидных клеток и нарушению формирования водно-муцинового слоя слезной пленки [8], что приводит к развитию ССГ [11]. В запущенных случаях ССГ наблюдается снижение остроты зрения. С целью предотвращения развития данных зрительных нарушений эффективно назначение циклоспорина [12].

При приеме клозапина также отмечают пигментацию структур глаза: кожи век, конъюнктивы, роговицы, сетчатки, однако этот побочный эффект встречается реже, чем при приеме типичных нейролептиков [8].

Проспективное исследование с участием 452 пациентов, длившееся в течение 6 лет, также выявило, что при приеме атипичных нейролептиков (рисперидона, оланзапина, зипрасидона, кветиапина, клозапина, арипипразола) в 1,8% случаев (у 8 пациентов) развивался окулогирный криз — дистония глазодвигательных мышц, характеризующаяся фиксацией взгляда вверх в течение нескольких минут или часов [13]. Этиология этого состояния сложна и, вероятно, заключается в блокаде дофаминовых рецепторов [14].

Атипичные нейролептики могут вызывать метаболический синдром, что потенциально может приводить к раннему образованию диабетической катаракты [4]. Однако ретроспективное исследование, проведенное на 4366 пациентах, не выявило взаимосвязи между приемом атипичных нейролептиков и повышенным риском развития катаракты [15].

Бензодиазепиновые транквилизаторы

При приеме диазепама имеется риск развития аллергического конъюнктивита [4]. В основе патогенеза данной реакции лежит образование метаболита десметилдиазепама, выступающего в роли антигена и способствующего развитию иммунной реакции 1 типа. Как правило, аллергический конъюнктивит возникает в течение 30 мин после приема препарата, максимальная реакция наступает в течение 4 ч и проходит через 1–2 дня. Симптомы включают снижение зрения, светобоязнь, жжение, слезотечение и ощущение инородного тела [16]. При возникновении аллергической реакции предпочтителен переход на другой бензодиазепин [5].

Анксиолитики могут вызывать дозозависимые двигательные нарушения глаз; приема данных препаратов следует по возможности избегать во время вождения автомобиля [17], особенно в сочетании с алкоголем или другими антидепрессантами [4]. По данным U. Ettinger et al., лоразе-

пам приводит к снижению амплитуды саккад и их пиковой скорости, при этом он увеличивает длительность саккад и значимо не влияет на их среднюю скорость [18].

Теоретически прием бензодиазепиновых транквилизаторов может спровоцировать развитие приступа закрытоугольной глаукомы (ЗУГ), т. к. они обладают легкими антихолинергическими свойствами. Тем не менее в более ранних обзорах данная группа препаратов не была включена в список ЛС, приводящих к развитию приступа ЗУГ [19]. Таким образом, у пациентов, у которых нет предрасположенности (нет ЗУГ в анамнезе и узкого угла передней камеры глаза), риск развития приступа ЗУГ минимален [4].

Соли лития

Механизм действия на глаз лития связан с его способностью изменять транспорт натрия по нерву, действовать на внутриклеточную передачу сигналов, стабилизировать мембраны нервных клеток [8]. Одним из побочных эффектов лития является раздражение конъюнктивы, которое может наблюдаться в течение первых нескольких недель терапии. В одном исследовании было обнаружено, что при приеме препаратов лития 23,8% (5 из 21) пациентов предъявляли жалобы на жжение, зуд и слезотечение [20].

Причиной может быть повышенная концентрация натрия в слезе из-за воздействия лития на котранспортные белки хлорида натрия, что приводит к повышению осмолярности слезной жидкости, которая может уменьшиться при длительном применении, поскольку устанавливается новое равновесие. Это объясняет, почему токсичность проявляется только в начале курса приема препарата [4]. P. Dibajnia et al. сообщили о значительном сокращении времени разрыва слезной пленки у пациентов, принимающих литий. Больные предъявляли жалобу на сухость глаз [21].

Другим офтальмологическим осложнением терапии солями лития является экзофтальм, который был выявлен в ходе одного из клинических испытаний. Развитие экзофтальма отмечалось у 9 из 100 пациентов (минимальная продолжительность терапии препаратами лития составляла 4 мес., максимальная — 30 мес.) [20].

В отдельных случаях прием солей лития может привести к возникновению нистагма, даже если они назначаются в терапевтической дозировке [22]. Лечение включает в себя уменьшение дозы или полное прекращение приема препарата, однако в редких случаях нистагм может сохраниться даже после отмены ЛС [23].

Одним из осложнений терапии солями лития является идиопатическая внутричерепная гипертензия, вследствие которой развивается отек диска зрительного нерва. Больные предъявляли жалобы на снижение остроты зрения. Патогенез повышенного внутричерепного давления предполагает: 1) ингибирование Na^+/K^+ насоса в сочетании с повышением внутриклеточной концентрации Na^+ , приводящим к внутриклеточному отеку; 2) повышение уровня антидиуретического гормона, приводящего к задержке натрия; 3) литий-индуцированный гипотиреоз; 4) увеличение поглощения глюкозы центральной нервной системой (вторично по отношению к приему данного препарата) [20].

Трициклические антидепрессанты

Большинство побочных эффектов ТЦА со стороны органа зрения проявляется в индукционной фазе лече-

ния [26]. Частыми осложнениями, связанными с антихолинергическим действием ТЦА, являются мидриаз, циклоплегия [2], снижение слезоотделения [1].

Со временем эти осложнения могут самостоятельно пройти. В противном случае можно назначить 0,5% раствор пилокарпина. Ношение затемненных очков или фотохромных линз также поможет облегчить состояние пациента [25].

ТЦА могут привести к приступу ЗУГ у людей, имеющих предрасположенность [8], что также связано с антихолинергическим действием этих препаратов и с последующим мидриазом [24] и циклопегией [25]. Поэтому ТЦА следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим факторы риска ЗУГ: монголоидная раса, узкий угол передней камеры, малая глубина передней камеры, наофтальм, предшествующее закрытие угла другого глаза, пожилой возраст, семейный анамнез, женский пол [8]. R.F. Lowe сообщает, что при обследовании 106 пациентов с приступом острой ЗУГ только 4 из них принимали амитриптилин — ТЦА с наибольшей антихолинергической активностью, причем у них глаукома ранее диагностирована не была [26].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Проблема, с которой сталкиваются при анализе литературы на предмет конкретных видов побочного воздействия на орган зрения психотропных препаратов (например, мидриаз, повышение уровня ВГД, глаукома), включая СИОЗС, заключается в том, что в исследованиях упоминаются только расплывчатые определения, такие как «нарушения зрения» или «визуальные симптомы» [4]. СИОЗС, как правило, предпочтительнее препаратов старшего поколения из-за аналогичной эффективности и меньшей склонности вызывать побочные эффекты. Однако растет осведомленность о потенциальном нежелательном воздействии данной группы препаратов на орган зрения [27].

В исследование U.G. Gamze были включены 166 человек (325 глаз), в т. ч. 128 женщин, 38 мужчин в возрасте от 18 до 50 лет, получавших СИОЗС (подгруппа 1 — менее полугод, подгруппа 2 — более полугод), и 55 человек (107 глаз) контрольной группы. Диаметр зрачка был значительно больше у пациентов обеих подгрупп, получавших СИОЗС, чем в контрольной группе ($3,53 \pm 0,71$ мм и $3,48 \pm 0,60$ мм против $3,11 \pm 0,72$ мм, $p < 0,05$), однако зависимость от продолжительности лечения не найдена. Механизмами развития мидриаза при приеме СИОЗС являются легкий М-холиноблокирующий эффект этих препаратов, а также стимуляция рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}, расположенных в сфинктере радужки [28]. Расширение зрачка само по себе не вызывает зрительного дискомфорта и проходит самостоятельно после прекращения терапии [4].

Однако мидриаз, вызванный приемом СИОЗС, может приводить к угрожающему для зрения осложнению — приступу ЗУГ у лиц, имеющих предрасположенность к закрытию угла передней камеры. Так, у лиц монголоидной расы риск развития острого приступа ЗУГ при приеме СИОЗС увеличивается в 5,8 раза [29]. Интересно, что у лиц с открытым углом передней камеры глаза прием СИОЗС приводит к снижению уровня ВГД [30].

Таким образом, лицам, принимающим СИОЗС и имеющим факторы риска ЗУГ, рекомендуется офтальмологическое обследование [25].

В некоторых случаях прием СИОЗС приводит к развитию окулогирного криза [4].

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ

Топирамат, изначально разработанный в качестве противоэпилептического средства, обладает рядом свойств, которые делают его применимым в психиатрии [31]. Механизмы действия этого препарата включают: 1) блокирование натриевых каналов; 2) ингибирование высвобождения глутамата; 3) усиление активности ГАМК [31]; 4) слабое ингибирование фермента карбоангидразы [32].

При использовании топирамата для терапии психических заболеваний офтальмологические побочные эффекты возникают редко. Например, в 12-месячном исследовании L. Lykouras и J. Hatzimanolis, в котором участвовали 56 пациентов, была зафиксирована всего одна жалоба на нечеткость зрения [33].

В клинических испытаниях, где топирамат применялся в высоких дозах, диплопия и нистагм наблюдались в 14–15% случаев; дважды была зафиксирована дозозависимая палинопия, которая возникла через 2,5 года и 1 мес. после введения 200 мг/сут и 75 мг/сут препарата соответственно. После прекращения приема топирамата палинопия полностью исчезала [31]. В редких случаях при приеме топирамата возникает окулогирный криз [4].

Более редким осложнением терапии топираматом является отек хрусталика и цилиарного тела [31] вследствие аллергической реакции, которая обусловлена, вероятнее всего, простагландинами [34]. Это приводит к смещению хрусталика кпереди и закрытию передней камеры, из-за чего развивается приступ ЗУГ и миопия. Кроме того, имеется предположение, что механизмом закрытия угла передней камеры является супрахориоидальный выпот [31].

В работе F.W. Fraunfelder et al. было выявлено, что диапазон возраста, в котором отмечалось возникновение приступа ЗУГ при приеме топирамата, составлял 3–70 лет (в среднем 34 года). Симптомы возникали в среднем в течение 7 дней после начала лечения (диапазон — 1–49 дней). В 85% случаев побочные эффекты проявлялись в течение первых 2 нед. введения топирамата, в ряде случаев ВГД превышало 70 мм рт. ст. В 7 случаях после исчезновения симптомов развилась необратимая потеря зрения [35].

Примечательно, что периферическая иридотомия и миотики в таких ситуациях бесполезны, т. к. глаукома, вызванная топираматом, не связана с расслаблением сфинктера радужки. Следовательно, необходима отмена препарата [36]. Острота зрения, ВГД, анатомия передней камеры и увеального тракта обычно нормализуются в течение нескольких часов или дней после отмены топирамата [31].

Карbamазепин является противоэпилептическим препаратом [37], который используется для лечения аффективных расстройств [1]. В единичных случаях карbamазепин приводит к развитию ретинопатии, однако после отмены препарата симптомы и объективные показатели состояния сетчатки улучшаются [4].

При приеме карbamазепина иногда отмечается ухудшение восприятия цветов [46] и снижение контрастной чувствительности [4]. В работе A. Verrotti et al. нарушения цветовосприятия по тесту Фарнsworthа — Манселла выявлялись у 14 пациентов (48,28%), принимавших карbamазепин. У этих пациентов максимальное отклонение было в восприятии сине-зеленой части спектра. У 11 пациентов (37,93%) основная

ось смешения цветов была в сине-желтой цветовой гамме. В конце периода наблюдения в обеих группах пациентов было обнаружено достоверно ($p < 0,001$) большее количество ошибок по сравнению с контрольными и исходными значениями [38].

Карbamазепин, как и атипичные нейролептики, может вызвать окулогирный криз. Лечение глазной дистонии включает антихолинергические средства и антигистаминные препараты (например, дифенгидрамин) [8].

Вальпроевая кислота широко используется как противоэпилептический препарат и стабилизатор настроения [39]. В исследовании A. Verrotti et al. нарушения цветовосприятия были выявлены у 13 пациентов (81,25%), принимавших вальпроевую кислоту: у 7 (43,75%) наблюдались отклонения преимущественно в восприятии сине-зеленой части спектра, у 6 (37,5%) — сине-желтой части [38]. В другой работе A. Verrotti et al. было показано, что после 1 года терапии данным препаратом сумеречное зрение, по данным никтометрии, сохраняется в пределах нормы [40].

В целом вальпроевая кислота не вызывает каких-либо значимых или необратимых нарушений зрения [41]. Таким образом, проведение офтальмологического обследования на регулярной основе у пациентов, принимающих этот препарат и карbamазепин, необязательно [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, широко применяемые в психиатрической практике ЛС чаще приводят к побочным эффектам, не представляющим серьезной опасности для зрения: мидриазу, пигментным изменениям век, конъюнктивы, роговицы, ССГ, нистагму, нарушению цветовосприятия (характерно для карbamазепина и вальпроевой кислоты). Однако возможны более тяжелые осложнения. Так, типичные нейролептики (хлорпромазин) могут привести к развитию катаракты, ретинопатии, отеку роговицы; препараты лития — к экзофтальму, отеку диска зрительного нерва; антидепрессанты (ТЦА и СИОЗС) — к приступу ЗУГ у людей, имеющих предрасположенность; бензодиазепины и топирамат — к глазодвигательным нарушениям. В редких случаях при приеме атипичных нейролептиков, СИОЗС, топирамата и карbamазепина возможно развитие окулогирных кризов. Также не исключены аллергические реакции на препараты. Учитывая тяжесть побочных эффектов со стороны глаз и риск их развития при лечении отдельными ЛС, целесообразно проводить офтальмологический мониторинг всем пациентам, принимающим типичные нейролептики (хлорпромазин), а также лицам, имеющим факторы риска ЗУГ и находящимся на терапии антидепрессантами (ТЦА и СИОЗС). Ранняя профилактика позволит предотвратить развитие тяжелых зрительных нарушений, поэтому знания о побочных явлениях вышеперечисленных препаратов необходимы как офтальмологам, так и психиатрам.

Литература/References

1. Chen C.H., Lin S.K. Carbamazepine treatment of bipolar disorder: a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes. BMC Psychiatry. 2012;12:47. DOI: 10.1186/1471-244X-12-47.
2. Pradeep T., Mehra D., Le P.H. Histology, Eye. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544343> (access date: 06.01.2021).
3. Wong-Riley M.T. Energy metabolism of the visual system. Eye Brain. 2010;2:99–116. DOI: 10.2147/EB.S9078.
4. Richa S., Yazbek J.C. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. CNS Drugs. 2010;24(6):501–526. DOI: 10.2165/11533180-000000000-00000.
5. Sönmez I., Aykan U. Psychotropic Drugs and Ocular Side Effects. Turk Oftalmoloji Dergisi. 2013;43:270–277. DOI: 10.4274/tjo.43.67944.
6. 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.

7. Gokulgandhi M.R., Vadlapudi A.D., Mitra A.K. Ocular toxicity from systemically administered xenobiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(10):1277–1291. DOI: 10.1517/17425255.2012.708337.
8. Minchas B. The Mind's Eye: Ocular Complications of Psychotropic Medications. (Electronic resource.) URL: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/the-minds-eye-ocular-complications-of-psychotropic-medications> (access date: 09.01.2021).
9. Petrohelos M.A., Tricoulis D. Ocular complications of chlorpromazine therapy. *Ophthalmologica.* 1969;159(1):31–38. DOI: 10.1159/000305885.
10. Adams S.A., Nasrallah H.A. Multiple retinal anomalies in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;195:3–12. DOI: 10.1016/j.schres.2017.07.018.
11. Ceylan E., Ozer M.D., Yilmaz Y.C. et al. The ocular surface side effects of an anti-psychotic drug, clozapine. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;35(1):62–66. DOI: 10.3109/15569527.2015.1018387.
12. Periman L.M., Mah F.S., Karpecki P.M. A Review of the Mechanism of Action of Cyclosporine A: The Role of Cyclosporine A in Dry Eye Disease and Recent Formulation Developments. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:4187–4200. DOI: 10.2147/OPTH.S279051.
13. Gardner D.M., Abidi S., Ursuliak Z. et al. Incidence of Oculogyric Crisis and Long-Term Outcomes With Second-Generation Antipsychotics in a First-Episode Psychosis Program. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(6):715–718. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000411.
14. Wilson A., Filatov A., Azhar M. et al. Ziprasidone-Induced Oculogyric Crisis in a 74-Year-Old Female. *Cureus.* 2020;12(7):e9100. DOI: 10.7759/cureus.9100.
15. 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):137–143. DOI: 10.1016/j.schres.2016.03.027.
16. Fraunfelder F.T., Fraunfelder F.W. Chapter 5 — Drugs Affecting the Central Nervous System, Elsevier, 2021.
17. Van der Sluiszen N., Vermeeren A., Verster J.C. et al. Driving performance and neurocognitive skills of long-term users of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics. *Hum Psychopharmacol.* 2019;34(6):e2715. DOI: 10.1002/hup.2715.
18. Ettinger U., Meyhöfer I., Mehta M.A. et al. Effects of lorazepam on saccadic eye movements: the role of sex, task characteristics and baseline traits. *J Psychopharmacol.* 2018;32(6):678–690. DOI: 10.1177/0269881118772450.
19. Park M.Y., Kim W.J., Lee E. et al. Association between use of benzodiazepines and occurrence of acute angle-closure glaucoma in the elderly: A population-based study. *J Psychosom Res.* 2019;122:1–5. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.04.013.
20. Park J.S.Y., Sharma R.A., Sharma V. Ophthalmic adverse effects of lithium. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020;35(2):69–73. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000295.
21. Dibajnia P., Mohammadinia M., Moghadasin M., Amiri M.A. Tear Film Break-up Time in Bipolar Disorder. *Iran J Psychiatry.* 2012;7(4):191–193. PMID: 23408791.
22. Monden M.A., Nederkoorn P.J., Tijssma M. Downbeatnystagmus als zeldzame bijwerking van lithiumcarbonaat [Downbeat nystagmus — a rare side-effect of lithium carbonate]. *Tijdschr Psychiatr.* 2015;57(1):49–53. PMID: 25601629.
23. Schein F., Manoli P., Cathébras P. Lithium-induced downbeat nystagmus. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2017;7:74–75. DOI: 10.1016/j.ajoc.2017.06.012.
24. Narayanan V. Ocular Adverse Effects of Antidepressants — Need for an Ophthalmic Screening and Follow up Protocol. *Ophthalmology Research: An International Journal.* 2019;10(3):1–6. DOI: 10.9734/or/2019/v10i330107.
25. Len V.H. ODs Must watch for ocular complications of psychotropic drugs. (Electronic resource.) URL: https://www.healio.com/news/optometry/20131210/10_3928_1081_597x_20130101_02_1322889 (access date: 6.01.2021).
26. Lowe R.F. Amitriptyline and glaucoma. *Med J Aust.* 1966;2(11):509–510. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1966.tb97299.x.
27. Seitz D.P., Campbell R.J., Bell C.M. et al. Short-term exposure to antidepressant drugs and risk of acute angle-closure glaucoma among older adults. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(3):403–407. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31825420a1.
28. Gamze U.G., Neslihan P.Y., Oğuzhan K., Cem G. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on intraocular pressure and anterior segment parameters in open angle eyes. *Cutaneous and Ocular Toxicology.* 2018;37:1:36–40. DOI: 10.1080/15569527.2017.1330270.
29. Chen H.Y., Lin C.L., Lai S.W., Kao C.H. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Acute Angle-Closure Glaucoma. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(6):e692–696. DOI: 10.4088/JCP.15m10038.
30. Gündüz G.U., Parmak Y.N., Kılınçel O., Gündüz C. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on intraocular pressure and anterior segment parameters in open angle eyes. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018;37(1):36–40. DOI: 10.1080/15569527.2017.1330270.
31. Abtahi M.A., Abtahi S.H., Fazel F. et al. Topiramate and the vision: a systematic review. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:117–131. DOI: 10.2147/OPTH.S27695.
32. Mirza N.S., Alfirevic A., Jorgensen A., Marson A.G., Pirmohamed M. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(5):297–302. DOI: 10.1097/FPC.0b013e31823844b95.
33. Lykouras L., Hatzimanolis J. Adjunctive topiramate in the maintenance treatment of bipolar disorders: an open-label study. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(6):843–847. DOI: 10.1185/030079904125003665.
34. Krieg P.H., Schipper I. Drug-induced ciliary body oedema: a new theory. *Eye (Lond).* 1996;10(1):121–126. DOI: 10.1038/eye.1996.21.
35. Fraunfelder F.W., Fraunfelder F.T., Keates E.U. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology.* 2004;111(1):109–111. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.04.004.
36. Tripathi R.C., Tripathi B.J., Haggerty C. Drug-induced glaucomas: mechanism and management. *Drug Saf.* 2003;26(11):749–767. DOI: 10.2165/00002018-200326110-00002.
37. Gierbolini J., Giarratano M., Benbadis S.R. Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy — a comparative review. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(7):885–888. DOI: 10.1517/14656566.2016.1168399.
38. Verrotti A., Lobefalo L., Priolo T. et al. Color vision in epileptic adolescents treated with valproate and carbamazepine. *Seizure.* 2004;13(6):411–417. DOI: 10.1016/j.seizure.2003.09.006.
39. Patel A.R., Nagalli S. Valproate Toxicity. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560898> (access date: 19.12.2020).
40. Verrotti A., Lobefalo L., Tocco A.M. et al. Color vision and macular recovery time in epileptic adolescents treated with valproate and carbamazepine. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):736–741. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01213.x.
41. Lobefalo L., Rapinese M., Altobelli E. et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in adolescents with epilepsy treated with valproate and carbamazepine. *Epilepsia.* 2006;47(4):717–719. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00505.x.

Сведения об авторах:

¹Петухова Алёна Алексеевна — студентка факультета фундаментальной медицины, ORCID iD 0000-0002-6829-0855;

¹Панов Андрей Алексеевич — студент факультета фундаментальной медицины, ORCID iD 0000-0002-2547-5913;

²Малыгин Ярослав Владимирович — д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии факультета дополнительного профессионального образования, ORCID iD 0000-0003-4633-6872;

³Казанфарова Марина Ажифендиевна — к.м.н., начальник отдела развития образовательных проектов Международного медицинского кластера, ORCID iD 0000-0001-7401-9538.

¹МГУ им. М.В. Ломоносова. 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1.

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

³ИЦ «Сколково». 143026, Россия, Московская обл., Большой бульв., д. 46, стр. 1.

Контактная информация: Малыгин Ярослав Владимирович, e-mail: malygin-y@yandex.ru. Все авторы внесли равный вклад в работу над статьей. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 12.01.2021.

About the authors:

¹Alena A. Petukhova — student of the Faculty of Fundamental Medicine, ORCID iD 0000-0002-6829-0855;

¹Andrey A. Panov — student of the Faculty of Fundamental Medicine, ORCID iD 0000-0002-2547-5913;

²Yaroslav V. Malygin — Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry, Adictology, and Psychotherapy of the Faculty of Additional Professional Education, ORCID iD 0000-0003-4633-6872;

³Marina A. Kazanfarova — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Division of the Development of Educational Projects of the International Medical Cluster, ORCID iD 0000-0001-7401-9538.

¹Lomonosov Moscow State University. 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation.

²A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry. 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation.

³Skolkovo Innovation Center. 46 build. 1, Bolshoi blvd., Moscow Region, 143026, Russian Federation.

Contact information: Yaroslav V. Malygin, e-mail: malygin-y@yandex.ru. All authors contributed equally. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 12.01.2021.