

Indice

Sezione I – Generalità

Capitolo 1

Evoluzione dell'occhio e del sistema visivo nei vertebrati

<i>A. Carta, F. Carta</i>	
Introduzione	3
Occhio	3
Retina	3
Sistema neurale	4
Sviluppo visivo nei vertebrati non mammiferi	6
Sviluppo visivo nei mammiferi	10
Evoluzione del cervello asimmetrico	12

Capitolo 2

Embriologia e anatomia

<i>P. Mora, F. Carta, A. Carta</i>	
Introduzione	13
Embriogenesi oculare	13
Embriologia del sistema vascolare	17
Anatomia macroscopica oculare	17
Anatomia orbitaria e apparato motore del bulbo oculare	21
Apparato protettore del bulbo oculare	25
Difetti specifici dello sviluppo oculare	28

Capitolo 3

Fisiopatologia

<i>F. Carta, A. Carta, P. Mora</i>	
Introduzione	31
Fisiopatologia dell'apparato protettivo oculare	31
Fisiopatologia del sistema diottrico oculare	36
Fototrasduzione: dalla retina al cervello	38
Fisiopatologia della visione binoculare	44

Capitolo 4

Genetica

<i>A. Sodi, F. Menchini</i>	
Introduzione	45
Distrofie corneali	45
Glaucoma congenito	45
Cataratte congenite	46
Distrofie retiniche ereditarie	46
Retinoblastoma	48
Distrofie coroideali	48
Otticopatie	48
Test genetici in oftalmologia: valore e limiti	49
Terapia genica	49
Sindromi con manifestazioni oculari	50
Malattie oculari multifattoriali	51

Capitolo 5

Semeiologia clinica e strumentale

<i>C. Azzolini, S. Donati, L. Premoli, D. Bacherini, P. Radice, A. Pece</i>	
Anamnesi generale e specialistica	53
Esame obiettivo	53
Test psicofisici	55
Semeiotica strumentale	59

Capitolo 6

Ottica e vizi di refrazione

<i>P. Chelazzi, C. Azzolini</i>	
Introduzione	69
La luce	69
Vizi di refrazione o ametropie	75

Sezione II – Patologie

Capitolo 7

Patologie dell'orbita 83

T. Poli, E. Carta, G. De Riu, A. Carta

Semeiotica orbitaria	83
Classificazione delle patologie orbitarie	85
Traumatologia orbitaria	92

Capitolo 8

Patologie dell'apparato lacrimale 97

G. Marchini, E. Franzolin, P. Monti

Introduzione	97
Valutazione del paziente con epifora	98
Anomalie congenite e malformazioni	99
Eccessiva lacrimazione	101
Sindrome da disfunzione lacrimale o "occhio secco" ...	102
Dacrioadenite	103
Dacriocistite	103
Neoformazioni	106
Neoplasie delle vie lacrimali di deflusso	107
Traumi delle vie lacrimali di deflusso	108
Ruolo dell'endoscopia delle vie lacrimali	108
Chirurgia delle vie lacrimali	108

Capitolo 9

Patologie delle palpebre 111

G. Marchini, A. Bonora, E. Franzolin

Introduzione	111
Processi infiammatori benigni delle palpebre	111
Lesioni non infiammatorie delle palpebre	112
Disturbi della meccanica palpebrale	116
Principi di ricostruzione palpebrale	122

Capitolo 10

Patologie della congiuntiva 125

R. Mencucci, R. Vignapiano, F. Menchini

Introduzione	125
Congiuntivite batterica	125
Congiuntivite da <i>Chlamydia</i>	126
Cheratocongiuntivite virale	127
Congiuntivite allergica	128
Pemfigoide oculare mucomembranoso	131
Cheratocongiuntivite limbica superiore	131
Pterigio	132
Tumori della congiuntiva	133

Capitolo 11

Patologie della cornea e della superficie oculare... 137

G. Marchini, E. Pedrotti, E. Bonacci

Introduzione	137
--------------------	-----

Anomalie congenite della cornea	137
Distrofie corneali	138
Degenerazioni corneali	142
Ectasie corneali	142
Cheratiti e cheratopatie	144
Sindrome dell'occhio secco	153
Deficit delle cellule staminali limbari	153
Chirurgia corneale	154

Capitolo 12

Patologie della sclera 159

G. Marchini, A. Bonora, F. Bosello, C. Zaffalon

Introduzione	159
Episclerite	159
Sclerite	161

Capitolo 13

Patologie del cristallino 167

P. Sivelli, C. Azzolini

Anomalie morfologiche	167
Anomalie della trasparenza	168
Anomalie di posizione	174

Capitolo 14

Chirurgia della cataratta 177

L. Buratto, G. Di Meglio, S. Donati

Cenni storici	177
Ambulatori chirurgici o day surgery	177
Quando operare	178
Esami generali	178
Esami oculistici preoperatori	178
Anestesia	179
Intervento chirurgico	179
Utilizzo del laser nell'operazione della cataratta	181
Correzione ottica necessaria	182
Cristallini artificiali	182
Valutazione postoperatoria	183
Complicanze	183
Cataratta secondaria	183
Conclusioni	184

Capitolo 15

Patologie dell'uvea 185

*L. Vannozzi, V. Murro, C. Mazzini, F. Ucci,
D. Bacherini, G. Virgili, F. Giansanti, C. Desiderio*

Introduzione	185
Patologie infiammatorie	185
Uveite anteriore	185
Uveite intermedia	189
Uveite posteriore	191

Patologie neoplastiche	196	Glaucoma primario ad angolo aperto.....	271
Melanoma uveale	196	Glaucoma pseudoesfoliativo	
Emangioma coroideale.....	198	e glaucoma pigmentario.....	275
Capitolo 16		Glaucoma da chiusura d'angolo (GCA).....	276
Patologie del corpo vitreo	201	Glaucoma congenito.....	280
<i>F. Menchini, F. Giansanti, P. Lanzetta</i>		Capitolo 21	
Alterazioni dello sviluppo	201	Occhio rosso e Pronto Soccorso	283
Alterazioni degenerative	201	<i>F. Simonelli, F. Testa, S. Rossi</i>	
Alterazioni infiammatorie.....	203	Introduzione	283
Alterazioni emorragiche	204	Occhio rosso con dolore scarso o assente e visione	
Alterazioni metaboliche	205	normale.....	283
Alterazioni proliferative	206	Capitolo 22	
Capitolo 17		Manifestazioni oculari delle malattie sistemiche ...291	
Patologie della retina	209	<i>C. Azzolini, E. Premi, P. Chelazzi, G.M. Cavallini</i>	
<i>C. Azzolini, P. Chelazzi, C. Boscher, S. Donati, A. Pece</i>		Introduzione	291
Introduzione	209	Malattie del connettivo e artropatie sieronegative	291
Anomalie congenite.....	209	Malattie vascolari	292
Retinopatie vascolari	210	Malattie infettive e parassitarie.....	293
Retinopatie degenerative	214	Malattie granulomatosi multisistemiche	295
Maculopatie.....	218	Malattie mucocutanee	296
Distacco di retina	223	Malattie del sistema nervoso	296
Retinopatie neoplastiche.....	226	Malattie del sistema endocrino.....	297
Capitolo 18		Capitolo 23	
Neurooftalmologia	227	Occhio e farmaci sistemici	303
<i>A. Carta, F. Carta, P. Mora</i>		<i>C.A. Cutolo, C.E. Traverso</i>	
Patologia del sistema visivo afferente	227	Introduzione	303
Sistema nervoso autonomo oculare		Cornea	303
e disturbi pupillari.....	244	Alterazione della superficie oculare	304
Sistema visivo efferente.....	248	Glaucoma	304
Capitolo 19		Cataratta	305
Strabismo	257	Retina	306
<i>A. Carta, E. Spaggiari, P. Mora</i>		Uveiti	307
Introduzione	257	Neuropatia ottica	308
Fisiopatologia della visione binoculare	257	Farmaci sistemici e chirurgia oculare.....	309
Misurazione dell'acuità visiva nel soggetto poco		Capitolo 24	
collaborante o nel soggetto strabico	259	Traumatologia	311
Misurazione della refrazione	260	<i>F. Giansanti, S. Donati, F. Menchini, P. Lanzetta</i>	
Diagnosi di strabismo e misurazione dell'angolo		Introduzione	311
di strabismo.....	261	Traumi oculari	311
Strabismo latente.....	262	Traumi delle palpebre e dell'orbita.....	316
Strabismo concomitante	262	Lesioni oculari da agenti chimici.....	317
Strabismo incomitante (o acquisito).....	267		
Capitolo 20			
Glaucoma	271		
<i>G. Marchini, R. Morbio, F. Chemello</i>			
Introduzione	271		

Sezione III – Miscellanea

Capitolo 25

Farmacologia oculare e sperimentazione clinica ..321

C. Azzolini, S. Donati, D. Bacherini, G.M. Cavallini

Farmacologia oculare321

Sperimentazione clinica.....326

Capitolo 26

Chirurgia refrattiva.....329

L. Marino, A. Menna, L. Pagano, R. Vinciguerra,

P. Vinciguerra

Introduzione329

Strumentazione330

Tecniche chirurgiche.....335

Capitolo 27

La sala operatoria in oculistica.....341

S. Rizzo, C. Mariotti, E. Crincoli

Pianificazione operatoria341

Fasi preoperatorie341

Considerazioni intraoperatorie342

Considerazioni postoperatorie.....345

Capitolo 28

e-Health in oftalmologia347

C. Azzolini, S. Donati, M. Al Oum, E. Premi,

A. Falco, A. Orro, F. Oggioni, V. Santarossa

Definizione di e-Health.....347

Cenni storici.....347

Telemedicina347

Database348

Condivisione dati351

Criticità attuali della medicina digitale

in oftalmologia353

Problematiche medico-legali353

Conclusioni.....354

Capitolo 29

Intelligenza artificiale in oculistica355

L.M. Rossetti, D. Tognetto, B. Colizzi, R. Giglio,

L. Inferrera

Introduzione355

Intelligenza artificiale (IA)355

Capitolo 30

Oftalmologia legale.....363

L. Marino, A. Molinelli, S. Speranza

Introduzione363

Denuncia di reato e referto363

Denunce sanitarie obbligatorie.....364

Ricetta364

Certificazioni per richieste di invalidità e inabilità
pensionabili.....364

Scheda oculistica ambulatoriale e cartella clinica
specialistica oculistica365

Documentazione sanitaria e privacy365

Rapporti con il paziente366

Segreto professionale.....367

Glossario 369

Lecture consigliate373

Domande di verifica.....377

Farmacologia oculare e sperimentazione clinica

25

FARMACOLOGIA OCULARE

L'approccio farmacologico alle patologie oculari varia a seconda della condizione clinica e delle strutture coinvolte e può essere per via sistemica o per via locale. Quest'ultima è di gran lunga la più utilizzata e i farmaci sono applicati nell'occhio sotto forma di gocce, gel o pomate. I principi attivi sono diluiti in soluzioni acquose o oleose, oppure sono in forma di sospensione, e devono dissolversi all'interno del film lacrimale per raggiungere le strutture oculari quali la congiuntiva, la cornea, la sclera e, se occorre, il segmento posteriore oculare.

Il passaggio dei principi attivi in camera anteriore avviene attraverso il tessuto corneale che fisiologicamente rappresenta però una barriera. L'epitelio corneale, ove discontinuo o alterato per effetto degli eccipienti, può permettere un maggior passaggio del farmaco in camera anteriore. La presenza del farmaco in camera anteriore è maggiore per le sostanze liposolubili, mentre è più ridotta per le molecole ionizzate e idrosolubili. Anche il pH è importante: tanto più è elevato, maggiore è la frazione non dissociata con conseguente aumento della liposolubilità e riduzione dell'idrosolubilità. Quando è richiesta una concentrazione di farmaco maggiore, o un lento rilascio, può essere necessaria un'iniezione locale sottocongiuntivale o sottotentoniana.

Vie di somministrazione

Le vie di somministrazione dei farmaci oculari sono numerose e la scelta dipende da fattori quali il tipo di farmaco da utilizzare, la sua diffusione, la concentrazione desiderata e il tempo di rilascio.

Via sistemica Vari tipi di farmaci, come gli antibiotici, gli antinfiammatori e i corticosteroidi, sono utilizzati in molte patologie oculari anche per via sistemica, anche se la barriera ematoretinica (barriera interna) ed ematoencefalica (barriera esterna) limitano notevolmente il

passaggio all'interno dell'occhio. In più l'assenza di vasi a livello corneale limita molto la possibilità di agire per via sistemica su infezioni gravi di questo tessuto.

Colliri e pomate I colliri sono, di solito, instillati nel sacco congiuntivale abbassando la palpebra inferiore e instillando 1-2 gocce (Fig. 25.1); è consigliabile, dopo la somministrazione, tenere chiuse le palpebre per alcuni secondi. Qualora sia necessario somministrare contemporaneamente due diversi farmaci in collirio, è opportuno attendere almeno 5 minuti tra una somministrazione e l'altra, al fine di evitare interferenze di assorbimento e problemi di diluizione. Allo stesso modo possono essere applicate nell'occhio piccole quantità di gel o pomate, che si sciolgono rapidamente e vengono distribuite sulla superficie oculare per mezzo dei movimenti palpebrali (Fig. 25.2). Possono insorgere effetti collaterali sistemici in seguito all'ingresso in circolo del farmaco attraverso i vasi della congiuntiva o tramite la mucosa nasale dopo deflusso nei dotti lacrimali; il grado di assorbimento sistemico è molto variabile. Il deflusso per via nasale si verifica più facilmente con i colliri rispetto alle pomate; la compressione del puntino lacrimale per almeno un minuto dopo la somministrazione di gocce oculari riduce il drenaggio nasale e, quindi, l'assorbimento sistemico attraverso la mucosa nasale.

Bagni oculari Sono soluzioni utilizzate per irrigare il sacco congiuntivale. Agiscono meccanicamente come primo presidio terapeutico allontanando sostanze irritanti o corpi estranei. Si utilizza, di solito, una soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9%. In caso di emergenza si può anche utilizzare acqua pulita.

Inseri congiuntivali Sono piccoli serbatoi in materiale degradabile che, inseriti nel fornice congiuntivale, rilasciano piccole quantità di farmaco per lunghi periodi. Possono essere utilizzati per finalità diverse, dal trattamento di malattie croniche, come il glaucoma o la cheratocongiuntivite secca, o a scopo diagnostico-chirurgico nel caso di midriatici per indurre un'efficace dilatazione pupillare.

Iniezioni sottocongiuntivali Sono eseguite per somministrare farmaci antifettivi, midriatici o corticosteroidi in caso di mancata risposta alla terapia topica. Il farmaco, attraverso la cornea e la sclera, si diffonde nella camera anteriore, nella camera posteriore e nell'umore vitreo. Poiché il volume del farmaco iniettabile è limitato (solitamente non più di 1 mL), questa via di somministrazione è adatta solo per farmaci rapidamente solubili.

Iniezioni sottotenoniane Il farmaco viene iniettato con appositi aghi a livello parabolbare sotto la capsula di Tenone per via transcongiuntivale o transpalpebrale, al fine di porre in sede una quantità di farmaco a lento rilascio a contatto della parete sclerale (Fig. 25.3). È una via utile in caso di terapie con corticosteroidi a lento rilascio. Viene anche utilizzata per la somministrazione di anestetici per anestesia locale.

Iniezioni retrobulbari Il farmaco viene iniettato con appositi aghi smussi all'interno del cono muscolare per via transpalpebrale al fine di porre in sede una quantità di farmaco utile. È una procedura utilizzata soprattutto per

le anestesi locali in corso di lunghi e difficili interventi chirurgici.

Iniezione peribulbare È una variante dell'iniezione retrobulbare. Il farmaco viene iniettato per via transpalpebrale nei tessuti perioculari all'esterno del cono muscolare.

Inseri in camera vitrea Sono materiali di forma varia (placchetta o spirale) che, inseriti via pars plana, possono essere lasciati liberi nella camera vitrea o ancorati alla pars plana. Consentono il rilascio di piccole quantità di farmaco per lunghi periodi di tempo al fine di trattare patologie croniche del segmento posteriore.

Iniezioni intravitreali Il farmaco viene iniettato direttamente nella camera vitrea attraverso la parete sclerale a livello della pars plana, a una distanza di 3,5-4 mm dal limbus (Fig. 25.4). Vengono così iniettati antibiotici e corticosteroidi o i farmaci anti-fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) utilizzati nella terapia delle maculopatie essudative o delle retinopatie neovascolari (si veda Cap. 17).



FIGURA 25.1 Instillazione di collirio.



FIGURA 25.2 Applicazione di pomata oftalmica a livello dei fornici.



FIGURA 25.3 Iniezione sottotenoniana di un cortisonico per via trans-congiuntivale.



FIGURA 25.4 Iniezione intravitreale di un farmaco anti-VEGF.

Controllo della contaminazione microbica

Le preparazioni oculari devono essere sterili. Sebbene i colliri multidose contengano conservanti, è opportuno evitare che il contenuto si contami durante l'utilizzo. Per questo motivo in ambiente domestico i colliri non devono essere impiegati per un periodo superiore alle 4 settimane dalla data di apertura, salvo diverse indicazioni. Particolare attenzione deve essere posta nell'instillazione del collirio: è importante non toccare il bordo palpebrale e le ciglia al fine di non contaminare il farmaco. Molte case farmaceutiche hanno elaborato nuovi sistemi di instillazione che consentono di ridurre sia la concentrazione di conservante sia il rischio di contaminazione. Al fine di avere la sicurezza di instillare una preparazione sterile sta aumentando sempre più la disponibilità di preparati monodose.

I colliri utilizzati in ambiente ospedaliero vengono normalmente eliminati dopo una settimana dalla prima apertura.

Eccipienti e sensibilizzazione

Gli eccipienti contenuti nelle preparazioni topiche elencati nella Tabella 25.1 possono, seppur di rado, causare effetti indesiderati e sensibilizzazione. È quindi indicato consultare la scheda tecnica di ciascun prodotto per rilevarne la presenza.

Tabella 25.1 Eccipienti

Acido sorbico	Idrossianisolo mutilato
Alcol benzilico	Idrossibenzoato (parabenzoato)
Alcol cetostearilico (inclusi alcol cetilico e stearilico)	Idrossitoluene mutilato
Alcoli della lana e derivati, inclusa la lanolina	Imidurea
Cera d'api	Isopropilpalmitato
Clorocresolo	Metabisolfito di sodio
EDTA	N-(3-cloroallil) esamino cloruro
Etilendiamina	Polisorbati
Glicole propilenico	Profumi

EDTA: acido etilendiamminotetraacetico.

Principali categorie di farmaci oculari

Di seguito vengono prese brevemente in esame le principali classi di farmaci utilizzati in oftalmologia (Tab. 25.2).

FARMACI ON-LABEL E OFF-LABEL

Un farmaco "on-label" si riferisce all'uso di un farmaco seguendo le indicazioni riportate sull'etichetta o le istruzioni

Tabella 25.2 Principali categorie di farmaci oftalmici

Antinfettivi
Antinfiammatori
Antiallergici
Midriatici e miotici
Farmaci antiglaucomatosi
Anestetici
Farmaci anti-vasoproliferativi

per l'uso autorizzato. Sono farmaci che hanno superato le varie fasi di approvazione di sperimentazione clinica. Un farmaco "off-label" si riferisce invece all'utilizzo di un farmaco per curare malattie con dosaggi, vie di somministrazione o indicazioni non previste dalla scheda tecnica autorizzata. Viene utilizzato quando non esistono alternative terapeutiche altrettanto valide o per motivi economici e il medico agisce sotto la propria responsabilità.

ANTINFETTIVI

La maggior parte delle infezioni acute superficiali o coinvolgenti anche il segmento anteriore e posteriore può essere trattata con farmaci topici antibatterici, antimicotici o antivirali.

Antibatterici

Le infezioni batteriche esterne vengono generalmente trattate per via topica con colliri o pomate. In caso di infezioni intraoculari si può ricorrere alla terapia sistemica o ad altre vie di somministrazione, come per esempio le iniezioni intravitreali. La frequenza della somministrazione dipende dalla gravità dell'infezione e dal rischio di danno oculare irreversibile. Di seguito sono elencati i principali antibiotici attualmente utilizzati.

- *Aminoglicosidi*, come neomicina, gentamicina, tobramicina e netilmicina. La somministrazione per via topica di questi principi attivi può causare una debole tossicità di superficie.
- *Cloramfenicolo*, che ha un ampio spettro di azione ed è il farmaco di scelta per le infezioni oculari di superficie. Il cloramfenicolo in collirio è generalmente ben tollerato. Si può trovare anche in combinazione con steroidi o altri antibiotici.
- *Tetracicline*, di elezione nel trattamento del tracoma, si trovano in associazione con altri antibiotici e sono efficaci in presenza di microrganismi intracellulari.
- *Chinolonici*, tra cui i principali sono ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina e lomefloxacina. Sono impiegati nelle infezioni più gravi.

Molti preparati antibatterici sono associati anche a un corticosteroide. Tuttavia, a causa delle importanti controindicazioni associate all'utilizzo dei corticosteroidi,

come nel caso di infezioni da herpes simplex o in presenza di ulcere corneali, queste associazioni di farmaci devono essere utilizzate solo sotto controllo specialistico.

Antimicotici

Le infezioni fungine dell'occhio sono rare, ma possono svilupparsi soprattutto in aree caldo-umide di tipo rurale. Fattori quali l'età avanzata, uno stato fisico debilitato o una condizione di immunosoppressione possono favorire la proliferazione micotica. L'infezione oculare può essere dovuta a diversi tipi di funghi che possono essere identificati mediante idonee procedure di laboratorio. La micosi orbitaria è generalmente dovuta alla disseminazione diretta di infezioni localizzate nei seni paranasali. La diffusione di un'infezione attraverso il circolo sistemico può dare origine a un'endofalmitide endogena metastatica. Non sono disponibili in commercio farmaci antimicotici per uso topico oculistico. In centri specializzati, tuttavia, possono essere preparati antimicotici galenici quali la nistatina, l'amfotericina B e il clotrimazolo.

Antivirali

La maggior parte delle infezioni virali è causata da agenti appartenenti al gruppo degli herpes virus, per i quali esiste una terapia efficace. La sede dell'infezione virale influenza notevolmente l'efficacia della terapia. Nelle infezioni superficiali corneali vengono somministrati farmaci topici, mentre in caso di interessamento stromale è spesso necessaria una terapia topica associata a un trattamento per via sistemica. I farmaci antivirali possono essere tossici in quanto, inibendo la replicazione virale, alterano allo stesso tempo in maniera rilevante anche la funzione delle cellule dell'organismo ospite.

Aciclovir e ganciclovir sono oggi i farmaci di scelta per le infezioni corneali da herpes virus, come per esempio l'ulcera corneale dendritiforme. Impianti a lento rilascio contenenti ganciclovir possono inoltre essere inseriti chirurgicamente in sede intraoculare per trattare la grave retinite da citomegalovirus.

ANTINFIAMMATORI

Corticosteroidi

I corticosteroidi, somministrati localmente o per os, sono efficaci nel trattamento delle infiammazioni oculari, comprese quelle post-chirurgiche. Questi farmaci devono essere utilizzati solo sotto controllo specialistico per evitare le seguenti complicanze: peggioramento di un'infezione batterica, virale o fungina non diagnosticata; insorgenza di glaucoma da steroidi; insorgenza di cataratta da steroidi in seguito a utilizzo prolungato.

Antinfiammatori non steroidei

L'utilizzo di antinfiammatori non steroidei come ketorolac, diclofenac, nepafenac, bromfenac, flurbiprofene e indometacina è valido in tutte le infiammazioni, soprattutto quelle con stimolazione trigeminale e/o per prolungare la terapia antinfiammatoria evitando l'insorgenza delle complicanze della terapia steroidea a lungo termine. Studi

clinici hanno sottolineato il loro ruolo nelle infiammazioni postoperatorie, in particolare quelle complicate da edema maculare cronico (sindrome di Irvine-Gass) nella chirurgia della cataratta.

ANTIALLERGICI

I colliri a base di antistaminici come l'antazolina, l'azelastina, l'epinastina, il ketotifene e l'olopatadina possono essere usati nel trattamento della congiuntivite allergica. Il sodio cromoglicato e il nedocromil sodico in collirio sono utili nella cheratocongiuntivite primaverile e in altre forme di congiuntivite allergica. La lodoxamide in collirio è utilizzata nelle congiuntiviti allergiche, comprese le forme stagionali. Infine, i colliri a base di diclofenac e di emedastina sono anch'essi impiegati per il trattamento delle congiuntiviti allergiche stagionali.

MIDRIATICI E MIOTICI

Comprendono i tre seguenti gruppi di farmaci:

- *Parasimpaticolitici*, come l'atropina (alcaloide naturale), l'omatropina, il ciclopentolato e la tropicamide. Sono utilizzati al fine di indurre midriasi e cicloplegia per paresi del muscolo ciliare e del muscolo sfintere della pupilla.
- *Parasimpaticomimetici*, come la pilocarpina, l'acetilcolina e l'aceclidina. Sono utilizzati per indurre miosi e determinano, inoltre, la contrazione del muscolo ciliare.
- *Simpaticomimetici*, come la noradrenalina e la fenilefrina (α -stimolanti). Sono utilizzati per indurre midriasi e determinano, inoltre, vasocostrizione.

Un'iride fortemente pigmentata è più resistente alla dilatazione e occorre attenzione per evitare il sovradosaggio. La midriasi può scatenare un attacco acuto di glaucoma ad angolo chiuso in una minoranza di pazienti, solitamente ultrasessantenni e ipermetropi, che sono predisposti alla chiusura dell'angolo iridocorneale a causa della ridotta profondità della camera anteriore.

Occorre attenzione nell'utilizzo di ciclopentolato nei bambini più piccoli. Il farmaco è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e causare raramente episodi di allucinazioni visive nei bambini in cui venga instillato per la cicloplegia.

ANTIGLAUCOMATOSI

Per il trattamento del glaucoma si impiegano farmaci che riducono la pressione intraoculare e che, in base al meccanismo d'azione, si possono suddividere come segue.

- *β -bloccanti*, come timololo, levobunololo, carteololo, betaxololo e befunololo. Riducono la produzione dell'umore acqueo e hanno un'efficacia di 12-24 ore. Nei pazienti asmatici o cardiopatici sono controindicati, al fine di evitare possibili effetti collaterali quali broncocostrizione e bradicardia.
- *Prostaglandine e analoghi delle prostaglandine*, come latanoprost, travoprost, bimatoprost e tafluprost, aumentano il deflusso uveo-sclerale di umore acqueo.

Hanno un'efficacia di 24 ore e presentano, come effetto collaterale, un aumento della pigmentazione iridea e della crescita delle ciglia.

- *α-agonisti non selettivi*, come clonidina e apraclonidina. Questi farmaci sono efficaci, ma sono frequenti episodi di tachiflasi e fenomeni allergici.
- *α₂-agonisti*, come la brimonidina. Riducono la produzione di umore acqueo e incrementano il deflusso dalla via uveo-sclerale.
- *Inibitori delle Rho-chinasi (netarsudil)* aumentano il deflusso dell'umore acqueo attraverso il trabecolato e abbassano in maniera importante la pressione oculare, soprattutto se associati alle prostaglandine. In Italia esiste solo una formulazione in collirio che combina il netarsudil con il latanoprost, efficace ma a volte non tollerata per i frequenti effetti collaterali (iperemia congiuntivale e bruciore).
- *Miotici*, come gli agenti parasimpaticomimetici o anticolinesterasici. Aumentano il deflusso dell'umore acqueo attraverso l'angolo camerulare. Sono controindicati in presenza di infiammazioni dell'iride e del corpo ciliare, e possono indurre, inoltre, anche uno spasmo accomodativo.
- *Inibitori dell'anidrasi carbonica*, come acetazolamide, diclorfenamide, dorzolamide e brinzolamide. Sono farmaci in grado di abbassare la pressione intraoculare attraverso la diminuzione della produzione di umore acqueo. Se impiegati per via sistemica (acetazolamide) hanno un'azione diuretica.
- *Osmotici*, come il mannitolo. Sono utilizzati nella terapia d'urgenza sistemica del glaucoma acuto. Provocano disidratazione del corpo vitreo e riduzione della pressione intraoculare in poco tempo. Occorre valutare le condizioni generali del paziente prima della loro somministrazione.

ANESTETICI

Gli anestetici oculari possono essere suddivisi in due gruppi: per uso topico e per uso iniettivo.

Gli anestetici per uso topico comprendono farmaci quali l'oxibuprocaina e la tetracaina. Vengono utilizzati per la tonometria a contatto e, in ambito chirurgico, per la rimozione di piccoli corpi estranei congiuntivali o corneali, nella chirurgia della cataratta e nella chirurgia refrattiva. Gli anestetici per uso iniettivo (iniezione parabolbare o retrobulbare) sono numerosi. La scelta va basata su elementi di ordine chirurgico: durata dell'intervento, necessità di blocco sensitivo e motorio completo, tempo d'instaurazione dell'effetto e tempo di recupero. I più usati sono la lidocaina, la bupivacaina, la mepivacaina e la ropivacaina a differenti concentrazioni. Al fine di migliorarne l'efficacia, questi farmaci anestetici possono essere utilizzati in combinazione con adiuvanti locali come l'adrenalina, o epinefrina, (che determina vasoconstrizione), la ialuronidasi (che favorisce la diffusione dell'anestetico) e il bicarbonato (che potenzia l'effetto antalgico del farmaco utilizzato).

ANTI-VASOPROLIFERATIVI

Negli ultimi anni la ricerca di base ha prodotto una nuova categoria di farmaci efficaci per la cura di molte malattie oculari caratterizzate da neovascolarizzazione retino-coroideale o edema maculare. Tali farmaci agiscono limitando l'attività patologica del VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, fattore di crescita di derivazione endoteliale). In particolare, il VEGF viene prodotto a livello intraoculare in quantità elevate in presenza di stimoli ipossici o infiammatori oculari, determinando da una parte la formazione di edema retinico e dall'altra la crescita di neovasi coroideali, intraretinici ed epiretinici. Queste manifestazioni patologiche sono alla base di molte patologie oculari importanti e molto diffuse come la retinopatia diabetica, la degenerazione maculare legata all'età nella forma essudativa, e l'occlusione venosa retinica. Per questo motivo essi stanno avendo un ruolo sempre più centrale nella terapia oculare. La somministrazione avviene attualmente per iniezione in camera vitrea secondo cicli terapeutici definiti, con una dose di carico definita *loading phase* e, successivamente, con una dose di mantenimento che può essere legata alle manifestazioni della malattia in regime PRN, Pro Re Nata, cioè al bisogno oppure secondo uno schema a intervalli predefiniti (schema fisso per esempio ogni mese o *Treat and Extend* che significa con intervalli predeterminati con progressivo allungamento tra un trattamento e l'altro). I farmaci in label oggi disponibili per questo tipo di trattamento sono: ranibizumab, aflibercept, brolicizumab e faricimab. È disponibile anche bevacizumab, farmaco off label, utilizzato con indicazioni diverse o secondo normative regionali anche in alcune forme di maculopatie. Attualmente sono in studio dispositivi intraoculari con funzione di deposito che permettano la costante diffusione del farmaco in sede intraoculare onde ridurre il numero di accessi del paziente. Numerosi protocolli di ricerca, invece, sono orientati a definire l'efficacia di tali farmaci nelle altre forme di maculopatie essudative o neovascolari (edema maculare infiammatorio, maculopatia in corso di miopia degenerativa).

Altre sostanze utilizzate in oftalmologia

PREPARATI OCULARI PER USO DIAGNOSTICO

La fluoresceina sodica e il rosa bengala sono utilizzati in procedure diagnostiche e per identificare aree corneali superficiali patologiche. Il rosa bengala è più efficace per la diagnosi di danno epiteliale congiuntivale; il suo uso va preceduto dall'instillazione di una goccia di anestetico topico.

LUBRIFICANTI OCULARI

I prodotti ad azione lubrificante e umettante sono costituiti soprattutto da sostanze in grado di formare soluzioni viscosi, che facilitano lo scorrimento della palpebra durante l'ammiccamento, e di creare un film lacrimale persistente e ben distribuito. I principali componenti di

questi lubrificanti sono i derivati della cellulosa, il polivinilalcol, il povidone, l'acido ialuronico e molti altri. Altre sostanze più viscosi, come il carbomer, vengono impiegate per lo più nella formulazione di pomate o gel lubrificanti oftalmici, più adatti per la somministrazione serale. Tali lubrificanti sono disponibili in contenitori o in blister multidose privi di conservante.

Per una corretta prescrizione di questi lubrificanti basata sulla loro composizione e viscosità, l'oculista deve riconoscere la patologia lacrimale, dalla sindrome di Sjögren alle diverse manifestazioni dei disordini lacrimali secondari a meccanismi infiammatori, ormonali, allergici o senili.

SOSTANZE OCULARI PER USO CHIRURGICO

Sostanze viscoelastiche

Sono derivati dello ialuronato di sodio, del condroitin solfato e dell'idrossipropilmetilcellulosa. Vengono utilizzati soprattutto durante l'intervento di cataratta sia per proteggere l'endotelio corneale e i tessuti circostanti sia per mantenere i volumi e gli spazi della camera anteriore, con l'obiettivo finale di facilitare e rendere più sicura la chirurgia oculare. Si suddividono, a seconda delle proprietà fisiche, in sostanze coesive o dispersive, con indicazioni chirurgiche differenti.

Sostituti vitreali

Nella chirurgia vitreoretinica vengono utilizzate varie sostanze, come i perfluorocarbonati liquidi, gli oli di silicone a differente viscosità e vari tipi di miscele gassose, utili quali sostanze tamponanti o riempitive la camera vitrea, a scopo temporaneo o permanente.

Enzimi

L'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) attiva la conversione del plasminogeno in plasmina, viene utilizzato in corso di chirurgia della vitreoretinica per dissolvere i coaguli emorragici e le raccolte ematiche sottoretiniche conseguenti a degenerazione maculare senile nella forma neovascolare avanzata. Un secondo enzima utilizzato per iniezione intraoculare è la microplasma. Tale enzima si è mostrato efficace nella risoluzione di adesioni tra il vitreo e la retina superficiale in sede maculare, causa di trazioni e lacerazioni del tessuto retinico. Attualmente il suo utilizzo si è ridotto vista l'applicabilità molto limitata e per i costi.

Terapia farmacologica e lenti a contatto

La terapia farmacologica può interagire con le lenti a contatto. Alcuni farmaci e conservanti contenuti in preparazioni oftalmiche possono, infatti, accumularsi nelle lenti morbide e indurre reazioni tossiche. Pertanto, salvo indicazioni mediche, le lenti vanno rimosse prima dell'instillazione di un collirio. Le pomate oftalmiche e le gocce oleose non devono mai essere applicate con le lenti a contatto.

Molti farmaci somministrati per via sistemica possono avere effetti indesiderati che coinvolgono l'uso delle lenti a contatto. Tra questi vi sono i contraccettivi orali (soprattutto quelli a più alto contenuto di estrogeni), i farmaci che riducono la frequenza dell'ammiccamento palpebrale (per esempio, gli ansiolitici, gli ipnotici, gli antistaminici e i miorilassanti), quelli che riducono la produzione di lacrime (per esempio, gli antistaminici, gli antimuscarinici, le fenotiazine e i farmaci correlati, alcuni β -bloccanti, diuretici e antidepressivi triciclici) e i farmaci che aumentano la lacrimazione (comprese l'efedrina e l'idralazina).

Altre preparazioni che possono influire sull'utilizzo di lenti a contatto sono l'acido acetilsalicilico (l'acido salicilico compare nelle lacrime e può essere assorbito dalle lenti a contatto, causando infiammazione oculare), la rifampicina e la sulfasalazina (che possono determinare alterazioni delle lenti).

SPERIMENTAZIONE CLINICA

Studi clinici: definizione

Uno studio clinico può essere definito come un'indagine condotta su un gruppo di soggetti per ottenere una migliore comprensione delle cause, dell'evoluzione e delle modalità di trattamento della patologia da cui sono affetti, con l'obiettivo finale di migliorare la durata e la qualità della vita. I metodi utilizzati nella ricerca clinica possono essere distinti in due grandi gruppi.

- *Studi sperimentali*, che comprendono gli studi clinici controllati e randomizzati condotti per valutare l'efficacia di farmaci e di altri interventi medici.
- *Studi osservazionali*, che possono essere descrittivi o analitici (studi di coorte, studi caso-controllo, studi cross-sectional).

STUDI SPERIMENTALI

Si definisce *esperimento* "un'azione esercitata su un oggetto o fenomeno naturale al fine di osservare un'eventuale modificazione prodotta dall'azione stessa. Si tratta di una serie di osservazioni realizzate in condizioni naturalmente o artificialmente controllate, in modo da poter riprodurre sia le condizioni sia i risultati delle osservazioni". Si definisce *sperimentazione* clinica ogni esperimento sistematico condotto su pazienti o volontari sani allo scopo di individuarne gli effetti. In particolare, in farmacologia la sperimentazione studia l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco in oggetto oltre a eventuali reazioni avverse, al fine di valutarne l'efficacia e la sicurezza.

Obiettivo della sperimentazione clinica è ottenere stime di efficacia valide e applicabili all'intera popolazione dei pazienti. L'aspetto etico di ogni sperimentazione clinica, cioè la prospettiva di osservare solo effetti favorevoli per il paziente, è naturalmente fondamentale. Pur non po-

tendo fornire certezze assolute circa la risposta clinica di ogni singolo paziente a un farmaco in sperimentazione, i risultati di studi clinici controllati offrono la migliore stima della probabilità che un paziente possa migliorare o guarire dopo avere assunto un nuovo farmaco.

Alla base della sperimentazione clinica vi sono vari approcci di studio. Fra questi, uno tra i più importanti è lo studio sperimentale controllato e randomizzato, in cui la formazione dei gruppi da confrontare (gruppo sottoposto al trattamento e gruppo di controllo) è affidata al caso (*randomizzazione*). In presenza di un numero di pazienti sufficientemente alto, la randomizzazione garantisce la formazione di gruppi omogenei e confrontabili.

Altro fattore importante in uno studio clinico sperimentale è il cosiddetto “mascheramento”, cioè l'impossibilità da parte del paziente e/o del medico sperimentatore di conoscere il trattamento assegnato o l'impossibilità del medico di conoscere l'andamento globale dello studio (*studio in cieco*). Anche l'uso del placebo, in mancanza di un trattamento alternativo efficace nel gruppo di controllo, permette di “mascherare” i trattamenti. Si definisce *doppio cieco* uno studio clinico randomizzato e controllato in cui né i pazienti né gli sperimentatori sono a conoscenza del tipo di trattamento assegnato ai diversi gruppi.

La sperimentazione clinica di un nuovo principio attivo condotta sull'uomo si attua attraverso quattro fasi successive: I, II, III e IV. Nella *fase I* il principio attivo viene somministrato a volontari sani per ottenere una valutazione preliminare di efficacia e sicurezza nell'uomo. Nella *fase II*, il cui scopo principale è stabilire il dosaggio e lo schema terapeutico appropriati, partecipano allo studio un numero limitato di pazienti affetti da una determinata malattia e un gruppo di controllo. Nella *fase III*, gruppi più numerosi di pazienti sono messi a confronto con gruppi trattati con placebo o con una terapia già disponibile, al fine di valutare l'efficacia e individuare le eventuali reazioni avverse del farmaco in sperimentazione. In questa fase gli studi sono randomizzati e in doppio cieco. La *fase IV* è una fase di valutazione del valore terapeutico e/o degli effetti dannosi del farmaco già in commercio (*farmacovigilanza*).

STUDI OSSERVAZIONALI

Negli studi osservazionali, al contrario delle sperimentazioni cliniche, lo sperimentatore non interviene direttamente sulle variabili osservate. L'area di interesse della ricerca osservazionale coincide con la cosiddetta epidemiologia clinica e comprende lo studio dei fattori che influenzano la malattia.

Gli studi osservazionali possono essere di tipo descrittivo o analitico. Gli *studi di tipo descrittivo* esaminano la frequenza, la distribuzione e l'andamento di una malattia nella popolazione. Ricercano, inoltre, eventuali fattori predittivi dell'insorgenza della malattia in esame, tentando di individuarne i fattori eziologici.

Gli *studi di tipo analitico* studiano le cause delle malattie, ricercando la relazione tra i fattori di esposizione e le patologie. Sono distinti in studi di coorte, studi caso-controllo e studi cross-sectional. Negli *studi di coorte* lo studio viene condotto su individui esposti o non esposti a un fattore di rischio (per esempio, il fumo di sigaretta), valutando nel tempo l'esito dell'esposizione, cioè la comparsa o meno di una malattia. Partendo, cioè, dalla possibile causa, si cerca di stabilire se avrà luogo, nel tempo, l'insorgenza di una patologia correlata. Negli *studi caso-controllo*, invece, si considera un gruppo di soggetti affetti da una malattia (i casi) e si studia “retrospettivamente” la loro esposizione a fattori di rischio nel passato, operando un confronto con un gruppo di individui (i controlli) che non presentano la malattia. Gli *studi cross-sectional* o trasversali consistono nella raccolta di dati sui pazienti in un determinato momento, senza considerare l'esposizione a fattori di rischio o la patologia. Vengono utilizzati per studiare la prevalenza istantanea di una malattia o per esaminarne le tendenze nel tempo.

PIRAMIDE DELLE EVIDENZE CLINICHE

La piramide delle evidenze cliniche (Fig. 25.5) rappresenta il grado di valore scientifico, in ordine crescente dall'alto in basso, dei vari tipi di studi sulla base dei principi della medicina basata su prove di efficacia (EBM, Evidence Based Medicine).

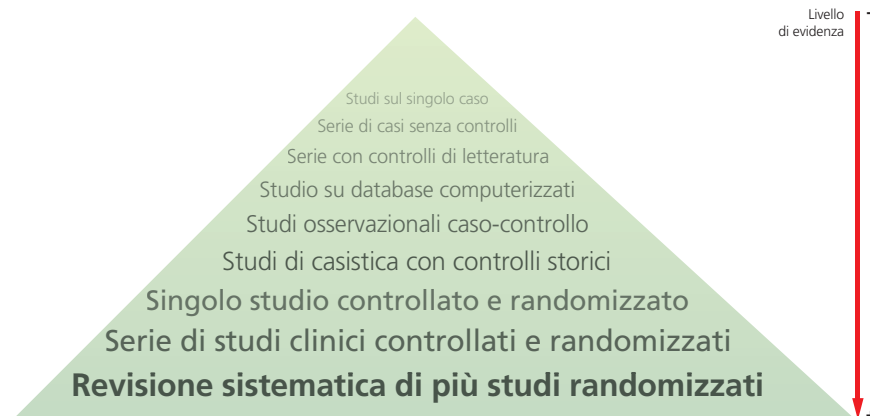


FIGURA 25.5 Piramide delle evidenze cliniche. Per la spiegazione si veda il testo.

TAKE HOME MESSAGE

- La prescrizione di colliri corticosteroidi da soli o associati ad antibiotici deve essere eseguita con attento controllo specialistico a causa delle importanti controindicazioni, soprattutto nelle infezioni da herpes simplex o in presenza di ulcere corneali.
- L'instillazione di farmaci in collirio può determinare effetti collaterali generali in seguito all'entrata nel circolo ematico del farmaco attraverso i vasi congiuntivali o attraverso la mucosa nasale dopo deflusso nei canali lacrimali.
- I farmaci che limitano l'attività patologica dei fattori di crescita di origine endoteliale (farmaci anti-VEGF) sono efficaci nelle degenerazioni maculari legate all'età di tipo essudativo e sono prescritti in base a determinati schemi terapeutici.
- La sperimentazione clinica di un principio attivo condotta sull'uomo si attua attraverso quattro fasi che riguardano sicurezza, dosaggio e schema terapeutico, efficacia e reazioni avverse e, con il farmaco già in commercio, valutazione del valore terapeutico.