



<sup>1</sup> Московская областная больница им. проф. В.Н. Розанова

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

# Клинические проявления глаукомы у пациентов с психиатрическими заболеваниями, находящихся на стационарном лечении с диагнозом шизофрении

А.С. Ключевский<sup>1</sup>, И.А. Лоскутов, д.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Алексей Сергеевич Ключевский, oft985@mail.ru

Для цитирования: Ключевский А.С., Лоскутов И.А. Клинические проявления глаукомы у пациентов с психиатрическими заболеваниями, находящихся на стационарном лечении с диагнозом шизофрении. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (45): 48–51. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-45-48-51

*Статья посвящена обзору используемых в психиатрических стационарах фармакологических препаратов, на фоне применения которых у пациентов с шизофренией выявляются побочные эффекты со стороны органа зрения.*

**Ключевые слова:** глаукома, галоперидол, левомепромазин, зуклопентиксол, хлорпротиксен, рисперидон, кветиапин, арипипразол, карипразин, тригексифенидил, амитриптилин, механизм действия, побочные эффекты

Глаукома объединяет группу заболеваний, характеризующихся следующими клиническими проявлениями:

- ✓ оптической невропатией – типичными изменениями зрительных функций (центрального и периферического зрения);
- ✓ специфической атрофией (экскавацией) головки зрительного нерва;
- ✓ увеличением внутриглазного давления (ВГД) выше допустимого толерантного уровня.

Глаукомная оптическая невропатия – основное звено в патогенезе глаукомы, поскольку ее возникновение и развитие служат непосредственной причиной снижения зрительных функций у пациентов с глаукомой [1]. Алгоритм диагностики первичной глаукомы у пациентов психиатрического стационара предусматривает:

- купирование острого периода психиатрической симптоматики;
- доступность пациента речевому контакту;
- участие пациента в исследовании;
- получение письменного согласия пациента (или родственников пациента, если он недееспособен) на обследование.

Перед началом исследования врач-офтальмолог должен лично ознакомиться с историей болезни па-

циента, уточнить диагноз, установленный врачом-психиатром, а также осмотреть лист назначений препаратов, их дозы и длительность применения.

Исследование предполагает сбор анамнеза (история болезни, общие заболевания помимо психиатрических, отягощенная наследственность по глаукоме, ознакомление с предыдущими записями (течение болезни)) [2] и выполнение обследований (острота зрения, зрачки, биомикроскопия переднего отдела глазного яблока, измерение ВГД, толщина роговицы обоих глаз в центральной зоне, предпочтительно измеренная электронным пахиметром, гониоскопия обоих глаз, оценка состояния диска зрительного нерва (ДЗН) и нервных волокон, документирование ДЗН с помощью стереофундос-фото, оценка глазного дна (при расширении зрачка), оценка состояния поля зрения с помощью автоматической статической периметрии) [3].

В настоящее время в Московской областной психиатрической больнице № 5 для лечения психиатрических пациентов применяют галоперидол, левомепромазин, зуклопентиксол, хлорпротиксен, рисперидон, кветиапин, арипипразол, карипразин, тригексифенидил, амитриптилин. Данные психотропные препараты могут вызывать побочные эффекты со стороны органа зрения. Это обусловлено рядом факторов:



- ✓ глаз имеет небольшую массу, но характеризуется обильным кровоснабжением;
- ✓ метаболизм в тканях глазного яблока интенсивнее (сетчатка и зрительный нерв);
- ✓ ткани глаза имеют разное происхождение;
- ✓ несмотря на обильное кровоснабжение, скорость кровотока ниже, чем в других тканях.

Галоперидол используют чаще в качестве активного антипсихотического препарата с седативным эффектом для купирования психомоторного возбуждения. Препарат эффективен у больных, резистентных к другим нейролептическим средствам. Галоперидол часто вызывает экстрапирамидные расстройства, поэтому противопоказанием для его применения считаются заболевания центральной нервной системы (ЦНС) с экстрапирамидной симптоматикой. Галоперидол в меньшей степени блокирует периферические альфа-адренорецепторы и практически не вызывает снижение артериального давления [4]. Галоперидол – нейролептик, относящийся к производным бутирофенона. Оказывает выраженный антипсихотический и противорвотный эффекты. Действие галоперидола связано с блокадой центральных дофаминовых ( $D_2$ ) и альфа-адренергических рецепторов в мезокортикальных и лимбических структурах головного мозга. Блокада  $D_2$ -рецепторов гипоталамуса приводит к снижению температуры тела, галакторее (повышению выработки пролактина). Угнетение дофаминовых рецепторов в триггерной зоне рвотного центра лежит в основе противорвотного действия. Взаимодействие с дофаминергическими структурами экстрапирамидной системы может приводить к экстрапирамидным нарушениям. Выраженная антипсихотическая активность сочетается с умеренным седативным эффектом (в небольших дозах оказывает активизирующее действие). Усиливает действие снотворных, наркотических анальгетиков, средств для общей анестезии и других препаратов, угнетающих функцию ЦНС [5].

Пациенты, принимающие данный препарат, могут предъявлять жалобы на затуманивание зрения. При обследовании таких больных при биомикроскопии наблюдаются помутнение роговицы из-за отека ее эпителия и стромы, мелкая передняя камера, расширение зрачка с резко сниженной реакцией на свет. Влага передней камеры мутнеет вследствие увеличения содержания в ней белка. Радужка гиперемирована, ее ткань отечна. В хрусталике появляются помутнения в виде белых пятен, расположенных субкапсулярно (диссеминированная субкапсулярная катаракта Фогта). Отек роговицы затрудняет осмотр глазного дна [6].

Левомепромазин – антипсихотическое средство (нейролептик) из группы производных фенотиазина. Оказывает выраженное антипсихотическое, а также седативное и гипотензивное действие. Противорвотное действие слабее, чем у хлорпромазина. Механизм антипсихотического действия связан с блокадой постсинаптических дофаминовых рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга.

Блокада дофаминовых рецепторов увеличивает секрецию гипофизом пролактина. Предположительно седативный эффект обусловлен альфа-адреноблокирующей активностью. Левомепромазин характеризуется выраженной антигистаминной активностью [7]. В ряде случаев на фоне применения данного препарата пациенты отмечают затуманивание и ухудшение зрения, цветные пятна перед глазами. При осмотре необходимо обращать внимание на изменение ДЗН, типичное для глаукомы (деколорация и наличие патологической глаукоматозной экскавации). Экскавация имеет блюдцеобразную форму и не бывает глубокой [7].

Зуклопентиксол – антипсихотическое средство (нейролептик), производное тиоксантена. Вероятно, его антипсихотическое действие обусловлено блокадой дофаминовых рецепторов в ЦНС. Производные тиоксантена обладают высоким сродством к дофаминовым  $D_1$ - и  $D_2$ -рецепторам [8].

Зуклопентиксол вызывает быстрый, преходящий, зависимый от дозы седативный эффект, до развития антипсихотического действия.

В отличие от зуклопентиксола гидрохлорида зуклопентиксола ацетат обладает большей продолжительностью действия – два-три дня. Зуклопентиксола деканоат является депо-формой, и его эффект сохраняется в течение 2–4 недель [8].

Пациенты, принимающие данный препарат, предъявляют жалобы на нарушение аккомодации, нарушение зрения; редко – мидриаз, непроизвольное движение глазных яблок [9].

Хлорпротиксен – антипсихотическое средство (нейролептик), производное тиоксантена. Оказывает антипсихотическое, антидепрессивное, седативное, противорвотное действие, обладает альфа-адреноблокирующей активностью.

Возможно, антипсихотическое действие обусловлено блокадой постсинаптических дофаминовых рецепторов в головном мозге. Противорвотное действие связано с блокадой хеморецепторной триггерной зоны продолговатого мозга, седативное действие – прямым ослаблением активности ретикулярной системы ствола головного мозга. Подавляет высвобождение большинства гормонов гипоталамуса и гипофиза. Однако в результате блокады ингибирующего пролактина фактора, который тормозит высвобождение пролактина из гипофиза, концентрация пролактина повышается.

По химической структуре и фармакологическим свойствам тиоксантены сходны с пиперазиновыми производными фенотиазина.

При осмотре пациентов, получающих данный препарат, отмечают помутнение роговицы из-за отека ее эпителия и стромы, мелкая передняя камера, расширение зрачка с резко сниженной реакцией на свет. Влага передней камеры мутнеет вследствие увеличения содержания в ней белка. Радужка гиперемирована, ее ткань отечна. Обнаруживаются небольшие одиночные полосчатые кровоизлияния на диске, чаще в нижневнутреннем квадранте [10].

Рisperидон – селективный моноаминергический антагонист, обладает высоким аффинитетом к серотонинергическим 5-НТ<sub>2</sub>-и дофаминергическим D<sub>2</sub>-рецепторам. Рisperидон связывается также с альфа-1-адренергическими рецепторами и несколько слабее с Н<sub>1</sub>-гистаминергическими и альфа-2-адренергическими рецепторами. Рisperидон не обладает тропностью к холинергическим рецепторам. Препарат уменьшает продуктивную симптоматику шизофрении, вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени, чем классические нейролептики, индуцирует каталепсию. Сбалансированный центральный антагонизм к серотонину и дофамину, вероятно, уменьшает склонность к экстрапирамидным побочным действиям и расширяет терапевтическое влияние препарата с охватом негативных и аффективных симптомов шизофрении.

На фоне применения данного препарата пациенты предъявляют жалобы на нечеткое зрение, конъюнктивит, редко – покраснение глаз, нарушение зрения, выделения из глаз, отек вокруг глаз, сухость глаз, усиленное слезотечение, светобоязнь, снижение остроты зрения, произвольные вращения глазных яблок. При биомикроскопии глазных яблок наблюдается помутнение роговицы из-за отека ее эпителия и стромы, мелкая передняя камера, расширение зрачка с резко сниженной реакцией на свет. Влага передней камеры мутнеет вследствие увеличения содержания в ней белка. Радужка гиперемирована, ее ткань отекает. В хрусталике появляются помутнения в виде белых пятен [11].

Кветиапин – атипичный антипсихотический препарат, который проявляет более высокое сродство к серотониновым (гидрокситриптаминавым) рецепторам (5НТ<sub>2</sub>), чем к дофаминовым рецепторам D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> головного мозга. Кветиапин также обладает более выраженным сродством к гистаминовым и альфа-1-адренорецепторам и меньшим по отношению к альфа-2-адренорецепторам. Не обнаружено заметного сродства кветиапина к мускариновым и бензодиазепиновым рецепторам. В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

При использовании данного препарата у пациентов наблюдается нарушение зрения, в том числе нечеткость зрительного восприятия [12].

Арипипразол – антипсихотическое средство (нейролептик). Предполагается, что терапевтическое действие арипипразола при шизофрении обусловлено сочетанием частичной агонистической активности в отношении дофаминовых D<sub>2</sub>- и серотониновых 5-НТ<sub>1a</sub>-рецепторов и антагонистической активности в отношении серотониновых 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов.

Арипипразол обладает высокой аффинностью *in vitro* к дофаминовым D<sub>2</sub>- и D<sub>3</sub>-рецепторам, серотониновым 5-НТ<sub>1a</sub>- и 5-НТ<sub>2a</sub>-рецепторам и умеренной аффинностью к дофаминовым D<sub>4</sub>-, серотониновым 5-НТ<sub>2c</sub>- и 5-НТ<sub>7</sub>-, альфа-1-адренорецепторам и гистаминовым Н<sub>1</sub>-рецепторам. Арипипразол характеризуется также умеренной аффинностью к участкам

обратного захвата серотонина и отсутствием аффинности к мускариновым рецепторам.

Пациенты на фоне применения препарата предъявляют жалобы на сухость глаз, боль в глазах, катаракту, блефарит; редко усиленное слезотечение, амблиопию, диплопию, глазные кровоизлияния, фотофобию.

Карипразин обеспечивается комбинацией частичного агонизма по отношению к D<sub>3</sub>-, D<sub>2</sub>-дофаминовым рецепторам (K<sub>i</sub> 0,085–0,3 и 0,49–0,71 нмоль/л соответственно) и 5-НТ<sub>1a</sub>-серотониновым рецепторам (K<sub>i</sub> 1,4–2,6 нмоль/л) и антагонизма по отношению к 5-НТ<sub>2b</sub>- и 5-НТ<sub>2a</sub>-серотониновым рецепторам и Н<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам (K<sub>i</sub> 0,58–1,1; 18,8 и 23,3 нмоль/л соответственно). Карипразин обладает низкой аффинностью к 5-НТ<sub>2c</sub>-серотониновым и альфа-1-адренорецепторам (K<sub>i</sub> 134 и 155 нмоль/л соответственно). Карипразин не характеризуется значимой аффинностью к мускариновым холинергическим рецепторам (IC<sub>50</sub> > 1000 нмоль/л). Два основных активных метаболита – дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин имеют сходный с карипразином профиль связывания с рецепторами и функциональной активности *in vitro*.

Побочное действие: со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения, нечасто – раздражение глаз, повышенное ВГД, нарушение аккомодации, снижение остроты зрения, редко – фотофобия, катаракта [13].

Тригексифенидил – противопаркинсоническое средство. Оказывает сильное центральное н-холиноблокирующее, а также периферическое м-холиноблокирующее действие. Центральное действие способствует уменьшению или устранению двигательных расстройств, связанных с экстрапирамидными нарушениями. При паркинсонизме уменьшает тремор, в меньшей степени влияет на ригидность и брадикинезию. Оказывает спазмолитический эффект, связанный с антихолинергической активностью и прямым миотропным действием.

Пациенты, применяющие данный препарат, отмечают сухость слизистой оболочки полости рта, парез аккомодации, повышение ВГД, мидриаз, нарушение зрения [14].

Амитриптилин – антидепрессант из группы трициклических соединений, производное дибензотрициклопептадина. Механизм антидепрессивного действия связывают с повышением концентрации норадреналина в синапсах и/или серотонина в ЦНС за счет угнетения обратного нейронального захвата этих медиаторов. При длительном применении снижает функциональную активность бета-адренорецепторов и серотониновых рецепторов головного мозга, нормализует адренергическую и серотонинергическую передачу, восстанавливает равновесие этих систем, нарушенное при депрессивных состояниях. При тревожно-депрессивных состояниях уменьшает тревогу, агитацию и депрессивные проявления. Оказывает также некоторое анальгезирующее действие, ко-



торое предположительно связано с изменениями концентраций моноаминов в ЦНС, особенно серотонина, и влиянием на эндогенные опиоидные системы. Обладает выраженным периферическим и центральным антихолинергическим эффектами, обусловленными высоким сродством к м-холинорецепторам; сильным седативным свойством, связанным со сродством к гистаминовым H<sub>1</sub>-рецепторам, и альфа-адреноблолирующим [15].

Пациенты, принимающие препарат, жалуются на нарушения аккомодации, нечеткость зрения, мириады, повышение ВГД (только у лиц с узким углом передней камеры глаза). Визуально наблюдаются помутнение роговицы из-за отека ее эпителия и стромы, мелкая передняя камера, расширение

зрачка с резко сниженной реакцией на свет. Влага передней камеры мутнеет вследствие увеличения содержания в ней белка. Радужка гиперемирована, ее ткань отечна. В хрусталике появляются помутнения в виде белых пятен, расположенных субкапсулярно (диссеминированная субкапсулярная катаракта Фогта) [15].

■ ■ ■

Врачу-офтальмологу необходимо знать механизм действия указанных препаратов, в совершенстве владеть диагностикой глаукомы, уметь дифференцировать побочные эффекты психиатрических препаратов. ●

## Литература

1. Клинические лекции по глазным болезням / под ред. С.Э. Аветисова. М.: Медицина, 2010.
2. Руководство по лечению глаукомы. Международный совет по офтальмологии.
3. Офтальмология. Клинические рекомендации. Научно-практическое издание / под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник. 9-е изд., перераб., доп. и испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
5. Галоперидол. Инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Haloperidol p-p д/в/в и в/м введения 5 мг/1 мл: амп. 20 шт. (4318). Справочник препаратов и лекарств (vidal.ru).
6. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней. М., 1998.
7. Тизерцин. Инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Tisercin p-p д/инф. и в/м введения 25 мг/1 мл: амп. 10 шт. (821). Справочник препаратов и лекарств (vidal.ru).
8. Клопиксол. Инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Cloripoxol таб., покр. пленочной оболочкой, 25 мг: 50 или 100 шт. (1174). Справочник препаратов и лекарств (vidal.ru).
9. Аляутдин Р.Н. Фармакология Ultra Light. Учебное пособие. Изд. 2-е, испр. и доп. 2018.
10. Хлорпротиксен. Инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Chlorthipixen таб., покр. пленочной оболочкой, 15 мг: 10, 30, 50 или 60 шт. (53291). Справочник препаратов и лекарств (vidal.ru).
11. Рисперидон. Инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Risperidone таб., покр. пленочной оболочкой, 2 мг: 20 шт. (23278). Справочник препаратов и лекарств (vidal.ru).
12. Кветиапин. Инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Quetiapine таб., покр. пленочной оболочкой, 200 мг: 30 шт. (31481). Справочник препаратов и лекарств (vidal.ru).
13. Арипризол. Инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Aripriazol таб. 15 мг: 30 шт. (45152). Справочник препаратов и лекарств (vidal.ru).
14. Циклодол. Инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Cycloadol таб. 2 мг: 50 шт. (37475). Справочник препаратов и лекарств (vidal.ru).
15. Амитриптилин. Инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Amitriptyline таб. 25 мг: 50 шт. (36619). Справочник препаратов и лекарств (vidal.ru).

## Clinical Manifestations of Glaucoma in Patients with Psychiatric Diseases Who are Hospitalized with a Diagnosis of Schizophrenia

A.S. Klyuchevsky<sup>1</sup>, I.A. Loskutov, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Hospital named after Prof. V.N. Rozanov

<sup>2</sup> M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Contact person: Aleksey S. Klyuchevsky, oft985@mail.ru

*The article is devoted to the review of pharmacological drugs used in psychiatric hospitals, against the background of which side effects from the organ of vision are detected in patients with schizophrenia.*

**Key words:** glaucoma, haloperidol, levomepromazine, zuclopenthixol, chlorprothixen, risperidone, quetiapine, aripiprazole, cariprazin, trihexyphenidyl, amitriptyline, mechanism of action, side effects