

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Fisica e Astronomia

Corso di Laurea in Ottica e Optometria

TESI DI LAUREA

Interazione dei farmaci sistemici con i riflessi pupillari e accomodativi

Relatore: Prof. Andrea Leonardi

Laureando: Antoney Rizzato

Matricola: 1096002

Anno accademico 2017/2018

INDICE

ABSTRACT	P.1
CAPITOLO 1: L'ACCOMODAZIONE	P.3
1.1 Definizione di accomodazione	
1.2 Anatomia del cristallino	
1.3 Anatomia del corpo ciliare	
1.4 Meccanismo accomodativo e cambiamenti anatomici	
1.5 La via afferente ed efferente	
CAPITOLO 2: I RIFLESSI PUPILLARI: MIDRIASI E MIOSI	P.11
2.1 Definizione di midriasi e miosi	
2.2 Anatomia dell'iride	
2.3 Riflesso fotomotore: via afferente ed efferente	
2.4 Riflesso pupillare all'accomodazione: via afferente ed efferente	
2.5 Riflesso pupillare alla convergenza: via afferente ed efferente	
CAPITOLO 3: FARMACI CHE INFLUENZANO L'ACCOMODAZIONE E RIFLESSI PUPILLARI	P.19
3.1 Definizione di farmaco e introduzione generale alla farmacologia	
3.2 Farmaci agonisti e antagonisti dei recettori colinergici muscarinici	
3.3 Farmaci agonisti e antagonisti dei recettori adrenergici	
3.4 Farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina	
3.5 Farmaci che contengono sulfamidici: il topiramato	
3.6 Farmaci antimalarici: la clorichina	

- 3.7 Oppioidi
- 3.8 Allucinogeni
- 3.9 Psicostimolanti
- 3.10 Cannabis e derivati
- 3.11 Caffeina

CAPITOLO 4: CONSIDERAZIONI OPTOMETRICHE **P.43**

- 4.1 L'accomodazione in optometria
- 4.2 Il diametro pupillare in optometria

CONCLUSIONI **P.49**

BIBLIOGRAFIA **P.51**

SITOGRAFIA **P.55**

ABSTRACT

Lo scopo di questa tesi è quello di ricercare e descrivere i farmaci ad uso sistemico che possono interferire con i riflessi pupillari e accomodativi.

Nella prima parte vengono spiegati i meccanismi che regolano la funzione accomodativa e le dimensioni del diametro pupillare, l'anatomia delle parti coinvolte e le vie afferente ed efferente che regolano i due meccanismi.

Nella seconda parte dell'elaborato, dopo una breve introduzione alla farmacologia, vengono esposti ed approfonditi i farmaci trovati attraverso l'analisi di diversi articoli scientifici e testi di farmacologia, con l'obiettivo di spiegare il modo con cui essi interferiscono con i due meccanismi.

Nelle conclusioni si approfondisce l'importanza di questa ricerca, in quanto si vuole evidenziare l'importanza dello studio dell'accomodazione in corso di visita optometrica e come le dimensioni pupillari possano influenzare l'acuità visiva e il buon fine di un'applicazione di lenti a contatto (Lac). Per un optometrista diventa importante conoscere i farmaci che possono compromettere il risultato del nostro lavoro, e di conseguenza diventa fondamentale in sede di anamnesi chiedere i farmaci che un paziente assume e di documentarsi sulle caratteristiche di quel farmaco, con l'obiettivo di conoscere gli effetti collaterali che possono presentarsi durante la visita.

CAPITOLO 1: L'ACCOMODAZIONE

1.1 DEFINIZIONE DI ACCOMODAZIONE

Il termine accomodazione si riferisce alla capacità del cristallino di modificare il suo potere diottrico in modo da consentire la messa a fuoco sulla retina di oggetti posti a differenti distanze. Si tratta di un arco riflesso, che si verifica a causa dello sfuocamento dell'immagine retinica di un oggetto posto a distanza ravvicinata, dovuto all'eccitazione del sistema parasimpatico e in parte minore del sistema simpatico. E' un meccanismo neuromuscolare che agisce binocularmente associato a un movimento di convergenza dei bulbi oculari per evitare diplopia e alla miosi per ridurre le aberrazioni sferiche (1,2).

1.2 ANATOMIA DEL CRISTALLINO

Il cristallino è una lente biconvessa, trasparente e non vascolarizzata, posta tra l'iride ed il corpo vitreo e mantenuta in sede da un anello sospensorio anulare ancorato al corpo ciliare.

La faccia anteriore del cristallino è in contatto con l'epitelio pigmentato dell'iride, mentre quella posteriore con la ialoide anteriore. Una contrazione del muscolo ciliare determina un aumento della sua convessità e quindi della sua potenza ottica, in modo da portare a fuoco sulla retina le immagini a seconda della loro distanza (1,3).

Il cristallino presenta le seguenti caratteristiche (Figura 1):

- ha un diametro equatoriale 6,5 mm alla nascita e di 9 mm nell'adulto e uno spessore di 3,5 mm alla nascita e 5 mm nell'adulto;
- il raggio di curvatura della faccia anteriore e posteriore sono rispettivamente 10 mm e 6 mm;
- Il peso è di 60 mg alla nascita e raggiunge i 250 mg all'età di 80 anni (1).

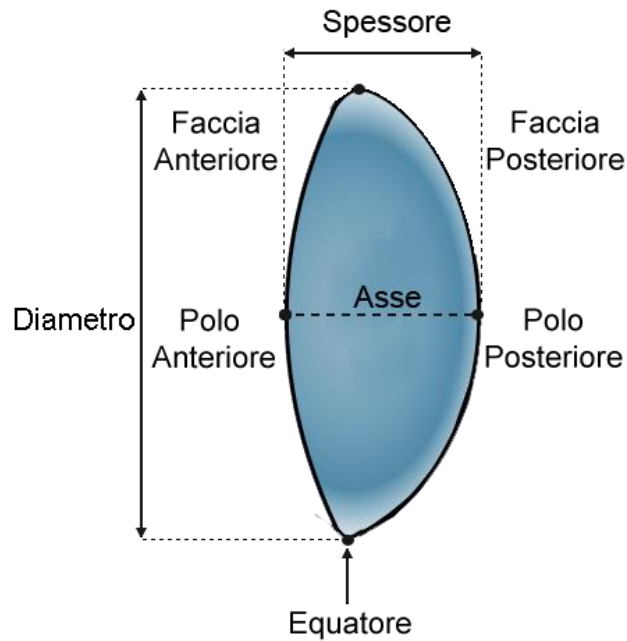


Figura 1: schema topografico del cristallino

Questi cambiamenti nelle dimensioni e nel peso sono conseguenza del fatto che il cristallino continua a crescere durante gli anni per la sovrapposizione di nuove fibre lenticolari che hanno origine dalle cellule epiteliali che si trovano a livello dell'equatore.

Istologicamente nel cristallino si distinguono queste componenti (Figura 2):

- la capsula che lo racchiude, è formata da una membrana trasparente elastica, divisa in una parte anteriore più spessa e da una posteriore. Non contiene fibre elastiche e la sua elasticità è da attribuire alla particolare disposizione delle fibre di cui la capsula è composta. Funge da barriera e impedisce a grandi molecole di entrare all'interno del cristallino (1,4).
- l'epitelio germinativo presente sotto la capsula anteriore è formato da un unico strato di cellule cuboidali. Queste cellule hanno un nucleo centrale e un citoplasma provvisto di ribosomi, apparato di Golgi e mitocondri. Si sviluppano per suddivisione mitotica, si allungano e iniziano a spostarsi verso l'equatore. Durante il processo di maturazione, il citoplasma perde la sua forma, il nucleo si frammenta e la cellula acquista l'aspetto di una

fibra lenticolare. Le nuove fibre si dispongono più lontane rispetto a quelle precedentemente formate e il risultato che ne deriva è una struttura a strati concentrici, simile ad una cipolla. Nel cristallino ci sono circa 2200 fibre disposte in maniera regolare e parallela (1).

- la corticale è la parte più esterna del cristallino, costituita da fibre che si formano in età adulta; nel giovane non c'è una netta distinzione tra corticale e nucleo. Verso i 40-50 anni si inizia ad evidenziare una colorazione giallastra nella corteccia dovuto all'accumulo di pigmenti (1).
- il nucleo è la parte più interna e rigida. E' formato da fibre della corteccia degenerate e compresse l'una sull'altra. Questo avviene perché le cellule morte non vengono eliminate dal cristallino, in quanto chiuso su se stesso, ma vengono spinte verso il centro causando un aumento della massa nucleare (3).

Il cristallino è mantenuto in sede da un legamento sospensore anulare chiamato Zonula di Zinn, costituito da sottilissime fibrille tese tra l'equatore del cristallino e il corpo ciliare (1).

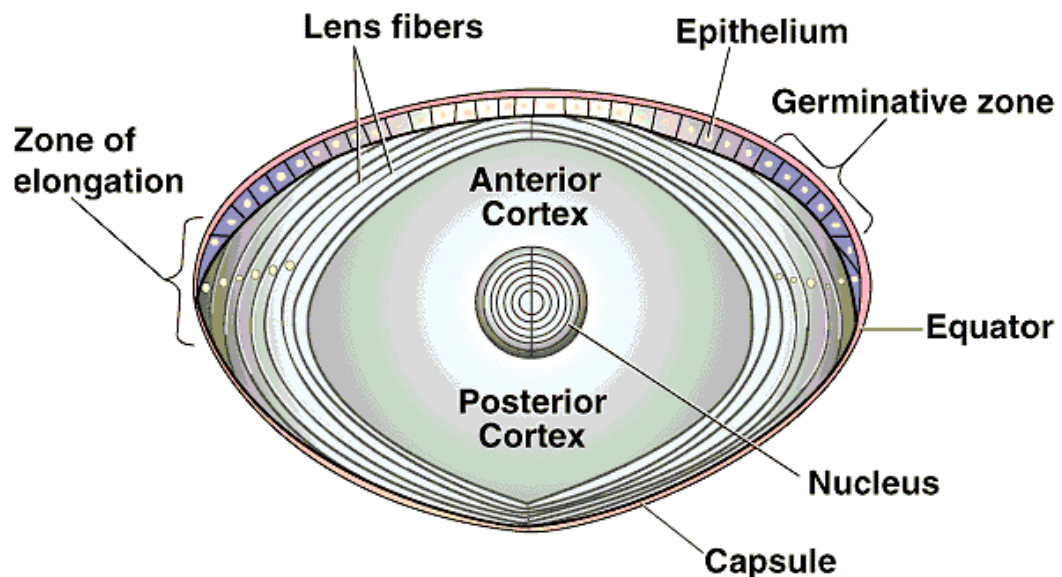


Figura 2: immagine di una sezione del cristallino che ci mostra la sua struttura: sono visibili la capsula, l'epitelio germinativo, la corticale e il nucleo.

Il cristallino è costituito al 35% da proteine (1) e al 58% d'acqua (3).

Presenta un'attività metabolica ridotta, essenziale al mantenimento della sua trasparenza. Essa consiste nella sintesi delle proteine e nella pompa potassio.

Essendo una struttura sprovvista di vascolarizzazione, le sostanze nutritive e quelle di rifiuto vengono scambiate con l'umore acqueo.

La trasparenza del cristallino è dovuta alla disposizione regolare e parallela delle fibrille che lo compongono, a loro volta costituite da molecole di proteine costituite da una sequenza regolare (1).

Il cristallino ha un potere diottrico a riposo di 14D, divise in 5D dovute alla curvatura della faccia anteriore e 9D dovute alla curvatura della faccia posteriore. Per ridurre le aberrazioni della periferia il potere diottrico si riduce dal centro alla periferia (1,2).

1.3 ANATOMIA DEL CORPO CILIARE

Il corpo ciliare è una struttura triangolare con base alla radice iridea e sperone sclerale e apice all'ora serrata (5). Ha una lunghezza di 6/7 mm con uno spessore variabile: è più sottile nella parte posteriore e si ispessisce man mano (6).

Il corpo ciliare si suddivide in due parti:

- La pars plicata, corrispondente al terzo anteriore del corpo ciliare, è lunga 2mm e comprende il muscolo ciliare e i processi ciliari
- La pars plana, corrispondente ai due terzi posteriori, è lunga 4 mm e costituisce un'area piatta di transizione verso la retina (5).

Il muscolo ciliare è un muscolo costituito esternamente da fibre a decorso longitudinale che si inseriscono nello sperone sclerale, ed internamente da fibre radiali e circolari. È innervato dal sistema parasimpatico e la sua contrazione

attraverso il legamento sospenditore del cristallino controlla l'accomodazione. La stimolazione parasimpatica che regola il meccanismo dell'accomodazione avviene grazie all'interazione con i recettori muscarinici presenti nel muscolo; questo argomento verrà approfondito nel terzo capitolo.

I processi ciliari sono una corona radiale di 80 pieghe vascolarizzate, costituito da uno stroma ricoperto da un doppio strato di cellule epiteliali, uno più interno non pigmentato e secretorio e uno esterno pigmentato. La funzione dei processi ciliari è quella di produrre l'umore acqueo.

Il muscolo ciliare, oltre a regolare l'accomodazione ha un'importante azione sullo sperone sclerale e sul trabecolato facilitando il deflusso dell'umore acqueo (5).

1.4 MECCANISMO ACCOMODATIVO E CAMBIAMENTI ANATOMICI

Il processo accomodativo si verifica grazie alla contrazione del muscolo ciliare.

La regione ciliare del muscolo si sposta in avanti prevalentemente per l'azione delle fibre meridionali e radiali e verso il centro dell'occhio per azione delle fibre circolari. Questo spostamento produce un rilassamento delle fibre zonulari.

Il rilasciamento della tensione esercitata dalle fibre comporta un aumento della curvatura della porzione centrale della faccia anteriore del cristallino, infatti il cristallino se non in tensione tende ad assumere una conformazione più sferica e questo si traduce in un aumento del potere complessivo. Ogni cambiamento della curvatura del cristallino produce una variazione di rifrazione, in quanto l'indice di rifrazione della lente (1,40) è diverso da quello dell'umore acqueo e vitreo (1,33) (1). Quando invece la contrazione del muscolo ciliare diminuisce, aumenta la tensione che questo applica sulle fibre zonulari facendo diminuire la curvatura del cristallino e quindi anche il potere complessivo (2). (Figura 3)

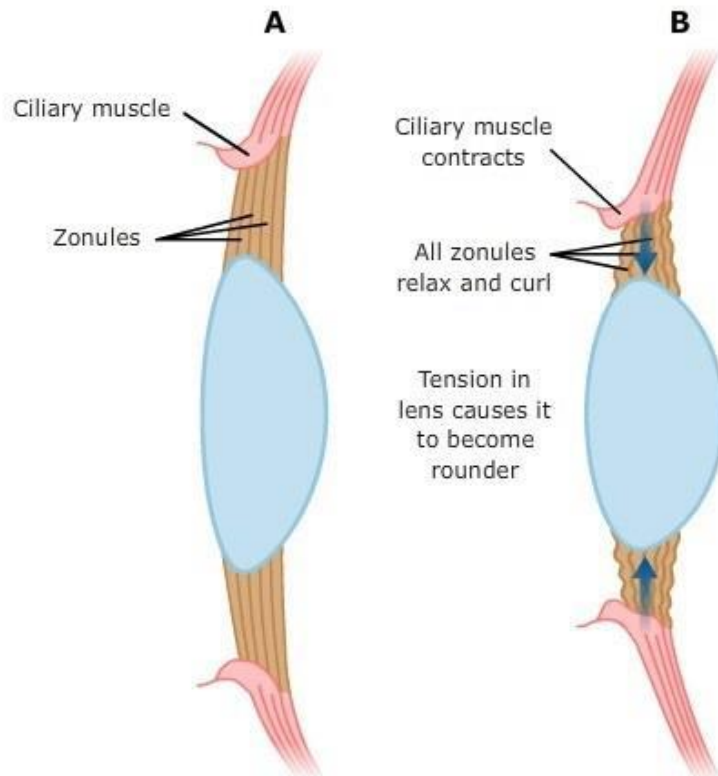


Figura 3: Meccanismo accomodativo

Il potere accomodativo nel bambino è massimo e decresce nel corso degli anni, fino ad azzerarsi dopo i 60 anni. Con la perdita di efficienza del sistema accomodativo il soggetto manifesta difficoltà nel mettere a fuoco da vicino, in quanto la sua ampiezza accomodativa si è ridotta. Questa condizione fisiologica dell'apparato visivo si chiama presbiopia. La diminuzione del potere accomodativo si può attribuire a diverse cause:

- Per Helmholtz, la presbiopia è legata ad una diminuzione dell'elasticità del cristallino o della capsula.
- Per Schachar, la presbiopia è dovuta alla continua crescita fisiologica del cristallino durante tutta la vita. Questo comporta una diminuzione della distanza tra muscolo ciliare ed equatore del cristallino, e quindi la forza che il muscolo ciliare può applicare sul cristallino si riduce linearmente con l'età (1).

1.5 LA VIA AFFERENTE ED EFFERENTE

L'accomodazione è innescata dalla percezione sfuocata di un oggetto posto a distanza ravvicinata. È opportuno approfondire quali siano le vie nervose che garantiscono l'attuazione e la modulazione di questo riflesso, che si suddivide in due vie, afferente ed efferente.

VIA AFFERENTE: L'informazione visiva si origina nella retina e prosegue attraverso il nervo ottico; le fibre si dividono a livello del chiasma ottico e continuano nei tratti ottici. Le fibre della radiazione ottica decorrono dal corpo genicolato laterale alle aree visive corticali, esattamente nell'area 17 di Brodmann e nell'area peristriata 19, come si vede in figura 4 (7).

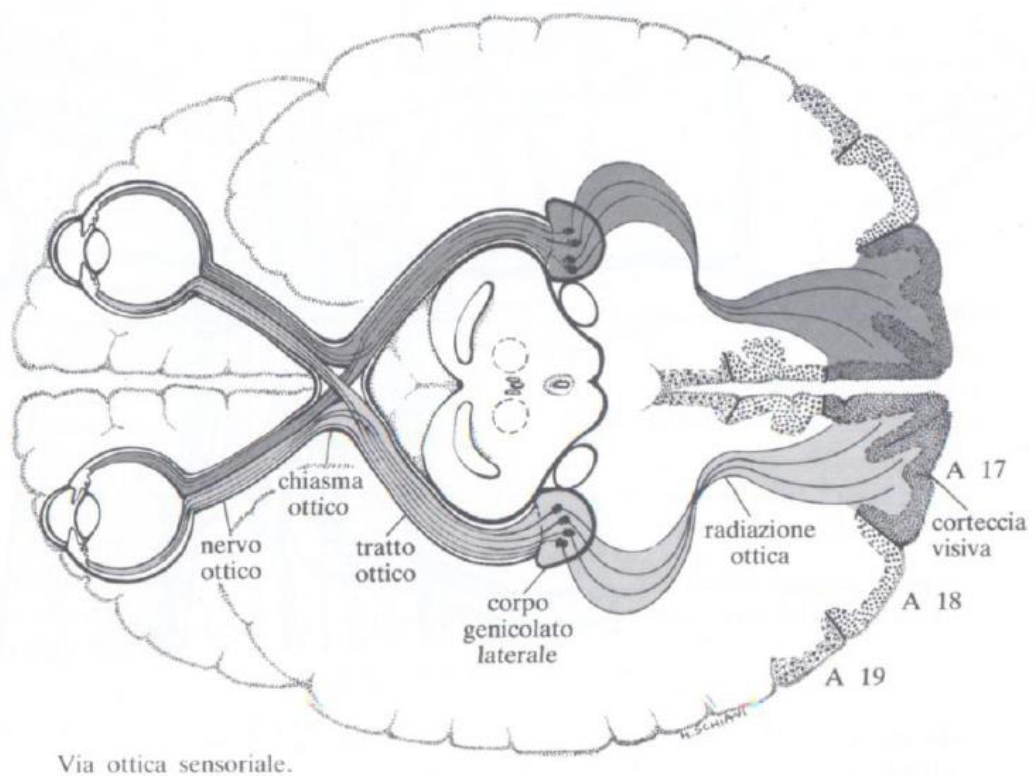


Figura 4: Schema della via afferente: l'informazione visiva parte dalla retina e raggiunge la corteccia.

VIA EFFERENTE: Dalla corteccia gli stimoli arrivano nel mesencefalo attraverso la via cortico-tettale, in corrispondenza del nucleo di Edinger-Westphal. Da qui gli assoni pregangliari parasimpatici afferenti decorrono nell'oculomotore, penetrano nell'orbita e raggiungono il ganglio ciliare. Da qui partono fibre gangliari che raggiungono il bulbo oculare attraverso i nervi ciliari brevi, perforano la sclera al polo posteriore e terminano sul muscolo ciliare, determinando la contrazione del muscolo (7). (Figura 5)

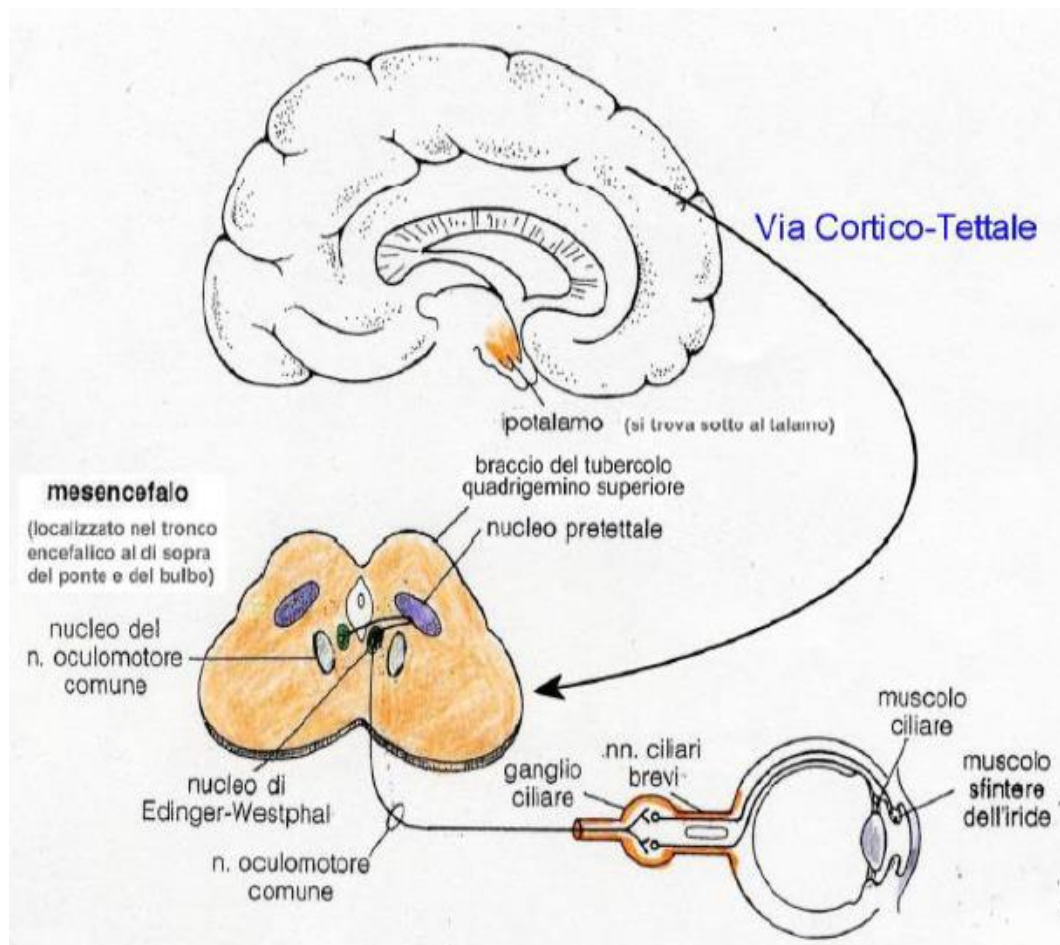


Figura 5: Schema della via efferente parasimpatica: dalla corteccia lo stimolo raggiunge il muscolo ciliare che si contrae e permette l'accomodazione.

CAPITOLO 2: I RIFLESSI PUPILLARI: MIDRIASI E MIOSI

2.1 DEFINIZIONE DI MIDRIASI E MIOSI

La midriasi e la miosi sono due meccanismi fisiologici che consistono nella variazione del diametro pupillare, che può modificarsi come risposta a numerosi fattori: illuminazione, condizioni di osservazione, influenze fisiologiche e patologiche e infine come conseguenza dell'uso di alcuni farmaci (2)

Con il termine midriasi si intende la dilatazione del diametro pupillare (Figura 6). La midriasi è un processo dovuto alla stimolazione del sistema simpatico e blocco delle fibre parasimpatiche del nervo oculomotore comune. Si verifica in luoghi con scarsa illuminazione o completamente bui, in soggetti attenti, eccitati o sottoposti a impegno mentale, in condizioni di paura, in alcune malattie come ictus, paralisi del nervo ottico o glaucoma e nell'assunzione di alcuni farmaci(2,4).



Figura 6: foto di una pupilla in midriasi

Con il termine miosi si intende il restringimento del diametro pupillare (Figura 7). La miosi è un processo innescato dalla stimolazione del parasimpatico e inibizione del simpatico. Si può assistere alla miosi in condizioni di forte luce,

infatti con l'aumentare dell'irraggiamento retinico il diametro si riduce di conseguenza. La contrazione della pupilla avviene in entrambi gli occhi anche se la stimolazione luminosa avviene in un solo occhio; se si valuta la risposta nell'occhio non illuminato si parla di risposta consensuale, mentre se si valuta la miosi nell'occhio illuminato direttamente si valuta la risposta diretta. Anche la miosi, come la midriasi, si può osservare in alcune condizioni patologiche, durante il trattamento con determinati farmaci, in particolari sensazioni emotive o in condizioni di stanchezza (4,5,7). Inoltre si può osservare costrizione pupillare in risposta ai meccanismi di accomodazione e convergenza.

Questo tipo di risposta è detto sincinetico, in quanto il muscolo ciliare, i muscoli retti interni e lo sfintere pupillare sono attivi contemporaneamente, anche se non sono legati indissolubilmente, in quanto l'azione di uno di questi muscoli non causa sempre l'attività dell'altro (4). La miosi a cui si assiste in relazione all'accomodazione e alla convergenza differisce da quella dovuta in risposta all'illuminazione in quanto insorge più lentamente e persiste per tutta la durata della fissazione ravvicinata, a differenza della seconda dove a una prima fase di costrizione pupillare segue una fase di adattamento (7).

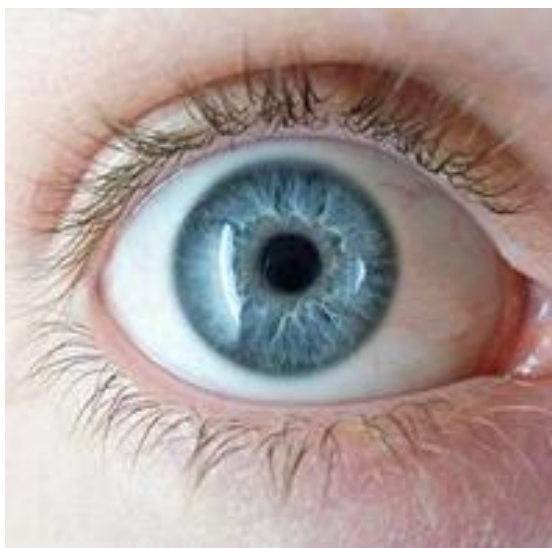


Figura 7: foto di una pupilla in miosi

2.2 ANATOMIA DELL'IRIDE

L'iride è un diaframma colorato di 12 mm di diametro e 0,5 mm di spessore, che divide la camera anteriore da quella posteriore. È situata dietro la cornea e anteriormente il cristallino, che la spinge verso la cornea. Nella zona centrale, leggermente spostato nasalmente, è presente un forame circolare, la pupilla.

Il diametro pupillare in condizioni di riposo è di circa 3 mm (5). La sua variazione dipende dall'azione dei muscoli costrittore e dilatatore della pupilla. Il diametro in condizioni normali varia da 2,5 a 6 mm, ma l'instillazione di farmaci miotici o midriatici può portare a valori compresi tra 1 e 9 mm (8).

La superficie anteriore dell'iride forma l'angolo irido-corneale con la camera anteriore la cui condizione è importante nella clinica del glaucoma. Nell'angolo è presente il canale di Schlemm che provvede al drenaggio dell'umore acqueo e quindi durante la midriasi il tessuto dell'iride si ammassa formando delle pieghe che coprono l'angolo. Ciò può ridurre o impedire il normale deflusso dell'umore acqueo. Di conseguenza, è importante tenere a mente questa considerazione quando si prescrivono farmaci che causano midriasi perché possono comportare un aumento della pressione oculare.

Esistono vari colori che l'iride può avere; questo colore è determinato geneticamente: deriva dal grado della densità dello stroma irideo che è di colore grigio neutro, e dal grado di sviluppo del pigmento irideo (3,5).

L'iride è costituita dal tessuto fibro-vascolare dello stroma irideo. È suddivisa in due regioni:

- La zona ciliare, la più esterna, costituisce i due terzi della superficie anteriore dell'iride. Presenta una struttura di creste radiali, che hanno un aspetto rettilineo durante la miosi e ondulato durante la midriasi. Queste sono più evidenti nelle iridi chiare. Sono presenti nell'area mediana dei solchi da contrazione circolari e concentrici, meno pigmentati rispetto al tessuto circostante e quindi più evidenti nelle iridi scure.

- La zona pupillare, la più interna, si estende fino al bordo pupillare. Ha una superficie liscia, regolare e con spessore minore rispetto alla zona ciliare.

Le due regioni sono divise dal collaretto, una linea festonata che si trova a 1,5mm dal bordo pupillare e corrisponde al piccolo cerchio arterioso dell'iride. Quest'ultimo insieme al grande cerchio arterioso dell'iride, che si trova alla base del corpo ciliare, provvedono alla vascolarizzazione iridea.

L'iride presenta posteriormente un epitelio pigmentato; in connessione con quest'ultimo e al di sotto dello stroma sono presenti i muscoli con attività di regolazione della pupilla:

- Lo sfintere della pupilla, muscolo costituito da una banda circolare di fibre muscolari lisce, intrecciate tra loro, concentriche alla pupilla, è innervato dal sistema parasimpatico e la stimolazione ne permette la contrazione con risultato la riduzione del diametro pupillare.
- Il dilatatore della pupilla, muscolo costituito da una lamina di fibre disposte radialmente, è innervato dal sistema simpatico, che stimolandolo ne permette la contrazione e quindi la dilatazione pupillare (3,5).

La pupilla quindi serve a regolare la quantità di luce che entra nell'occhio e ad eliminare i raggi marginali che interferirebbero con la nitidezza dell'immagine retinica; durante la midriasi l'epitelio pigmentato retinico funge da barriera e seleziona i raggi luminosi che devono raggiungere la retina; durante la miosi aumenta la profondità di campo e diminuisce l'aberrazione sferica e cromatica (5,8).

Viene riposta molta attenzione durante la valutazione clinica dei riflessi pupillari, osservando diversi aspetti.

Le due pupille vengono definite:

- Isocoriche quando le due pupille hanno lo stesso diametro
- Isocicliche quando entrambe si contraggono e si allargano con la stessa forma circolare, esenti da deformazioni

- Normoreagenti, quando si stringono normalmente in seguito allo stimolo fotomotore diretto e consensuale e a quello di accomodazione e convergenza

Un' alterazione di queste caratteristiche impone di inviare il soggetto a effettuare una visita oculistica, in quanto potrebbe significare la presenza di problemi al sistema nervoso o lesioni cerebrali (8,9).

Segue un approfondimento delle vie nervose attraverso cui si attuano il riflesso fotomotore e quello all'accomodazione e alla convergenza.

2.3 RIFLESSO FOTOMOTORE: VIA AFFERENTE ED EFFERENTE

Il riflesso fotomotore è il riflesso che fa stringere o allargare la pupilla in risposta alle variazioni di luminanza.

MIDRIASI (illustrata in Figura 8)

VIA AFFERENTE: la via afferente del meccanismo dilatatore è ignota

VIA EFFERENTE: le fibre provengono dal centro cilio-spinale di Budge, situato nei segmenti del midollo spinale corrispondenti alla VII vertebra cervicale e I dorsale, queste si immettono nella catena latero-vertebrale e si dirigono in alto fino al ganglio cervicale superiore; qui partono neuroni post gangliari, che attraverso il plesso carotideo e la prima branca del V paio di nervi cranici giungono attraverso i nervi ciliari lunghi al muscolo dilatatore della pupilla, la cui stimolazione ne permette la contrazione e quindi la dilatazione pupillare (8,9).

MIOSI (illustrata in Figura 8)

VIA AFFERENTE: lo stimolo luminoso raccolto dai recettori retinici attraverso i nervi ottici prima e i tratti ottici successivamente raggiunge i nuclei di Edinger-Westphal, disposti in entrambi i lati del mesencefalo e collegati fra loro

VIA EFFERENTE: dai nuclei di Edinger-Westphal di ogni lato parte il neurone efferente, costituito dal ramo inferiore del nervo oculomotore comune. Questo entra nell'orbita attraverso la fessura sfenoidale e arriva al ganglio ciliare, vicino all'apice dell'orbita, tra il nervo ottico e il muscolo retto laterale; da qui attraverso i nervi ciliari brevi lo stimolo arriva allo sfintere della pupilla, la cui stimolazione ne permette la contrazione e quindi la costrizione pupillare (8,9).

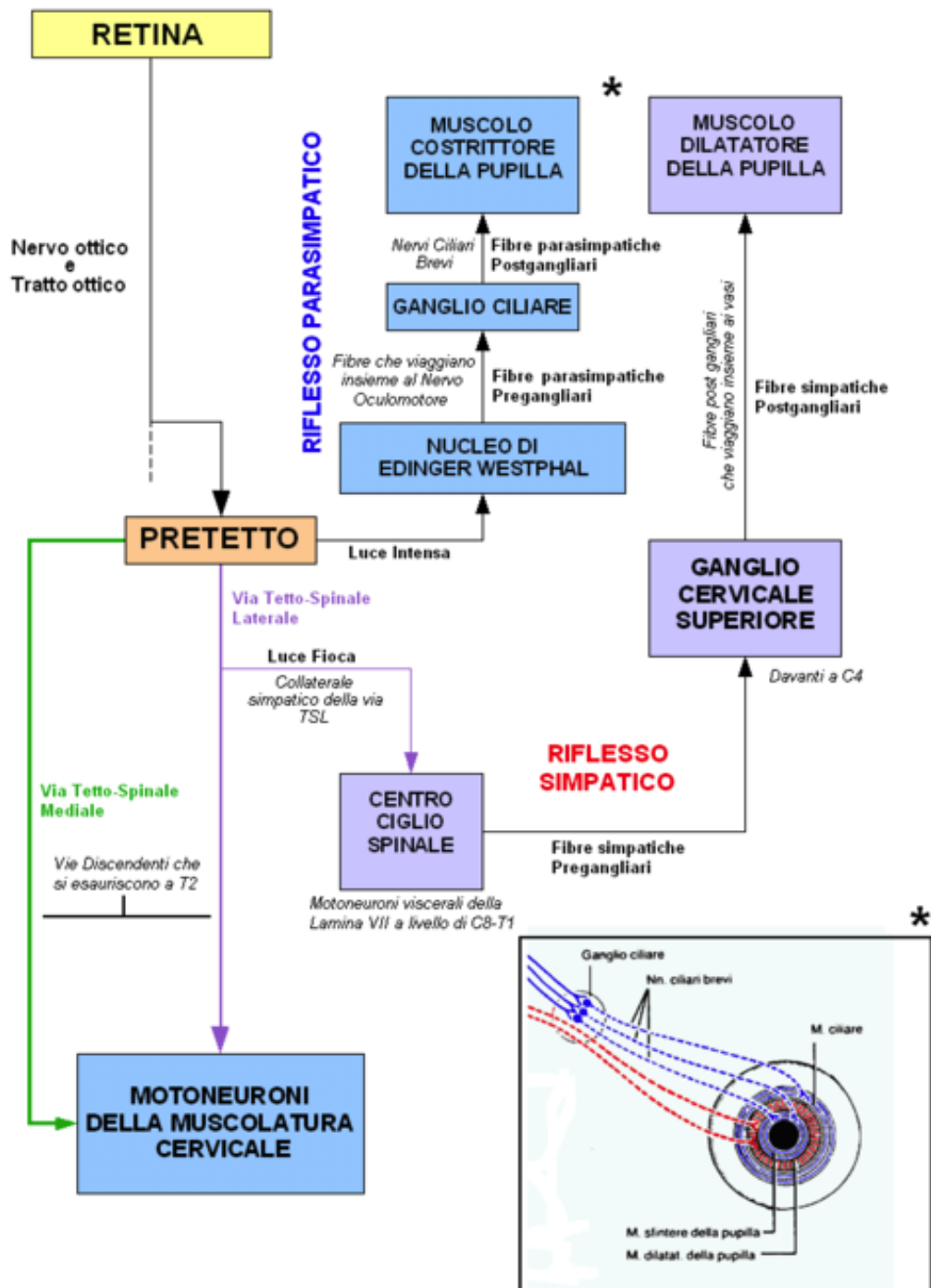


Figura 8: Schema della vi simpatica e parasimpatica responsabili rispettivamente di midriasi e miosi

La conoscenza delle vie nervose del riflesso fotomotore ci permette di spiegare il perché della presenza del riflesso consensuale: quando viene esposto un solo occhio alla luce, lo stimolo luminoso che viene trasportato dal nervo ottico corrispondente si incrocia nel chiasma ottico, passando ad entrambi i tratti ottici; l'informazione raggiunge l'area pretettale che è collegata ai nuclei di entrambi i lati del mesencefalo, dai quali parte la risposta efferente per entrambi gli occhi. Quindi la cecità di un occhio abolisce il suo riflesso diretto alla luce ma non quello consensuale (8).

2.4 RIFLESSO PUPILLARE ALL'ACCOMODAZIONE: VIA AFFERENTE ED EFFERENTE

È il riflesso che fa contrarre la pupilla in risposta al meccanismo accomodativo nella visione da vicino. Un approfondimento delle vie nervose ci può aiutare a comprendere meglio come i due meccanismi sono collegati.

VIA AFFERENTE: lo stimolo luminoso raggiunge la retina attraverso i nervi ottici e successivamente attraverso i tratti ottici raggiunge la corteccia occipitale

VIA EFFERENTE: la via efferente che parte dalla corteccia occipitale non è solo una:

- Alcune fibre vanno dalla corteccia occipitale direttamente al nucleo di Edinger-Westphal e seguono la via del riflesso fotomotore
- Altre fibre vanno dalla corteccia occipitale alla corteccia occipitale e successivamente al nucleo di Edinger-Westphal e da qui le fibre raggiungono il muscolo ciliare, provocandone la contrazione che innesca il meccanismo accomodativo
- Ulteriori fibre vanno dalla corteccia occipitale al nucleo di Edinger-Westphal e da qui vanno direttamente ad innervare il muscolo retto interno provocandone la contrazione e quindi il fenomeno della convergenza (8,9).

2.5 RIFLESSO PUPILLARE ALLA CONVERGENZA: VIA AFFERENTE ED EFFERENTE

È il riflesso che fa contrarre la pupilla in risposta alla contrazione dei muscoli retti interni, che fanno convergere gli occhi per indirizzare le due fovee sull'oggetto di sguardo situato a distanza ravvicinata.

VIA AFFERENTE: il riflesso viene attivato da impulsi propriocettivi (provenienti da recettori situati nei muscoli) quando i muscoli retti si contraggono

VIA EFFERENTE: gli impulsi attraverso il terzo nervo cranico arrivano al nucleo di Edinger-Westphal, da qui partono fibre che fanno sinapsi nel ganglio ciliare con i nervi ciliari brevi che vanno a stimolare il muscolo sfintere della pupilla, con conseguente miosi (8).

CAPITOLO 3: FARMACI CHE INFLUENZANO L'ACCOMODAZIONE E I RIFLESSI PUPILLARI.

3.1 DEFINIZIONE DI FARMACO E INTRODUZIONE GENERALE ALLA FARMACOLOGIA

Un farmaco è una sostanza o un'associazione di sostanze esogene che presentano proprietà curative o profilattiche di una malattia, con lo scopo di correggere, modificare o ripristinare le funzioni fisiologiche (10); quindi il farmaco introdotto non induce nuove funzioni, ma modifica qualitativamente quelle preesistenti (11).

Ogni farmaco è costituito da un principio attivo, cioè la sostanza che produce gli effetti nel nostro organismo, più degli eccipienti, che sono delle componenti inerti del farmaco; queste hanno diversi scopi tra cui dare volume al preparato, facilitare l'assorbimento del farmaco, prolungare la permanenza nel sito di somministrazione, conferire un aspetto o un sapore più gradevole e impedire la contaminazione microbica del preparato (12).

I farmaci possono essere di origine naturale, semisintetica o sintetica.

Nella ricerca effettuata in questa tesi è stata considerata la farmacodinamica di questi farmaci, cioè gli effetti biochimici e fisiologici sull'organismo (11).

Per permettere ad un farmaco di svolgere nel modo adatto il suo lavoro e con esiti positivi, è importante che venga studiata una corretta terapia farmacologica, che si basa su:

- Scelta del farmaco con l'azione più adatta al trattamento della malattia
- Via di somministrazione più opportuna
- Frequenza di somministrazione corretta.

Questi tre elementi influenzano la permanenza del farmaco nel sito d'azione, infatti l'intensità dell'effetto di un farmaco dipende dalla sua concentrazione nel sito d'azione.

Il bersaglio d'azione dei farmaci si può trovare nella membrana plasmatica, dentro la cellula o fuori la cellula. La maggior parte dei bersagli d'azione è di natura proteica, e tra le proteine bersaglio d'azione ci sono i recettori, macromolecole che legano sostanze endogene coinvolte nella comunicazione tra cellule e ne mediano gli effetti (12). Molti dei farmaci trovati nella seguente ricerca agiscono proprio sulla comunicazione con i recettori dei muscoli che regolano l'accomodazione e il diametro pupillare, aumentando o bloccando la stimolazione del sistema nervoso con questi.

Però nessun farmaco è completamente selettivo nella sua azione, quindi possono comparire effetti collaterali su cellule, tessuti, organi diversi da quelli del bersaglio d'azione. Infatti gli effetti collaterali da farmaco sono un grande problema clinico.

Gli effetti collaterali non sorgono in tutte le persone che fanno uso del farmaco: alcuni soggetti fanno uso senza presentare nessun problema, in alcuni soggetti si può creare un effetto collaterale mentre in alcuni un effetto diverso, e infine lo stesso effetto si può verificare con intensità e gravità diversa da una persona all'altra. Queste variazioni dipendono da molti fattori, come le differenze nella produzione del farmaco, l'uso appropriato o meno da parte del paziente, la via di somministrazione, dalla costituzione degli eccipienti utilizzati nel prodotto (13).

Ci sono certi fattori che incrementano di molto la possibilità che si verificano effetti indesiderati al farmaco. Tra questi c'è la durata del trattamento, infatti se si fa uso di un farmaco per un lungo periodo è più probabile che crei dei problemi, in quanto si può creare un accumulo del farmaco all'interno dell'organismo con possibilità della comparsa di effetti tossici. Un altro fattore importante è il dosaggio, infatti usare un determinato farmaco a dosi elevate aumenta il rischio di effetti collaterali; inoltre questi effetti, spesso, possono coincidere proprio con l'aumento della dose in corso di terapia (11,13).

Anche i fattori inerenti al paziente sono importanti:

- la genetica rappresenta il determinante più importante di variabilità della risposta ai farmaci, ed è la responsabile maggiore delle marcate

differenze quantitative e qualitative dell'attività dei farmaci tra diversi pazienti.

- La dieta che il paziente segue, e quindi gli alimenti che egli assume sono in grado di influenzare la risposta a un trattamento farmacologico.
- L'età diventa un fattore significativo nella creazione degli effetti collaterali. Nei pazienti anziani, oltre al fatto che è più probabile che utilizzino un farmaco per lunghi periodi, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco diventano meno efficienti con il passare degli anni.
- La gravidanza, in quanto può indurre variazioni significative della concentrazione plasmatica del farmaco. Quindi durante la gravidanza i farmaci vanno prescritti e utilizzati con dovuta cautela.
- La presenza di altre patologie nell'organismo può influire sia sull'esito della terapia farmacologica che sugli effetti collaterali. Infatti una malattia a carico di organi predisposti all'escrezione del farmaco, come fegato e reni, possono non permettere la corretta eliminazione del farmaco, e quindi la possibilità di effetti indesiderati o tossici (11,13)

Quindi nel momento in cui il medico prescrive una terapia deve prendere in considerazione tutti questi fattori, cercando di prescrivere il tipo, la dose e la modalità di somministrazione migliore per evitare il verificarsi di successivi problemi, considerando il gran numero di persone che assumono farmaci quotidianamente.

Infatti come si può osservare nella Tabella I, una gran percentuale della popolazione generale italiana, compresi ragazzi molto giovani, utilizza farmaci. Inoltre si può notare che questo numero cresce proporzionalmente con l'aumentare dell'età.

Tabella I: Utilizzo di farmaci della popolazione italiana dal 2011 al 2015 suddiviso per classi di età. [“Italia in cifre 2016”, Istat 90]

CONSUMATORI DI FARMACI* PER CLASSE DI ETÀ

Anni 2011-2015, migliaia di persone

Classi di età	2011		2013		2015	
	Valore assoluto	% su popolazione stessa età	Valore assoluto	% su popolazione stessa età	Valore assoluto	% su popolazione stessa età
Fino a 14 anni	1.224	14,5	1.104	13,0	1.165	13,9
15-34 anni	2.608	19,6	2.437	18,8	2.604	20,3
35-64 anni	9.774	37,8	10.102	38,6	10.341	39,3
65 anni e più	9.600	79,6	10.330	82,2	10.692	82,1
Totale	23.206	38,9	23.974	39,8	24.802	41,0

* nei due giorni precedenti l'intervista

Segue un approfondimento sui farmaci che in base alle loro caratteristiche possono interferire con il meccanismo dell'accomodazione, con la miosi e la midriasi. La ricerca è stata effettuata su quei farmaci sistemici usati per trattare varie malattie o disfunzioni che possono colpire il nostro organismo e sono stati esclusi i farmaci ad uso topico che vengono utilizzati direttamente sulla superficie oculare. Molti dei farmaci trovati hanno anche altri effetti oculari, ma non verranno presi in considerazione.

Oltre ai soli farmaci la ricerca è stata effettuata anche su alcune sostanze o droghe non utilizzate come farmaci, ma che risulta importante conoscere, visto la grande diffusione nella nostra società e che possono compromettere la buona riuscita di una visita optometrica o di un'applicazione di lenti a contatto.

Osservando il grafico in Figura 9, infatti, possiamo vedere che il 33% della popolazione italiana tra i 15 e 64 anni nel corso della propria vita ha provato almeno una sostanza psicoattiva illegale; il dato aumenta fino al 44% se si osserva la popolazione giovanile tra i 15 e 34 anni.

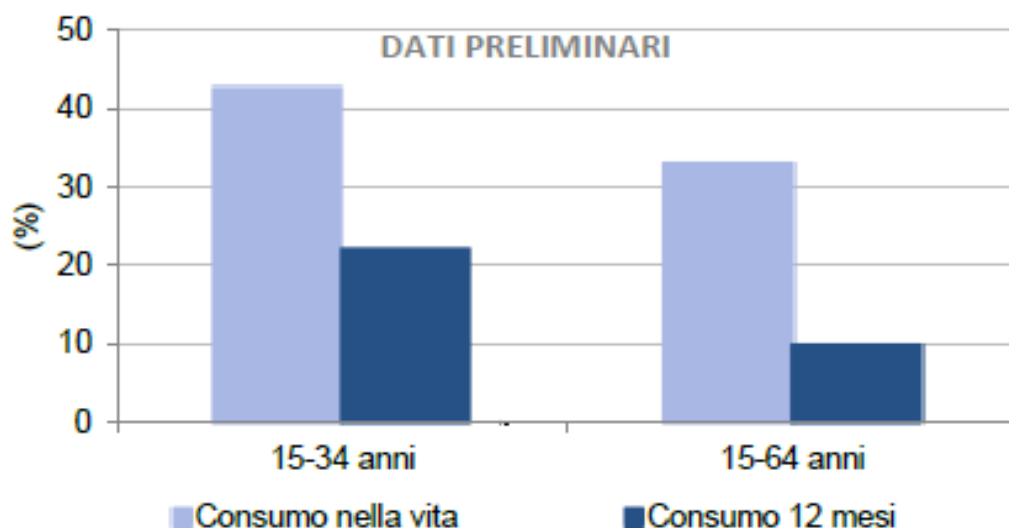
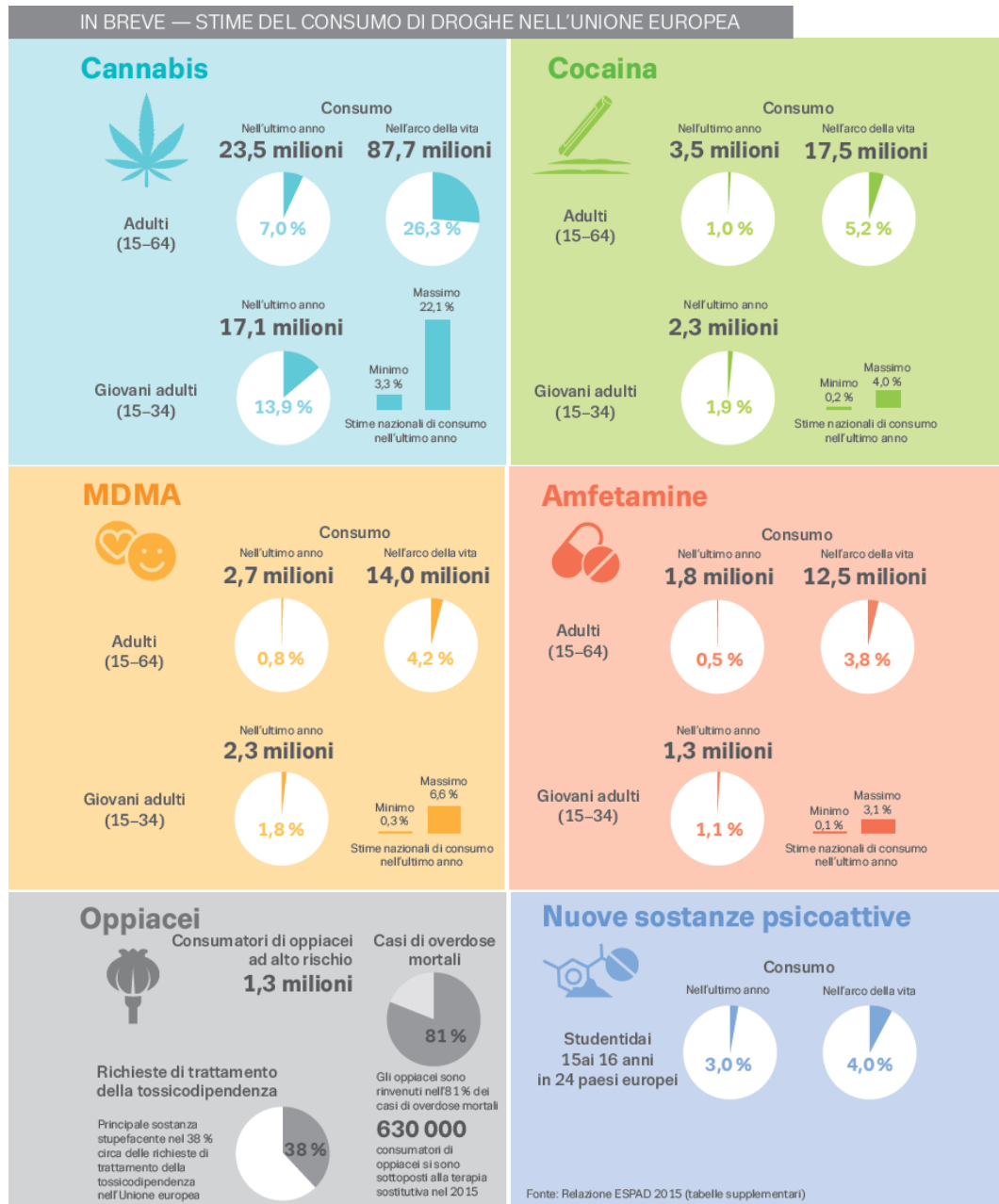


Figura 9: Percentuali di consumatori di almeno di una sostanza stupefacente nella popolazione generale e tra i giovani adulti, nella vita e negli ultimi dodici mesi. Anno 2017. [Relazione annuale al Parlamento 2017 sullo stato delle tossicodipendenze in Italia, Dipartimento Politiche Antidroga]

La tabella II invece ci permette di avere un'idea più specifica sul fenomeno del consumo delle sostanze illecite nell'Unione Europea. Si può osservare una differenziazione infatti sia in base alla fascia d'età sia al tipo di sostanza.

Il dato più evidente è che la cannabis è la sostanza più utilizzata in Europa, soprattutto tra i giovani. Nel capitolo relativo alla cannabis e ai suoi effetti collaterali oculari, verrà approfondito il trend di consumo di questa sostanza in Italia, essendo la situazione a noi più vicina.

Tabella II: Sintesi del consumo di droghe nell'Unione Europea nel 2015 suddiviso per classi di età e per tipologia di sostanza. [“Relazione Europea sulla droga 2017”]



3.2 FARMACI AGONISTI E ANTAGONISTI DEI RECETTORI COLINERGICI MUSCARINICI

I recettori colinergici si suddividono in due tipi:

- I recettori nicotinici, sensibili all'agonista nicotina, sono recettori canale che si trovano nelle giunzioni neuromuscolari, nei gangli del sistema nervoso autonomo, e nel sistema nervoso centrale
- I recettori muscarinici, sensibili all'agonista muscarina, sono recettori accoppiati a proteina G. Ne esistono 5 tipi e si possono trovare negli organi o tessuti innervati dal sistema nervoso autonomo o nei neuroni del sistema nervoso centrale.

Tali recettori mediano gli effetti dell'acetilcolina (ACh), un neurotrasmettitore liberato dalle fibre parasimpatiche che innervano i due muscoli (13,14).

A livello oculare questi recettori sono espressi dallo sfintere dell'iride e dal muscolo ciliare. In questi due muscoli sono presenti recettori muscarinici soprattutto di tipo M3 (15).

Gli agonisti muscarinici vengono detti anche parasimpaticomimetici, per la loro caratteristica di emulare la stimolazione parasimpatica.

La trasmissione parasimpatica parte dai neuroni pre-gangliari parasimpatici localizzati nel tronco-encefalico e nel tratto sacrale del midollo spinale. Questi fanno sinapsi con neuroni post-gangliari il cui corpo cellulare si trova in gangli posti in prossimità o nello spessore degli organi innervati. Questo comporta il rilascio di acetilcolina, che va a legarsi con i recettori muscarinici del muscolo, così da mediarne gli effetti. I farmaci parasimpaticomimetici quindi riproducono l'azione dell'ACh agendo direttamente sui recettori (12).

La conseguenza della stimolazione parasimpatica sui recettori muscarinici del muscolo sfintere della pupilla ha come risultato la riduzione del diametro pupillare (miosi), in quanto la stimolazione permette la contrazione del muscolo.

La stimolazione dei recettori del muscolo ciliare porta a una contrazione del muscolo, che porta a un allentamento dei muscoli sospensori del cristallino; in

questo modo il cristallino assume una forma più convessa, consentendo la messa a fuoco su oggetti posti a distanza ravvicinata (accomodazione) (12,15,16).

Essendo i recettori muscarinici molto diffusi nel nostro corpo, i farmaci parasimpaticomimetici sono molto utilizzati ad uso sistemico come terapia per molte malattie, però a causa del fatto che questi farmaci non sono in grado di selezionare solo i recettori di un determinato organo o tessuto, si possono avere effetti indesiderati in siti che non sono i bersagli desiderati del farmaco (16). Quindi l'assunzione di un farmaco parasimpaticomimetico ad una determinata dose o per un certo periodo di tempo può indurre effetti oculari indesiderati:

- la miosi indotta dalla contrazione dello sfintere della pupilla può portare ad una riduzione dell'acuità visiva, soprattutto nelle ore notturne
- la prolungata contrazione del muscolo ciliare (spasmo accomodativo) può creare una visione offuscata, dovuta alla mancata messa a fuoco di oggetti distanti (miopia reversibile) (12,15)

Esistono vari farmaci sistemici che hanno o possono avere effetti indesiderati sul muscolo ciliare e sullo sfintere della pupilla:

- la pilocarpina, usata solitamente come collirio miotico nel trattamento del glaucoma, viene usata anche ad uso sistemico alla dose di 5 mg 4 volte al giorno nel trattamento della secchezza oculare o orale nella sindrome di Sjogren e della xerostomia (secchezza delle fauci) conseguente alla terapia di tumori del tratto cervicale (14);
- il carbacolo, usato anche questo solitamente come collirio miotico nel trattamento del glaucoma, e il betanecolo, vengono usati anche ad uso sistemico per il trattamento della ritenzione urinaria post-operatoria o da vescica neurogenica o ipotonica. Il betanecolo viene anche usato con lo scopo di stimolare la motilità intestinale (14);
- la metacolina, usata sottoforma di aerosol, per il test di stimolazione bronchiale per la sindrome bronco-ostruttiva e asma (14); si possono osservare effetti collaterali per il contatto diretto con la superficie oculare dovuta alla fuoriuscita della terapia via aerosol (16);

- la piridostigmina, un inibitore con attività colinergica usato nella terapia della miastenia grave(16).

Oltre a questi farmaci, anche altri farmaci parasimpaticomimetici usati nelle dosi o nelle modalità sbagliate, possono dare effetti indesiderati su un organo diverso da quello bersaglio, compresi muscolo ciliare e sfintere della pupilla.

Gli antagonisti muscarinici sono chiamati anche parasimpaticolitici o anticolinergici, perché bloccano le azioni del sistema parasimpatico in quanto sono antagonisti dell'Ach a livello dei recettori muscarinici (12,14).

La conseguenza dell'inibizione della stimolazione parasimpatica sui recettori muscarinici del muscolo sfintere della pupilla ha come risultato l'aumento del diametro pupillare (midriasi), in quanto permette il rilasciamento del muscolo.

Mentre l'inibizione della stimolazione dei recettori del muscolo ciliare porta a un rilassamento del muscolo, quindi a una costrizione dei muscoli sospensori del cristallino; in questo modo il cristallino assume una forma più concava, consentendo la messa a fuoco su oggetti posti a distanza, producendo un blocco dell'accomodazione (cicloplegia) (12,15,16).

Esistono vari farmaci con attività antagonista dei recettori muscarinici nel nostro corpo, e avendo molti attività non selettiva non permettono di selezionare un recettore in un determinato sito d'azione, evidenziando possibili effetti collaterali in organi o muscoli diversi dal bersaglio desiderato.

Tra questi farmaci possiamo trovare:

- l'atropina (13,16), un farmaco in grado di inibire tutte le funzioni del sistema parasimpatico e le funzioni muscariniche del sistema colinergico cerebrale; questo permette di avere vari impieghi terapeutici. Viene utilizzata anche in ambito oculistico, viene usata sotto forma di collirio o pomata oftalmica per indurre un'intensa e prolungata midriasi e cicloplegia per il trattamento di cheratiti, diagnosi dei difetti di rifrazione e esame del fondo dell'occhio; a livello sistemico viene usata in gastroenterologia, per le sue proprietà antispastiche; viene somministrata per controllare la diarrea, in associazione con altri farmaci

antidiarroici. Viene inoltre usata in piccole dosi in preparati per aerosol, per portare sollievo nella rinite acuta, in quanto l'atropina riduce le secrezioni dell'apparato respiratorio (14);

- la scopolamina (13,16), nella forma di derivato quaternario come la scopolamina butilbromuro, viene utilizzata a livello sistemico sotto forma di compresse, supposte o fiale per via intramuscolare o endovenosa, nel trattamento delle coliche addominali e colon irritabile (14). La scopolamina viene utilizzata sotto forma di cerotti utilizzati per la prevenzione del vomito da movimento o cinetosi (mal d'auto, mal di mare). Tra gli effetti collaterali c'è la dilatazione pupillare con conseguenti disturbi alla vista, specialmente dopo le 24 ore di applicazione (17). Inoltre è stato riportato che la scopolamina può causare una midriasi unilaterale quando è usata come antiemetico nei pazienti in cura chemioterapica (18) e quando viene utilizzata per la prevenzione della nausea postoperatoria di chirurgia plastica o ricostruttiva (19);
- un broncodilatatore, l'ipatropio bromuro, farmaco utilizzato nel trattamento dell'asma e della broncopatia polmonare ostruttiva, somministrata in soluzioni nebulizzate attraverso aerosol (13,14,16). Si è potuto osservare una dilatazione della pupilla unilaterale nella terapia con ipatropio nebulizzato, per la fuoriuscita del farmaco dalla maschera (20);
- alcuni farmaci antistaminici sono antagonisti muscarinici e possono avere effetti collaterali sullo sfintere della pupilla e sul muscolo ciliare. Questi tipi di farmaci vengono utilizzati per le allergie, per l'ulcera peptica o per dare un aiuto nel dormire. Un esempio di questa tipologia di farmaci sono la prometazina e la ranitidina (13,14,21);
- gli antidepressivi triciclici sono farmaci con attività anticolinergica (13,14,16). Vengono utilizzati nei casi di depressione, ansia, attacchi di panico e bulimia. Questi farmaci tra i vari effetti nel nostro organismo presentano quello del blocco dei recettori muscarinici dello sfintere della pupilla e del muscolo ciliare, causando midriasi e visione offuscata.

Quest'ultima solitamente compare all'inizio della terapia; i pazienti sviluppano una tolleranza verso questo effetto collaterale e inoltre la visione tende a tornare normale nel tempo. Se il problema persiste e la terapia con gli antidepressivi viene mantenuta a lungo tempo, la prescrizione di un agonista colinergico topico può aiutare (22). Tra gli antidepressivi con questo effetto collaterale possiamo ricordare la imipramina, l'amitriptilina, la clomipramina, la despipramina, la nortriptilina (16,23);

- il disopiramide, un farmaco utilizzato per trattare o prevenire pericolose aritmie cardiache e altre anomalie del ritmo cardiaco, se impiegato ad uso sistemico a dosi elevate ha effetti oculari anticolinergici equivalenti ai farmaci topici midriatici e cicloplegici (24);
- alcuni farmaci antipsicotici e neurolettici, farmaci usati nel trattamento della schizofrenia e nelle psicosi, hanno proprietà anticolinergiche. Infatti la perfenazina, la clorpromazina e la flufenazina possono causare midriasi e ciclopegia (16,22);
- molti farmaci utilizzati nel trattamento del Morbo di Parkinson sono dotati di attività anticolinergica. Questi sono la benztropina (16), il biperidene, la bornaprina, il metixene, la prociclidina. Il blocco muscarinico dovuto a questi farmaci si effettua a vari livelli del sistema del sistema nervoso centrale periferico ed autonomo e può creare vari effetti collaterali tra cui un deficit accomodativo (25);
- alcuni farmaci impiegati nella sindrome da vescica iperattiva, una condizione urologica caratterizzata dall'aumento della frequenza con cui si urina e dal bisogno impellente di farlo, in assenza però di patologia del tratto urinario. In questa patologia il muscolo liscio che circonda la vescica (muscolo detrusore) si contrae in maniera spastica e incontrollata. I farmaci utilizzati sono degli anticolinergici ad uso orale e tra questi possiamo trovare il trospio cloruro (dagli studi effettuati tra gli effetti indesiderati di tipo anticolinergico sono presenti disturbi dell'accomodazione (26)) lasolinefacina, la tolterodinatrartrato e

l'ossibutinina. L'efficacia di questi tre farmaci è però limitata dal fatto che questi farmaci bloccano la stimolazione colinergica dei recettori muscarinici di tutto il corpo, compresi quelli del muscolo ciliare. Infatti è stato dimostrato che quattro settimane di trattamento con questi farmaci ha statisticamente effetti significativi sull'ampiezza accomodativa (27);

- le foglie di datura, una pianta appartenente alla famiglia delle Solanacee, è utilizzata per trattare infiammazioni all'occhio o l'asma bronchiale. Questa contiene alcaloidi, che sono anticolinergici, in particolare la scopolamina, ed è stata associata a questa la midriasi presente in corso di terapia (28);
- alcune erbe medicinali cinesi possono causare midriasi dovuta ad una tossicità anticolinergica che questi presentano al loro interno (29).

3.3 FARMACI AGONISTI E ANTAGONISTI DEI RECETTORI ADRENERGICI

Esistono vari tipi di recettori adrenergici e sono espressi in vari organi o tessuti del nostro corpo, anche a livello oculare. Possiamo trovare recettori adrenergici- β 2 nel muscolo ciliare e recettori adrenergici- α 1 nel muscolo dilatatore della pupilla.

Tali recettori mediano gli effetti della noradrenalina liberata dalle fibre simpatiche che innervano i due muscoli (12,14,15).

Gli agonisti adrenergici vengono detti anche simpaticomimetici, per la loro caratteristica di emulare la stimolazione simpatica (12,15).

La trasmissione simpatica parte dai neuroni pre-gangliari simpatici localizzati nella sostanza grigia del midollo spinale. Questi fanno sinapsi con neuroni post-gangliari il cui corpo cellulare si trova in un ganglio paravertebrale, in un ganglio collaterale e nella midollare surrenale. I neuroni post-gangliari fanno sinapsi con i tessuti bersaglio a livello dei quali liberano, generalmente, noradrenalina. Questa va a legarsi con i recettori adrenergici del muscolo, così da mediarne gli effetti. I

farmaci simpaticomimetici quindi riproducono l'azione della noradrenalina agendo direttamente sui recettori.

La conseguenza della stimolazione simpatica sui recettori adrenergici- α_1 del muscolo dilatatore della pupilla ha come risultato l'aumento del diametro pupillare (midriasi), in quanto la stimolazione permette la contrazione del muscolo, emulandone la normale attività (12,15).

I recettori adrenergici sono presenti in varie zone del nostro corpo per cui esistono numerosi farmaci ad uso sistemico utilizzati nel trattamento di varie malattie, però essendo anche questo tipo di farmaci non selettivi verso solo i recettori di un determinato organo destinato all'azione del farmaco, si possono avere effetti indesiderati in siti che non sono i bersagli desiderati del farmaco (16). Quindi l'assunzione di un farmaco agonista α_1 -adrenergico può interferire con l'azione del muscolo dilatatore, però la funzione accomodativa non viene influenzata, per cui non si osserva il fenomeno della cicloplegia, in quanto non sono presenti recettori- α_1 nel muscolo.

Tra le sostanze simpaticomimetiche per i recettori- α_1 che utilizzate ad uso sistemico hanno influenza sull'attività del muscolo dilatatore troviamo:

- la felinefrina (16-30), molecola strutturalmente molto simile a una catecolamina, è un potente vasocostrittore. È contenuta nei farmaci decongestionanti, cioè quei farmaci impiegati per la congestione nasale, o più comunemente "naso chiuso" sintomo molto frequente in varie patologie quali raffreddore, allergie, sinusiti;
- l'anfetamina, farmaco sintetico simpaticomimetico strutturalmente simile alle catecolamine, è una sostanza con proprietà psicostimolanti (31). Il paziente che ne fa uso può avere una marcata midriasi, dovuto all'interazione del farmaco con i recettori del dilatatore della pupilla (16). Il farmaco ha anche proprietà anoressizzanti, infatti esistono in commercio pillole dimagranti che contengono anfetamine.

Gli antagonisti adrenergici vengono detti anche simpaticolitici, per la loro caratteristica di interferire la stimolazione simpatica (12,14).

La conseguenza dell'inibizione della stimolazione simpatica sui recettori adrenergici- α_1 del muscolo dilatatore non permette la contrazione del muscolo (12,14,15).

I farmaci ad uso sistemico che interferiscono con la trasmissione simpatica del dilatatore della pupilla sono:

- alcuni farmaci antipertensivi antagonisti dei recettori α -adrenergici:
la fentolamina, un farmaco α -bloccante, usato nel trattamento dell'ipertensione, per le emergenze ipertensive, o nei casi di disfunzione erettile; la fenossibenzamina, utilizzata nel trattamento dell'ipertensione e della vasodilatazione periferica.
Questi due farmaci hanno molti effetti collaterali, per cui si preferisce l'uso di altri farmaci per il trattamento dell'ipertensione. Tra questi possono provocare miosi;
- il tradozone, una sostanza psicoattiva usata come antidepressivo. Questo farmaco ha proprietà α -bloccanti, bloccando la contrazione del muscolo e avendo come risultato visibile la miosi (16).

Inoltre, come per i farmaci parasimpaticomimetici e parasimpaticolitici, una prescrizione errata di un farmaco, una dose sbagliata o un abuso di qualsiasi farmaco simpaticomimetico o simpaticolitico potrebbe aver degli effetti collaterali su accomodazione e diametro pupillare.

I farmaci agonisti e antagonisti dei recettori adrenergici- β_2 del muscolo ciliare, mediano la contrazione e il rilassamento del muscolo, però non è mai stata dimostrata una loro azione clinicamente significativa sull'accomodazione (14), quindi i farmaci ad uso sistemico di questo tipo possono interferire con l'attività del muscolo, ma l'effetto sulla visione è trascurabile.

3.4 FARMACI INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SERETONINA

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono una classe di psicofarmaci che rientrano nella classe degli antidepressivi. Hanno un'azione multipla sul sistema nervoso centrale e periferico, come sulle fibre muscolari dei muscoli dilatatore e sfintere della pupilla. Questi farmaci vengono impiegati quindi per un'ampia varietà di disturbi psicologici, quali depressione, disturbi d'ansia, attacchi di panico, disturbi dell'alimentazione, effetti collaterali da stress. Essi sono in grado di modificare la concentrazione nel cervello di un neurotrasmettitore, la serotonina, che gioca un ruolo importante relativamente al controllo dell'umore, del comportamento, dell'attenzione, dell'ansia, della paura, della memoria, dell'apprendimento, delle funzioni sessuali, della regolazione della temperatura corporea, della percezione del dolore (14,22).

La loro azione terapeutica consiste nell'inibire il trasporto della serotonina, con conseguente aumento della serotonina nelle sinapsi, ma anche nel sangue e nei tessuti. Tra i disturbi che si possono verificare a livello oculare, dovuti all'azione di questi farmaci c'è la midriasi.

La midriasi dovuta all'assunzione di SSRI può essere causata da due meccanismi differenti:

- l'interferenza di alcuni di questi farmaci con la trasmissione colinergica e noradrenergica, direttamente o indirettamente. Ad esempio la fluoxetina ha proprietà antagoniste verso i recettori della serotonina 5-HT_{2C} che indirettamente incrementano la trasmissione adrenergica, mentre la paroxetina ha un'attività anticolinergica diretta. Gli effetti adrenergici e anticolinergici hanno come risultato la dilatazione pupillare (22);
- la stimolazione dei recettori 5-HT₇ localizzati nella muscolatura dello sfintere della pupilla, con attivazione dell'adenilato ciclastasi e conseguente rilassamento del muscolo (22).

Tra gli inibitori della ricaptazione della serotonina che causano midriasi possiamo trovare oltre alle già citate fluoxetina e paroxetina, anche la sertralina e il citalopram (16).

L'effetto midriatico dovuto all'assunzione di SSRI finisce dopo la cessazione della terapia, specialmente se non ci sono state complicanze da glaucoma da chiusura d'angolo (22).

3.5 FARMACI CHE CONTENGONO SULFAMIDICI: IL TOPIRAMATO

Il topiramato è un monosaccaride sostituito con solfamato utilizzato come farmaco anticonvulsivante, cioè nel trattamento delle convulsioni soprattutto quelle dovute alle crisi epilettiche. È utilizzato anche come stabilizzatore dell'umore nel disturbo bipolare e nel trattamento del dolore neuropatico. Ha meccanismi d'azione multipli, tra cui l'inibizione del canale tensione-dipendente del sodio e un aumento dell'inibizione GABAergica.

Tra gli effetti collaterali di interesse optometrico, oltre all'aumento della pressione oculare e alla possibilità in un attacco di glaucoma acuto, è presente la midriasi (21,32).

3.6 FARMACI ANTIMALARICI: LA CLORICHINA

La malaria è una malattia infettiva causata da quattro diverse specie di protozoi del genere Plasmodium (P. ovale, P. vivax, P. malarie, P. falciparum).

L'infezione ematica è causata dalla puntura della zanzara del genere Anopheles infettata dal parassita che inietta a livello sottocutaneo i protozoi. La malaria rappresenta una delle cause principali di morte al mondo, soprattutto in paesi come l'Africa. In Italia questa malattia non esiste più, però le persone che intendono recarsi in aree geografiche dove la malattia è endemica devono sottoporsi alla chemiopprofilassi antimalarica, che consiste nell'assunzione di un farmaco antimalarico a partire da una settimana prima dell'arrivo nella zona a rischio e il proseguimento della terapia almeno per un mese dopo il rientro.

Tra i farmaci antimalarici ne esiste uno che ha effetti anche sull'apparato oculare, la clorichina. Questo farmaco è attivo su tutte le quattro forme ematiche del Plasmodium. La clorichina può essere utilizzata sia per seguire la profilassi che per trattare la forma acuta della malattia (33).

Tra gli effetti indesiderati a livello oculare, esami oftalmologici hanno dimostrato che oltre al possibile danneggiamento della retina soprattutto a livello maculare e la possibile presenza di opacità corneali, la clorichina può causare problemi e difficoltà nell'accomodazione (34,35).

3.7 OPPIOIDI

Gli oppioidi sono farmaci d'elezione per il trattamento del dolore acuto o cronico, da moderato a grave. Un oppioide è una sostanza che ha le proprietà farmacologiche e funzionali di un oppiaceo, termine che si riferisce a composti che si trovano nell'oppio, derivati dalla resina del papavero da oppio. Gli oppiacei includono gli alcaloidi naturali della pianta, come la morfina, o molti derivati semisintetici (36).

Gli effetti prodotti dagli oppioidi nel nostro organismo sono la conseguenza del legame con i recettori diffusamente distribuiti nel sistema nervoso centrale e periferico. La loro distribuzione è correlata alle vie di trasmissione del dolore e questo è alla base della loro potente azione analgesica (37).

Tra i farmaci oppioidi utilizzati nella terapia del dolore ci sono:

- la morfina, uno degli analgesici più utilizzati e il farmaco standard che viene utilizzato come riferimento per la valutazione dei nuovi farmaci analgesici creati. È un farmaco con numerosi effetti collaterali e può creare problemi al sistema nervoso se somministrata insieme con antipsicotici;
- la meperidina, farmaco con intensa attività analgesica che possiede anche proprietà antimuscariniche;

- il tramadolo, un farmaco utilizzato come analgesico nel dolore lieve. La sua attività analgesica è dovuta in parte all'inibizione della ricaptazione di serotonina e noradrenalina. Può portare dipendenza nei pazienti trattati precedentemente con oppioidi;
- il metadone, farmaco impiegato sia come analgesico sia per sopprimere la crisi da astinenza nei soggetti con dipendenza fisica da oppioidi a scopo voluttuario (36,37).

Infatti oltre all'uso terapeutico nella terapia del dolore alcune persone fanno uso di oppioidi e ne diventano dipendenti.

L'eroina, un profarmaco della morfina, rappresenta ancora oggi il farmaco maggiormente abusato. Il farmaco inizia a fare effetto dopo pochi secondi per via endovenosa, e dopo un stato di euforia che dura pochi minuti il soggetto passa uno stato di sedazione. Non tutti i soggetti che fanno uso di eroina diventano tossicodipendenti, però quando si entra in questa fase la riabilitazione diventa assai complessa (31).

A livello oculare si possono vedere i seguenti effetti:

- quando il soggetto fa uso di oppioidi, il segno più rilevante che si può notare è la miosi dovuta all'azione dell'oppiaceo sul nucleo mesencefalico di Edinger-Westphal (31) e sulla capacità di bloccare l'attività inibitoria di neuroni GABAergici sulle vie parasimpatiche che innervano l'iride (37);
- quando il soggetto è in astinenza dall'uso di oppioidi, uno dei segni evidenti è la midriasi (31).

3.8 ALLUCINOGENI

Con il termine allucinogeni si indica un gruppo di sostanze la cui caratteristica comune è quella di indurre profonde distorsioni di sé e della realtà.

Gli allucinogeni inducono i loro effetti interferendo con la trasmissione serotonergica, infatti la molecola di serotonina condivide con gli allucinogeni diverse caratteristiche strutturali (31). L'abuso di queste sostanze di solito non

crea dipendenza, ma può provocare un'overdosi tossica simile alla sindrome serotonergica. L'utilizzo di queste sostanze determina dilatazione pupillare (16).

Alcune di queste sostanze sono state utilizzate in alcuni studi pilota per il trattamento della dipendenza da alcol, nicotina e oppioidi.

Tra gli allucinogeni che agiscono sui recettori della serotonina possiamo trovare:

- l'LSD è l'allucinogeno più potente e anche quello più comunemente noto ed abusato. Viene somministrato oralmente e gli effetti collaterali aumentano all'aumentare della dose;
- la Psilocibina, allucinogeno contenuto nei funghi del genere *Psilocibe*;
- la Ketamina utilizzata anche come anestetico in chirurgia, è una delle droghe più utilizzate dai giovani nelle discoteche (31,38).

3.9 PSICOSTIMOLANTI

Fanno parte di questa categoria la cocaina, l'amfetamina e i suoi derivati. Il loro meccanismo d'azione consiste nel facilitare la trasmissione catecolaminergica e serotonergica, riducendo o bloccando la ricaptazione di questi neurotrasmettitori e facilitandone il rilascio, provocando un'aumentata stimolazione dei rispettivi recettori con conseguenti riadattamenti. La cocaina ha prevalente azione stimolante dopaminergica mentre l'amfetamina ha effetti serotonergici più marcati.

Nel complesso queste due sostanze causano effetti farmacologici tipici dell'attivazione simpatica e quindi tra i veri effetti c'è la stimolazione del muscolo dilatatore della pupilla, con conseguente midriasi.

L'uso degli psicostimolanti è assai esteso, soprattutto della cocaina e di un derivato dell'amfetamina, l'ecstasy. Questo è dovuto alla grande disponibilità e al prezzo non troppo elevato, diventando una sostanza di facile accesso soprattutto tra i giovani. Sono sostanze che possono creare dipendenza, con conseguente bisogno di aumento della dose nel tempo, però non tutti gli utilizzatori diventano tossicodipendenti. Un abuso può portare a un'intossicazione acuta o overdose,

con conseguenze anche pericolose per l'organismo. Questo vale soprattutto per la cocaina, in quanto un overdose da amfetamina è molto raro (31).

3.10 CANNABIS E DERIVATI

La Cannabis o marijuana è tra le più antiche specie botaniche note al genere umano e vanta una lunghissima storia di uso ed abuso per scopi ricreativi, terapeutici e religiosi.

I fiori e le foglie, essiccate e tritate, vengono fumate o ingerite per il loro effetto allucinogeno ed euforizzante.

Secondo un recente rapporto del NHSDA (National Household Survey on Drug Abuse, 2015) oltre 22 milioni di americani con età inferiore a 32 anni sono utilizzatori di marijuana (31), mentre la Figura 10 ci mostra il trend di consumo in Italia: la cannabis è tra le sostanze psicoattive più utilizzate, sia nella popolazione generale (consumo negli ultimi dodici mesi nel 9,8%) ma soprattutto nei giovani adulti (consumo nell'ultimo anno nel 22% della popolazione).

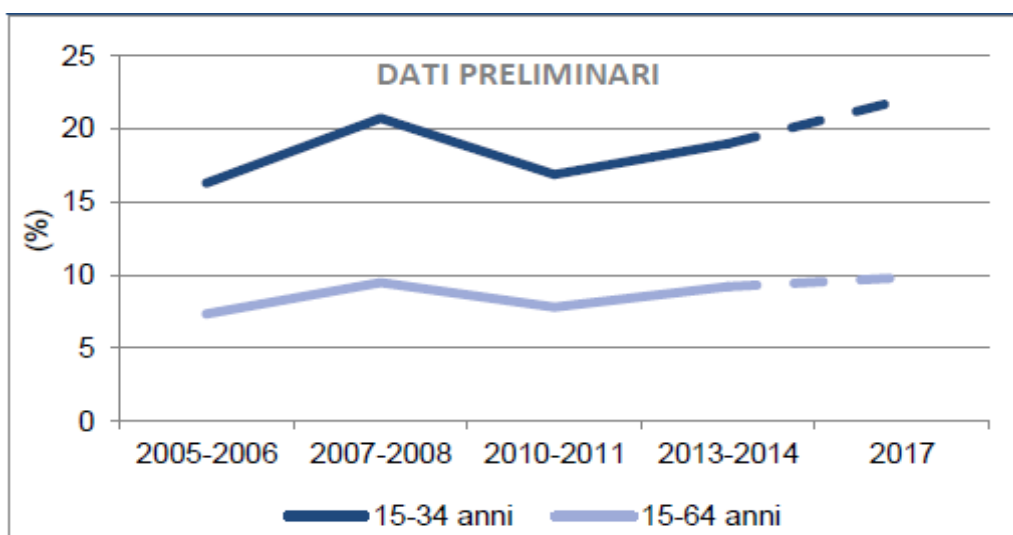


Figura 10: trend di consumo negli ultimi 12 mesi di cannabis nella popolazione generale e nei giovani adulti. Anno 2017. [Relazione annuale al Parlamento 2017 sullo stato delle tossicodipendenze in Italia, Dipartimento Politiche Antidroga]

Infatti è soprattutto tra la popolazione studentesca che si registra un alto consumo di cannabis. La Figura 11 ci mostra che nel 2016 un terzo degli studenti (32,4%) tra i 15 e 19 anni, ha utilizzato cannabis almeno una volta nella vita, il 25,8% ne ha fatto uso nell'ultimo anno e il 16,1% ha riferito di averla consumata nel corso del mese in cui ha partecipato allo studio. Le percentuali degli studenti che riferiscono di aver usato marijuana nel 2016 variano con l'età: per il genere maschile vanno dal 14,4% tra i quindicenni al 43,7% tra i diciannovenni, mentre il genere femminile dal 10,3% al 28%.

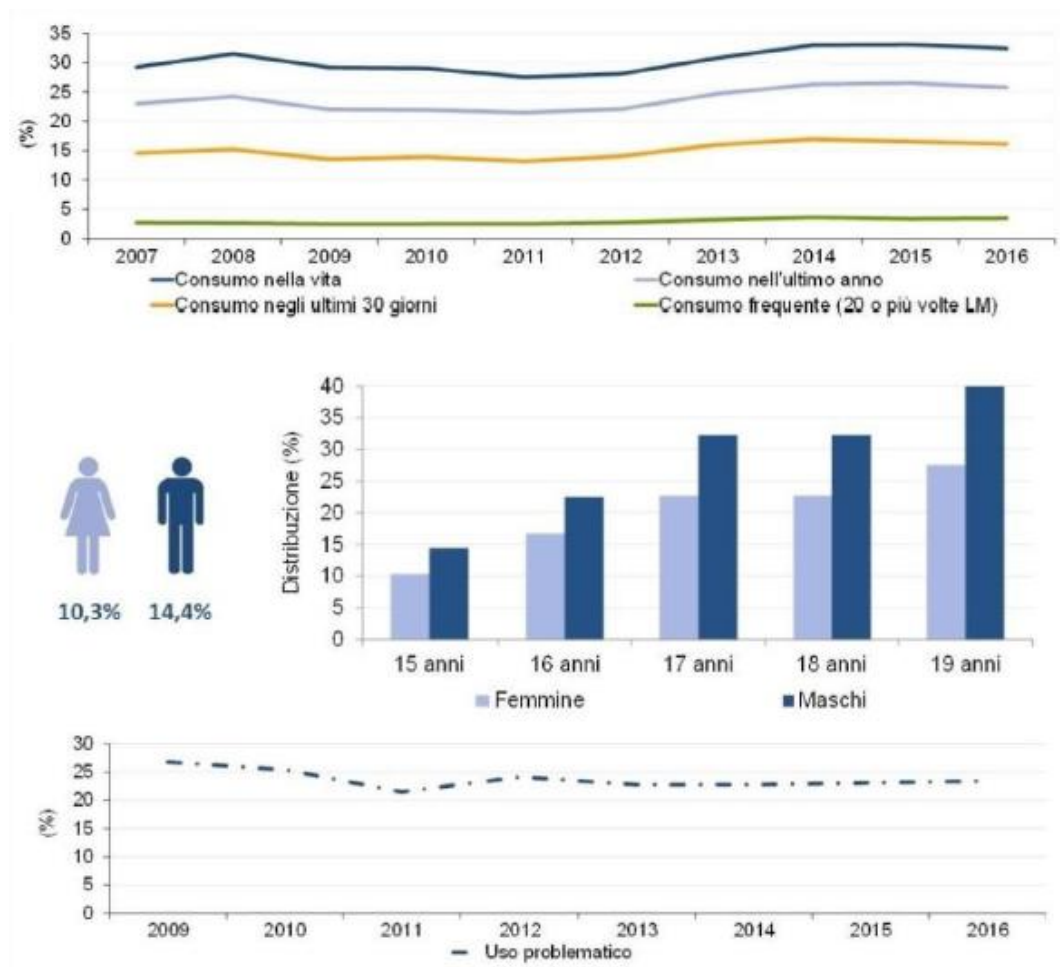


Figura 11: consumo di cannabis nella popolazione studentesca italiana. [Relazione annuale al Parlamento 2017 sullo stato delle tossicodipendenze in Italia, Dipartimento Politiche Antidroga]

La marijuana possiede anche effetti medicinali che includono un'attività antinausea che allevia gli effetti collaterali della chemioterapia antitumorale, ha anche effetti miorilassanti, proprietà anticonvulsivanti e la capacità di abbassare l'elevata pressione intraoculare causata dal glaucoma. Però queste azioni tuttavia si accompagnano a effetti psicoattivi che compromettono le normali attività. Quindi per questo motivo la marijuana non da un vantaggio rispetto alle terapie convenzionali (38). L'effetto che si può manifestare a livello oculare nel consumatore di cannabis è la dilatazione pupillare, infatti, assunta per via orale o più spesso fumata, dopo 30-60 minuti la marijuana provoca un'elevata midriasi (31, 39).

Considerando l'elevato uso tra i giovani e l'effetto di dilatazione pupillare che questa sostanza da, è doveroso considerarla come un'importante variabile in corso di visita optometrica, soprattutto nei portatori di lenti a contatto (Lac), visto l'importanza del diametro pupillare nella buona riuscita di certi tipi di applicazione.

3.11 CAFFEINA

La caffeina, un blando stimolante, è la sostanza psicoattiva maggiormente utilizzata a livello mondiale. È presente in varie bevande, come caffè e tè, nel cacao, nel cioccolato, così come in vari farmaci che richiedono la prescrizione o da banco e stimola l'attività neuronale in molte aree cerebrali (37).

La caffeina a livello oculare interferisce con il riflesso pupillare e accomodativo, infatti è stato dimostrato che il consumo di caffeina aumenta l'ampiezza accomodativa e il diametro pupillare. Quindi c'è un'interferenza della caffeina con la stimolazione parasimpatica e simpatica.

L'aumento dell'attività parasimpatica permette la contrazione del muscolo ciliare mentre l'aumento dell'attività simpatica permette la contrazione del muscolo dilatatore della pupilla, con conseguente midriasi.

Il meccanismo che coinvolge la stimolazione parasimpatica da parte della caffeina, consiste nella capacità di legarsi in modo competitivo ai recettori dell'adenosina, causando un aumento del livello di acetilcolina che stimola i recettori muscarinici del muscolo ciliare. La caffeina inibisce l'azione dell'adenosina, responsabile della modulazione di altri neurotrasmettitori. Conseguentemente c'è un aumento di alcuni neurotrasmettitori, tra cui l'adrenalina, che stimola l'attivazione simpatica del dilatatore della pupilla (40).

Nella tabella III della pagina seguente è stato fatto un riassunto dei farmaci appena esposti e dei loro effetti sul riflesso accomodativo e sui riflessi pupillari.

Tabella III: tabella riassuntiva dei farmaci trovati e dei loro effetti oculari.

CLASSE DI APPARTENENZA	FARMACO	EFFETTO
Farmaci parasimpaticomimetici	Pilocarpina	Miosi e spasmo accomodativo
	Carbacolo	Miosi e spasmo accomodativo
	Betanecolo	Miosi e spasmo accomodativo
	Metacolina	Miosi e spasmo accomodativo
	Piridostigmina	Miosi e spasmo accomodativo
Farmaci parasimpaticolitici	Atropina	Midriasi e cicloplegia
	Scopolamina	Midriasi
	Ipatropio Bromuro	Midriasi
	Antistamici (es. ranitidina, prometazina)	Midriasi e cicloplegia
	Antidepressivi triciclici (es. imipramina, clomipramina)	Midriasi e cicloplegia
	Disopiramide	Midriasi e cicloplegia
	Antispsicotici (es. perfenazina, flufenazina)	Midriasi e cicloplegia
	Antiparkinsoniani (es. benzotropina, metixene)	Cicloplegia
	Farmaci trattamento vescica iperattiva (es. trospio cloruro, ossibutinina)	Cicloplegia
	Foglie di datura	Midriasi
Erbe medicinali cinesi	Midriasi	
Farmaci simpaticomimetici	Fenilefrina	Midriasi
	Anfetamina	Midriasi
Farmaci simpaticolitici	Antipertensivi (es. fentolamina, fenossibenzamina)	Miosi
	Tradozone	Miosi
SSRI	Fluoxetina	Midriasi
	Paroxetina	Midriasi
	Sertralina	Midriasi
	Citalopram	Midriasi
Farmaci con sulfamidici	Topiramato	Midriasi
Farmaci antimalarici	Clorichina	Problemi e difficoltà accomodative
Oppioidi	Morfina	Miosi durante l'uso e midriasi in astinenza
	Meperidina	Miosi durante l'uso e midriasi in astinenza
	Tramadolo	Miosi durante l'uso e midriasi in astinenza
	Metadone	Miosi durante l'uso e midriasi in astinenza
Allucinogeni	LSD	Midriasi
	Psilocibina	Midriasi
	Ketamina	Midriasi
Psicostimolanti	Cocaina	Midriasi
	Ecstasy	Midriasi
	Cannabis e derivati	Midriasi
	Caffeina	Midriasi e spasmo accomodativo

CAPITOLO 4: CONSIDERAZIONI OPTOMETRICHE

4.1 L'ACCOMODAZIONE IN OPTOMETRIA

In optometria lo studio dell'accomodazione ha una grande importanza, infatti nell'esame visivo optometrico esistono diversi test che hanno lo scopo di valutare la capacità di accomodare del soggetto, esaminando la risposta, la flessibilità e l'ampiezza accomodativa. Durante l'analisi visiva la valutazione della performance visiva avviene per mezzo di test che utilizzano lenti che hanno effetto sull'accomodazione (2-41). Di conseguenza al ruolo molto importante che svolge l'accomodazione nell'esame visivo, l'assunzione di un farmaco che interferisce con il meccanismo accomodativo non permetterà di fare una diagnosi optometrica adeguata e il risultato dell'analisi visiva non sarà complementare con la situazione reale del soggetto, in quanto modificata dal farmaco.

Un farmaco che interferisce con l'accomodazione può agire in due modi: inibendo l'accomodazione o provocando un'accomodazione prolungata. Queste due situazioni influenzeranno in maniera diversa i vari test che andremo a eseguire e il risultato dell'esame visivo, rendendolo in entrambi i casi inattendibile.

Se il soggetto ha il meccanismo accomodativo inibito in sede di anamnesi lamenterà il fatto che non riesce a leggere a distanza ravvicinata, e nel caso in cui il soggetto fosse un ipermetrope latente lamenterà visione annebbiata anche da lontano, in quanto prima dell'assunzione del farmaco l'accomodazione compensava l'ametropia (2). Nel momento in cui andremo a valutare la risposta accomodativa con la retinoscopia dinamica potremo trovare un valore di Lag accomodativo¹ alto, nel test dei Cilindri Crociati binoculari troveremo un valore di addizione elevato.

¹ Differenza tra il valore d'accomodazione teoricamente richiesto e quello effettivamente esercitato

Il valore dell'ampiezza accomodativa potrà risultare minore del reale valore del soggetto.

Lo studio dell'analisi visiva da vicino (ad esempio 40 cm), cioè a distanza di lettura, ci fornirà come risultato che il soggetto avrà bisogno di una correzione con lenti positive per potere leggere in maniera nitida.

I risultati di questi test, se non si è a conoscenza degli effetti che il suddetto farmaco ha sulla visione, ci possono indurre a diagnosi optometriche sbagliate:

- Se il soggetto ha più di 40 anni, i valori che otterremo ci porteranno a dire che il soggetto è presbite, di conseguenza sarà necessaria una correzione con lenti da vicino per la lettura.
- Se il soggetto è giovane, una diagnosi possibile è quella dell'insufficienza accomodativa, con eventuale terapia attraverso l'utilizzo di lenti positive e vision training (42).

Il vision training probabilmente, in questa situazione, non porterebbe alcun beneficio dal momento che l'accomodazione è inibita dall'assunzione del farmaco.

La prescrizione di lenti positive, invece, aiuterebbe il soggetto perché anche nel caso di assunzione di farmaci con effetti cicloplegici sarebbe la soluzione ideale.

È importante però essere a conoscenza dell'assunzione di eventuali farmaci per evitare di fare diagnosi optometriche sbagliate: se il paziente a cui si sono prescritte le lenti in un secondo momento smettesse di assumere il farmaco, si troverebbe a non vedere più bene con gli occhiali prescritti, mettendolo in una situazione sgradevole e difficile da spiegare, dal momento che adesso non necessita più degli occhiali.

Nel caso in cui il soggetto assumesse un farmaco che provoca un'accomodazione prolungata riferirà visione annebbiata o offuscata da lontano.

Un esame visivo non accurato, con un'anamnesi frettolosa o assente, o senza la valutazione dell'effetto del farmaco ci potrebbe portare a fare una diagnosi optometrica semplicistica e errata. La ridotta acuità del soggetto a distanza ci

potrebbe portare a considerarlo miope, quando però la sua miopia è solo transitoria e legata allo spasmo accomodativo.

Effettuando invece un'analisi visiva accurata, in retinoscopia dinamica potremo trovare un lag basso e nel test dei Cilindri Crociati binoculari un'addizione bassa.

Questi risultati ci potrebbero portare a dire che il soggetto soffre di un eccesso accomodativo (42). In questi casi si può effettuare del training visivo, ma anche in questa situazione probabilmente non si otterrà il risultato voluto visto che la causa di questi sintomi è l'assunzione del farmaco.

La prescrizione di lenti negative per la visione a distanza risolverà la situazione del soggetto durante il periodo in cui fa uso del farmaco.

È importante però considerare il fatto che l'assunzione di un farmaco ha effetti variabili con il nostro organismo, quindi l'eventuale prescrizione di lenti positive o negative potrebbe dover essere sostituita anche in un breve lasso di tempo, perché potrebbe risultare inadeguata. Inoltre ad ogni variazione di dose del farmaco, o qualora il soggetto dovesse finire la terapia, bisogna rieseguire l'esame completo in modo da poter trovare la correzione adatta.

4.2 IL DIAMETRO PUPILLARE IN OPTOMETRIA

Il diametro pupillare è un altro elemento di rilevante importanza nella visita optometrica. Le dimensioni della pupilla possono influire sulla qualità della visione del soggetto, e quindi sull'esito della visita.

Una pupilla con midriasi elevata creerà una maggiore aberrazione sferica, perché i raggi luminosi centrali e periferici che passano attraverso il foro pupillare saranno focalizzati in una zona di retina più ampia e questo sarà causa di un deterioramento della visione. Di conseguenza se il soggetto presenta una notevole midriasi a causa dell'assunzione di un farmaco, durante l'esame visivo potrebbe registrare valori di acuità visiva minori rispetto a quelli abituali (40-43).

Il soggetto potrebbe inoltre lamentare una notevole fotofobia, dovuta alla maggiore quantità di raggi luminosi che attraversa la pupilla. È importante quindi che il paziente nei luoghi fortemente illuminati indossi occhiali da sole.

Una pupilla con diametro molto ridotto invece aumenterà la profondità di campo e diminuirà invece l'effetto dell'aberrazione sferica, in quanto i raggi luminosi verranno concentrati in una zona di retina minore (5).

Le ridotte dimensioni della pupilla potrebbero rendere più difficoltosa la retinoscopia dinamica, con conseguente possibilità di trovare un valore di Lag accomodativo errato.

Il diametro pupillare è tenuto in forte considerazione in contattologia.

Il diametro della zona ottica della lente dovrebbe essere uguale o superiore alla larghezza della pupilla misurata con illuminazione scotopica. Normalmente è leggermente superiore per permettere una visione corretta anche durante il movimento della lente in tutte le posizioni di sguardo (44). Di conseguenza se il soggetto assume un farmaco che induce miosi o midriasi sarà importante calcolare il diametro della zona ottica in base alle sue dimensioni pupillari.

Di fondamentale importanza è la dimensione della pupilla nelle lenti progressive e nelle bifocali a visione simultanea. In entrambi i casi la zona centrale può essere destinata alla visione da vicino o da lontano, però con principi di funzionamento della lente diversi: le lenti progressive sfruttano l'asfericità della lente per avere una variazione di potere progressiva dalla periferia al centro, mentre le bifocali presentano due zone con poteri diversi (45-46).

Una pupilla troppo piccola o troppo grande potrebbe non rendere possibile questo tipo di applicazione, perché porterebbe a prevalere una zona a discapito dell'altra. Per esempio se la lente scelta fosse con una geometria a centro lontano, e il paziente assumesse un farmaco che gli provoca una forte miosi, potrebbe vedere bene quando guarda lontano ma male quando la sua attenzione si sposterà su un oggetto posto a distanza ravvicinata, in quanto la pupilla ridotta non gli permetterebbe di sfruttare la zona destinata al vicino. Se la porzione centrale fosse quella per il vicino, il soggetto avrà problemi simili quando fissa un oggetto lontano (45).

Un soggetto che indossa lenti a contatto multifocali potrebbe sperimentare abbagliamento ed aloni nell'uso notturno se le dimensioni pupillari sono troppo elevate in condizioni scotopiche. Qualora il diametro della pupilla risulti troppo

elevato in condizioni normali di illuminazione, il candidato potrebbe non essere ideale.

Di conseguenza, data la grande importanza che svolge il diametro pupillare del paziente durante l'esame visivo e nella scelta delle caratteristiche delle lenti a contatto, è importante essere a conoscenza dell'eventuale assunzione di un farmaco con effetti pupillari ed eseguire un accurato esame preliminare del comportamento e delle dimensioni della pupilla.

CONCLUSIONI

Dalla ricerca effettuata in questa tesi risulta che esistono numerosi farmaci e sostanze che hanno effetto sul riflesso accomodativo e pupillare, e dal momento che questi hanno grande influenza sulla nostra visita optometrica, diventa importante essere consapevoli dei loro effetti.

Innanzitutto prima di iniziare l'esame visivo è importante fare una buona anamnesi, dove si deve assolutamente chiedere se il paziente assume un farmaco; successivamente è dovere dell'optometrista andare a documentarsi sui possibili effetti collaterali che si possono trovare durante la visita, così da non indurre in errori di diagnosi optometrica.

Ovviamente se durante la visita si trova qualcosa di anomalo, che è riconducibile agli effetti del farmaco che il paziente riferisce di assumere, non bisogna assolutamente dare per scontato che sia il farmaco la causa, ma bisogna approfondire il problema, inviando il paziente a fare una visita dall'oculista.

In un secondo momento, dopo che l'oculista ha verificato che l'effetto è dovuto all'assunzione del farmaco si può procedere a trovare la soluzione migliore per il soggetto. Se la terapia con il farmaco è a breve durata, si può aspettare a trovare la correzione o la lente ideale per il paziente, dal momento che finita la terapia sarebbe costretto a dover tornare per rifare la visita.

Invece se il paziente deve assumere una terapia a lungo termine o per tutta la vita a causa di una malattia cronica, si può procedere a trovare la soluzione ideale, ricordando sempre che l'effetto del farmaco con il nostro organismo può variare nel tempo. Quindi è importante che la gestione di questi pazienti sia fatta sempre in rapporto con un oculista, così da poter gestire in maniera opportuna la situazione. L'oculista potrebbe ad esempio prescrivere un collirio topico al paziente per aiutarlo a risolvere la situazione. Inoltre la particolare condizione del soggetto potrebbe evolvere in effetti collaterali più gravi; ad esempio una midriasi elevata potrebbe portare alla comparsa di un glaucoma da chiusura

d'angolo. Quindi un lavoro sinergico tra optometrista e oculista diventa fondamentale.

L'ultima parte della ricerca è stata dedicata ad alcune sostanze non utilizzate come farmaci ma che sono molto diffuse, soprattutto tra i giovani adulti.

È proprio in questa fascia d'età (15-34) che solitamente si inizia ad usare le lenti a contatto. Osservando le tabelle inserite nella tesi si può notare che in questa fascia d'età il 20,3% della popolazione italiana fa uso di farmaci e che nel corso dell'ultimo anno il 22% della popolazione ha fatto uso di cannabis, la sostanza illecita statisticamente più utilizzata.

Date le alte percentuali e dal momento che moltissimi ragazzi preferiscono l'uso delle lenti a contatto a quello degli occhiali, secondo me è importante conoscere gli effetti di questi farmaci e sostanze e fare un'anamnesi approfondita così da non trovarci impreparati e riuscire a gestire al meglio questa situazione.

Concludendo, è fondamentale che l'optometrista, per condurre al meglio il suo lavoro, debba prima di effettuare l'esame visivo approfondire al meglio la situazione del paziente, così da creare un rapporto di fiducia con lui, creando un clima favorevole alla discussione della sua situazione personale con l'optometrista. Infine è importante andare sempre a documentarsi ed informarsi, così da avere la piena gestione dell'esame evitando di creare problemi al paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Bucci M.G.; Oftalmologia, Prima edizione, Universo, 1993, Capitolo 12, p. 225 - 230.
- 2- Rossetti A.; Gheller P.; Manuale di optometria e contattologia, Seconda edizione, Zanichelli, 2003, Capitolo 4, p. 83-88, 90-92
- 3- Rossetti A.; Gheller P.; Manuale di optometria e contattologia, Seconda Edizione, Zanichelli, 2003, Capitolo 3, p. 69-71.
- 4- Lupi V.; Lezioni di anatomia e fisiopatologia oculare per studenti di Optometria, Fabiano Editore, 2004, Lez. XXII - Il Cristallino, p. 57-60
- 5- Bucci M.G.; Oftalmologia, Prima edizione, Universo, 1993, Capitolo 10, p.185-188
- 6- Lupi V.; Lezioni di anatomia e fisiopatologia oculare per studenti di Optometria, Fabiano Editore, 2004, Lez. IX - Tonaca Vascolare, pp. 44-45
- 7- Motolese E.; Ferri L.; Appunti di Fisiopatologia Oculare: Il riflesso accomodazione - miosi - convergenza, 2002
- 8- Lupi V.; Lezioni di anatomia e fisiopatologia oculare per studenti di Optometria, Fabiano Editore, 2004, Lez. X –Neurofisiologia della pupilla, p. 49-52
- 9- Bucci M.G.; Oftalmologia, Prima edizione, Universo, 1993, Capitolo 15, p.369-371
- 10- Stefano Govoni; Salvatore Cuzzocrea, Adele Lucchelli, Pierluigi Navarra, Marco Racchi, Francesco Scaglione, Santi Mario Spampinato; Farmacologia, Casa Editrice Ambrosiana, 2014. Capitolo 1, p:2
- 11- F. Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi; Farmacologia Principi di Base e applicazioni terapeutiche, III edizione, Edizioni Minerva Medica, 2017. Capitolo 1, p:1-3, 35-51
- 12- L. Quintieri, Dispense corso di Anatomofisiologia e fisiopatologia oculare con elementi di farmacologia, Università degli Studi di Padova – CdL in Ottica e Optometria; A.A. 2015/2016

- 13- Mohammad Abdollahi, Ahmad Shafiee, Fattaneh Sadat Bathaiee, Mohammad Sharifzadeh, Shekoufeh Nikfar; Drug induced Toxic reactions in the Eye. Journal of Infusion Nursing vol.27, p:386-396, 2004
- 14- F. Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi; Farmacologia Principi di Base e applicazioni terapeutiche, III edizione, Edizioni Minerva Medica, 2017. Capitolo 2, p: 108-114, 121-127, 127-132
- 15- Goodman&Gilman; Le basi farmacologiche della terapia Il manuale, II edizione, Zanichelli, 2015; capitolo 64, p:1129-1130
- 16- John H. Pula , Angela M. Kao, Jorge C. Kattah; Neuro-ophthalmologic side effects of systemic medications. Curr Opin Ophthalmol 2013, 24:540-547
- 17- Scheda profilo farmaci, Scopolamina in cerotto, informazioni per il paziente
- 18- Hannon B, Jennings V, Twomey m, O Reilly M. Transdermal hyoscine induced unilateral mydriasis. BMJ Case Rep 2012
- 19- Lee DT, Jenkins NL, Anastasopoulos AJ, et al. Transdermal scopolamine and perioperative anisocoria in craniofacial surgery: a report of 3 patients. J CraniofacSurg 2013; 24:470-472
- 20- Santana-Cabrera L, Fernandez-Tagarro EJ, Amo Nolasco B, et al. Unilateral mydriasis secondary to ipatropium bromide in a critically ill patient. J Emerg Trauma Shock 2012; 5:199-200
- 21- M.A.Spiteri, D.Geraint James; Adverse ocular reaction to drugs. Postgraduate Medical Journal, p:345
- 22- Sami Richa and Jean-Claude Yazbek. Ocular Adverse Effects of Common Psychotropic Agents, CNS Drugs 2010; 24 (6): 501-526
- 23- Stefano Govoni; Salvatore Cuzzocrea, Adele Lucchelli, Pierluigi Navarra, Marco Racchi, Francesco Scaglione, Santi Mario Spampinato; Farmacologia, Casa Editrice Ambrosiana, 2014. Capitolo 24, p:294
- 24- J.Frucht, I. Freimann, S.Merin; Ocular side effect of disopyramide. British Journal of Ophthalmology, 1984, p:890-891
- 25- Vito Samarelli, Vito Lepore, Paolo Lamberti, Paolo Livrea; Il trattamento farmacologico del paziente Parkinsoniano. da rivista Informazione sui farmaci, n°3 2005

- 26- M. Miselli, D. Zanfi; TrosPIO. Da rivista Informazione sui farmaci, n°3 del 2002
- 27- Mehmet Ali Sekeroglu, Emre Hekimoglu, Mustafa Alpaslan Anayol, YaseminTasci and Ismail Dolen; An overlooked effect of systemic anticholinergics: alteration on accommodation amplitude. Articles from International Journal of Ophthalmology, 2016
- 28- Ricardo M.Santaella and Frederick W. Fraunfelder; Ocular Adserve Effects Associated with Systemic Medications, Recognitions and Management. Drugs 2007; 2:78; 2.11.3:90
- 29- Cheng KL, Chang YC, Mak TW, et al. Chinese herbal medicine induced anticholinergic poisoning in Hong Kong. Hong Kong Med J 2013;19;38.
- 30- Zatterstrom C; Effect of adrenergic drugs on accommodation and distant refraction in daylight and darkness. A laserometric study. ActaOphthalmol (Copenh). 1988 Feb;66(1):58-64
- 31- F.Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi; Farmacologia Principi di Base e applicazioni terapeutiche, III edizione, Edizioni Minerva Medica, 2017. Capitolo 15, p:1133-1157
- 32- Bovino JA, Marcus FF; The mechanism of transient myopia induced by sulfonamide therapy. Am j Ophthalmol 1986 Apr 15;101:495-6
- 33- F.Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi; Farmacologia Principi di Base e applicazioni terapeutiche, III edizione, Edizioni Minerva Medica, 2017. Capitolo 8, p:798-799
- 34- McEvoy, G.K. (ed.). American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2006., p:858
- 35- Alterata visione dei colori indotta da farmaci, tratto da Revue Prescrire Febbraio 2012;32:113-6
- 36- Goodman&Gilman; Le basi farmacologiche della terapia Il manuale, II edizione, Zanichelli, 2015; capitolo 18, p:288-289, 299-306
- 37- Stefano Govoni; Salvatore Cuzzocrea, Adele Lucchelli, Pierluigi Navarra, Marco Racchi, Francesco Scaglione, Santi Mario Spampinato; Farmacologia, Casa Editrice Ambrosiana, 2014. Capitolo 31, p:382-390

- 38- Goodman&Gilman; Le basi farmacologiche della terapia Il manuale, II edizione, Zanichelli, 2015; capitolo 24, p: 406-410
- 39- Kevin T. Fitzgerald, PhD, DVM, DABVP, Alvin C. Bronstein, MD, FACEP, Kristin L. Newquist, BS , AAS, CVT ; Marijuana poisoning. Topics in Companion An Med 28 (2013) p:8–12
- 40- S Abokyi, J Owusu-Mensah and KA Osei; Caffeine intake is associated with pupil dilation and enhanced accommodation. Eye (2017) 31, 615–619
- 41- Rossetti A.; Gheller P.; Manuale di optometria e contattologia, Seconda edizione, Zanichelli, 2003, Capitolo 13, p. 288-290
- 42- Rossetti A.; Gheller P.; Manuale di optometria e contattologia, Seconda edizione, Zanichelli, 2003, Capitolo 15, p. 327-329
- 43- Rossetti A.; Gheller P.; Manuale di optometria e contattologia, Seconda edizione, Zanichelli, 2003, Capitolo 10, p. 243
- 44- Luigi Lupelli, Robert Fletcher, Angela L. Rossi; Contattologia, Una guida clinica, Medical Books, Capitolo 6, p. 87
- 45- Luigi Lupelli, Robert Fletcher, Angela L. Rossi; Contattologia, Una guida clinica, Medical Books, Capitolo 33, p. 403-406
- 46- Rossetti A.; Gheller P.; Manuale di optometria e contattologia, Seconda edizione, Zanichelli, 2003, Capitolo 17, p. 419-421

SITOGRAFIA

<http://www.psychiatryonline.it/node/2165>

<http://www.farmacovigilanza.org/corsi/101031-04.asp>

<http://www.informazionisuifarmaci.it/>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

<http://www.farmacoteca.com>

<http://www.istat.it/it/>