

ASSOCIAZIONI DI ANTIBIOTICI E CORTISONICI AD USO TOPICO IN OCULISTICA VETERINARIA (PARTE I). BASI RAZIONALI

CLAUDIO PERUCCIO*, ELENA BARBASSO**

*Cattedra di Patologia degli Animali da Compagnia

**Dottorato di Ricerca in Oftalmologia Veterinaria

Dipartimento di Patologia Animale, Università degli Studi di Torino

Introduzione

L'occhio ha una struttura anatomica unica nel suo genere, con barriere protettive difficilmente valicabili dalla maggior parte dei farmaci.

Fin dall'antichità l'uomo ha provato a trattare le malattie oculari con rimedi diversi; tracce di queste terapie risalgono fino al IV secolo a.C., ma occorre risalire ad Ippocrate, nell'era della Grecia classica, per trovare una vera e propria lista di farmaci per la cura dell'occhio.

Solo nel 19° secolo l'isolamento di sostanze organiche da vegetali consentì un vero e proprio salto di qualità in questo settore e, in tempi ancora più recenti, fu possibile interpretare meglio i rapporti tra concentrazione, dinamica e cinetica del farmaco e risposta terapeutica.

Oggi la scelta dei principi attivi di un medicinale per uso oftalmico si basa sui dati forniti dalla ricerca comparata che consentono una precisa formulazione ed un'accurata verifica dell'efficacia e dell'assenza di effetti indesiderati.

Considerazioni di anatomia e fisiologia applicata

L'occhio è isolato dal resto dell'organismo dalle barriere emato-oculari (tra circolo sanguigno e retina, acqueo e vitreo) e protetto verso l'esterno dalle palpebre, dal film lacrimale e, negli animali, dalla terza palpebra.

La scelta e la prescrizione di una terapia oftalmica ad uso topico non possono prescindere da chiare informazioni sulle caratteristiche anatomico-fisiologiche delle diverse strutture degli annessi e del segmento anteriore dell'occhio.

Strutture extraoculari

Palpebre e terza palpebra

Le palpebre proteggono l'occhio da possibili traumi o agenti esterni (sostanze chimiche o altro), in base alle necessità limitano l'esposizione alla luce e, con l'ammicca-

mento, distribuiscono il film lacrimale sulla cornea.

Lungo il margine palpebrale libero fuoriesce il secreto delle ghiandole di Meibomio che crea una vera e propria barriera lipidica di contenimento del film lacrimale di cui forma anche lo strato superficiale (Fig. 1).

La terza palpebra contribuisce ad allontanare dalla superficie corneale eventuali corpi estranei e a distribuire le lacrime ma, in quasi tutte le specie animali, i suoi movimenti sono passivi e, quindi, le sue funzioni, pur importanti, sono limitate.

La superficie interna delle palpebre e la terza palpebra sono rivestite di mucosa congiuntivale che, a livello dei fornici (superiore ed inferiore), si ripiega per rivestire il bulbo dando origine alla congiuntiva bulbare che si estende fino al confine con la cornea (limbo).

Sono queste le strutture più direttamente coinvolte dall'eventuale somministrazione di farmaci; quelli ad uso topico sono inseriti nel fornice inferiore, le iniezioni sono

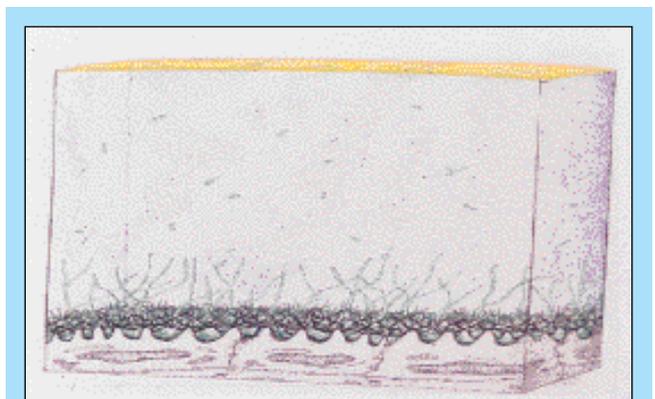


FIGURA 1 - Rappresentazione grafica degli strati del film lacrimale. Dall'alto verso il basso si evidenziano la componente lipidica (in giallo), prodotta dalle ghiandole di Meibomio, lo spesso strato liquido formato dalle ghiandole lacrimali e la porzione più interna formata dal muco secreto dalle ghiandole calciformi mucipare presenti nella congiuntiva.

effettuate nella congiuntiva bulbare.

I movimenti palpebrali sono mediati dal muscolo orbicolare, innervato dal VII paio di nervi cranici, dall'elevatore della palpebra superiore, innervato dalla componente somatica del II paio e dal muscolo di Muller, innervato dal sistema nervoso simpatico.

Alterazioni di una o più componenti neuro-muscolari rendono meno efficace l'azione protettiva delle palpebre e alterano la distribuzione del film lacrimale, solo in parte compensata dalla terza palpebra. In tali casi anche la persistenza, la distribuzione e l'assorbimento di un farmaco applicato localmente sull'occhio possono essere alterati e bisogna tenerne conto nel formulare la posologia.

Apparato lacrimale e film lacrimale

È costituito da ghiandole che producono le diverse componenti del film lacrimale e da un sistema di drenaggio.

Le ghiandole più importanti sono: la lacrimale principale, localizzata nella periorbita al di sopra e lateralmente al globo oculare e la lacrimale accessoria disposta alla base della terza palpebra che formano la componente acquosa del film lacrimale (Fig. 1); le ghiandole di Meibomio che secernono la componente lipidica esterna; le cellule calciformi mucipare distribuite nella congiuntiva che producono la componente mucosa interna, direttamente a contatto con la superficie corneale (Fig. 1).

Le ghiandole lacrimali sono innervate dal sistema nervoso autonomo (simpatico e parasimpatico) e la loro funzione può essere condizionata dalla somministrazione di farmaci (anticolinergici) in grado di diminuirne la produzione.

Il film lacrimale è molto importante anche per la distribuzione e la persistenza dei farmaci sulla superficie oculare.

Come già accennato è costituito da tre strati¹ (Fig. 1):

- strato superficiale lipidico, molto sottile (circa 0,1 micron) prodotto dalle ghiandole di Meibomio;
- strato intermedio più spesso (circa 7 micron), costituito dal liquido lacrimale secreto dalle ghiandole lacrimali;
- strato basale di muco (0,02-0,05 micron) prodotto dalle cellule mucipare della congiuntiva.

Il sistema di drenaggio delle lacrime inizia a livello dei punti lacrimali, superiore ed inferiore, e si estende nei canalicoli, nel sacco lacrimale e nel condotto lacrimale fino all'apertura in prossimità delle narici.

Attraverso queste vie di norma transitano anche maggiori o minori quantità del farmaco applicato nell'occhio che può essere assorbito a livello della mucosa nasale, molto vascolarizzata, arrivare fino all'oro-faringe stimolando le papille gustative e, in alcuni casi, inducendo scialorrea.

Strutture oculari del segmento anteriore

Cornea

La cornea costituisce la porzione anteriore trasparente della tunica fibrosa del globo oculare che si continua nella sclera (Fig. 2).

Il suo spessore varia in rapporto al punto considerato ed i dati riportati dai diversi autori non sono sempre concordi; i valori medi variano dai 5 ai 9 decimi di millimetro¹. È dotata di una ben sviluppata innervazione sensitiva che determina la comparsa di un'imponente sintomatologia dolorifica in caso di lesioni corneali.

Le fibre nervose sono costituite dai nervi ciliari lunghi che derivano dalla branca oftalmica del trigemino².

Mentre dal punto di vista istologico la cornea è costituita da quattro strati sovrapposti (Fig. 3) (epitelio con la sua membrana basale, stroma, membrana di Descemet ed endotelio), ai fini dell'anatomia applicata dobbiamo considerare anche il film lacrimale precorneale, di cui abbiamo già parlato, come parte integrante della conformazione anatomica di questa struttura.

- Epitelio e membrana basale (Fig. 4)

L'epitelio corneale è semplice, squamoso, stratificato, costituito nel cane da uno strato di cellule a forma di colonna che appoggiano su una membrana basale particolarmente sottile, cui si sovrappongono due-tre strati di cellule poliedriche ed altri due-tre di cellule squamose non cheratinizzate.

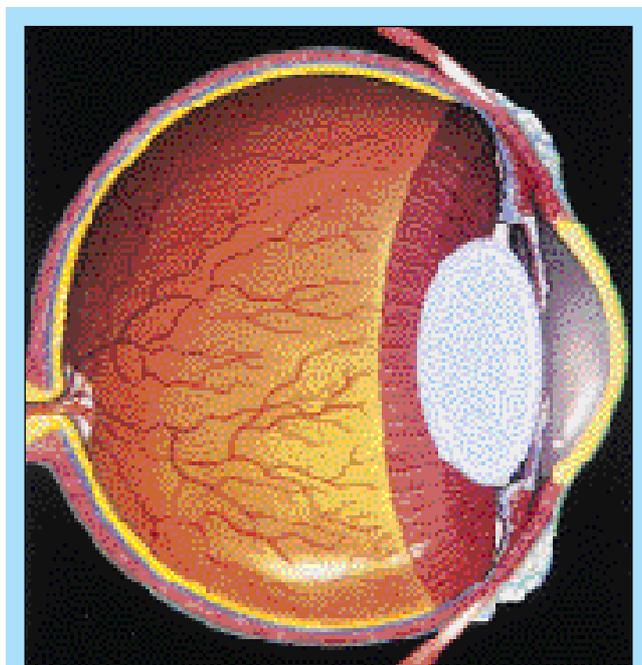


FIGURA 2 - Rappresentazione grafica dell'occhio in sezione.



FIGURA 3 - Sezione istologica della cornea. Dall'alto verso il basso si evidenziano l'epitelio, lo stroma (che costituisce oltre il 90% dello spessore della cornea), la membrana di Descemet ed il monostrato di cellule dell'endotelio.

Mentre le cellule epiteliali rigenerano rapidamente, la membrana basale, se asportata, necessita di settimane o mesi per riformarsi^{3,4} e, in sua assenza, l'epitelio viene facilmente sollevato dallo stroma sottostante.

- Stroma (Figg. 3-5)

Rappresenta il 90% dello spessore della cornea ed è costituito da sottili lamelle sovrapposte, a loro volta formate da fasci di fibre collagene con una disposizione spaziale regolare che consente la trasparenza.

Vi si trovano inoltre glicosaminoglicani ed una limitata quantità di cellule, i cheratociti che, in caso di necessità, assumono attività fibroblastica per formare tessuto di cicatrizzazione.

In condizioni normali lo stroma è relativamente disidratato ed il contenuto in acqua è inferiore al 90% variando di solito dal 75 all'80%.

- Membrana di Descemet (Fig. 3)

Costituisce la membrana basale dell'endotelio corneale che la produce nel corso della vita determinandone il progressivo inspessimento. Pur essendo dotata di una relativa elasticità, in caso di rottura si piega arrotolandosi su se stessa.

- Endotelio (Figg. 3-6)

È il monostrato di cellule che riveste internamente la cornea, ne consente la relativa disidratazione e, quindi, la trasparenza.

In quasi tutte le specie animali le cellule endoteliali non hanno capacità rigenerativa e, in caso di lesione, la riparazione avviene per migrazione ed allargamento delle cellule integre.

Pur essendo molto sottile, la cornea ha caratteristiche anatomiche tali da risultare difficilmente permeabile alla maggior parte dei farmaci.

L'epitelio e l'endotelio sono membrane semipermeabili che consentono il passaggio di sostanze liposolubili ma non di quelle idrosolubili; al contrario lo stroma è facilmente attraversato da sostanze idrosolubili.

La penetrazione dei farmaci attraverso la cornea è quindi condizionata dalle loro caratteristiche di idro e liposolubilità; se entrambe sono presenti, si ha il maggiore coefficiente di penetrazione e, quindi, la maggiore concentrazione all'interno dell'occhio.

La permeabilità della cornea è anche importante per le sue funzioni metaboliche dato che la nutrizione dipende dall'ossigeno e dal glucosio che vi penetrano dai liquidi circostanti.

Molti fattori condizionano la penetrazione di farmaci attraverso la cornea. Alcuni sono legati alla loro formulazione (solvente e soluto), altri alle caratteristiche del tessuto corneale.

Le membrane ad alta concentrazione lipidica come l'epitelio e l'endotelio sono permeabili alle componenti liposolubili non polarizzate; quelle a bassa concentrazione lipidica (come lo stroma) sono più permeabili agli elettroliti, cioè alle componenti polarizzate.

Inoltre il peso molecolare e la concentrazione dei farmaci influiscono sulla loro penetrazione; il pH poi è determinante dato che condiziona le cariche elettriche e la stabilità delle soluzioni.

Tutti i farmaci che penetrano nell'occhio dopo somministrazione locale hanno la capacità di mantenere in soluzione l'equilibrio tra forma ionizzata e non.

Se la soluzione usata è ipotonica, la penetrazione attraverso l'epitelio sarà ancora maggiore.

Umore acqueo

L'umore acqueo è prodotto dai processi ciliari, nel gatto al ritmo di 15 microlitri al minuto⁶; dalla camera posteriore defluisce in quella anteriore attraverso il foro pupillare per poi passare negli spazi del Fontana delimitati dalle fibre trabecolari nell'angolo irido-corneo-sclerale (Fig. 7). Viene poi assorbito con complessi meccanismi attivi e pas-

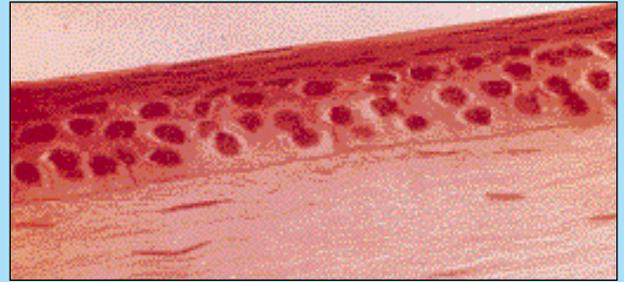


FIGURA 4 - Particolare di una sezione istologica degli strati più esterni della cornea. Si osserva l'epitelio pluristratificato costituito da uno strato di cellule a colonna che appoggiano su una sottilissima membrana basale, un paio di strati di cellule poliedriche ed alcuni strati di cellule squamose non cheratinizzate appiattite. Nello stroma sottostante si evidenziano alcuni cheratociti e l'ordinata disposizione lamellare.



FIGURA 5 - Particolare dell'ultrastruttura dello stroma corneale osservato con il microscopio elettronico a trasmissione. Si osserva il corpo cellulare di un cheratocita e la circostante regolare disposizione di fibre e lamine.

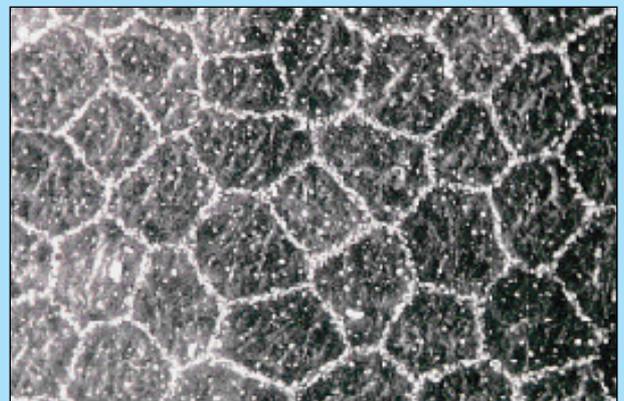


FIGURA 6 - Aspetto della regolare disposizione delle cellule endoteliali poliedriche osservate mediante microscopia a scansione.

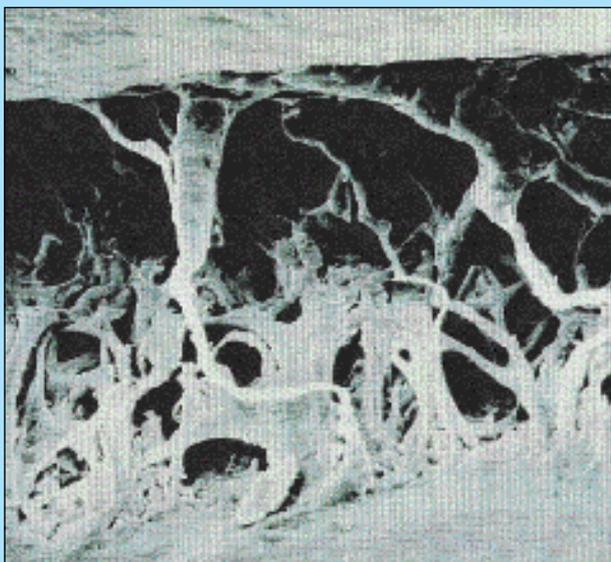


FIGURA 7 - Aspetto del trabecolato nell'angolo irido-corneale osservato mediante microscopia a scansione.

sivi nella parte più profonda della fessura ciliare e raggiunge il plesso venoso intrasclerale.

Iride e pupilla (Fig. 2)

L'iride è la porzione anteriore direttamente osservabile dell'uvea e costituisce un sottile diaframma che divide la camera anteriore da quella posteriore; nel settore centrale delimita il foro pupillare le cui variazioni di dimensione condizionano a correggere, sulla base degli stimoli della retina, la quantità di energia luminosa che penetra nell'occhio.

La forma della pupilla varia nelle diverse specie animali: rotonda e appena decentrata medialmente nel cane, ha nel gatto forma di fessura verticale che si arrotonda dilatandosi; è ovale, disposta orizzontalmente nel cavallo con presenza nel margine superiore dei granuli iridei o corpora nigra.

La zona pupillare posteriormente entra in stretto contatto con la lente; in mancanza di questo appoggio (afachia, lussazione della lente) l'iride oscilla liberamente nell'acqueo (iridodonesi), in maniera molto evidente quando l'occhio si muove.

Nella superficie anteriore dell'iride si distinguono una zona periferica o ciliare ed una centrale o pupillare. La zona di demarcazione fra le due, in forma di linea circolare festonata, è il collaretto.

L'iride è costituita da un singolo strato superficiale di cellule di natura fibroblastica e da uno o più strati sottostanti di melanociti; da uno stroma, che è la parte più cospicua dello spessore irideo, formato prevalentemente da fibre collagene, vasi, nervi, fibroblasti e melanociti, nonché dalla muscolatura liscia dell'iride; da un epitelio pigmentato che riveste la superficie posteriore⁵.

Anteriormente all'epitelio pigmentato posteriore il muscolo dilatatore liscio è disposto in senso radiale ed innervato da fibre del sistema nervoso simpatico che inducono midriasi.

A livello del margine pupillare le fibre del muscolo sfintere hanno una disposizione circolare e sono innervate dal

parasimpatico (componente del III paio) che, se stimolato, induce miosi.

Corpo ciliare (Figg. 2, 8)

È la parte media dell'uvea comunemente considerata, insieme con l'iride, sotto la denominazione di uvea anteriore.

Il corpo ciliare si compone di una *pars plicata*, consistente in un anello di 70-100 processi ciliari (il numero varia in rapporto alla specie), creste lamellari orientate longitudinalmente, inserite nella faccia interna del corpo ciliare, e di una *pars plana* che confina con l'estremità periferica della retina (*ora ciliaris retinae*).

In una sezione del corpo ciliare si distinguono un epitelio bistratificato ed uno stroma che contiene il muscolo ciliare, tessuto collagene, vasi e nervi.

L'epitelio si compone di uno strato non pigmentato superficiale e di uno pigmentato sottostante, il primo continuazione della retina, il secondo dell'epitelio pigmentato retinico (RPE)⁵.

Al di sotto dell'epitelio, lo stroma è costituito da uno strato di tessuto connettivo ricco di vasi e nervi, che è maggiormente sviluppato a livello dei processi ciliari, ove sono presenti grossi capillari ad endotelio fenestrato. Anche nello stroma del corpo ciliare si trovano numerosi melanociti e fibroblasti. Il muscolo ciliare è poco sviluppato negli animali domestici, è costituito da fibre muscolari lisce ed è innervato da fibre parasimpatiche, che decorrono nel nervo oculomotore e da fibre simpatiche⁵.

I processi infiammatori di iride e corpo ciliare (irite-iridociclite o uveite anteriore) sono una delle principali indicazioni della terapia corticosteroidica in oculistica veterinaria.

Lente (Fig. 2)

La lente è una struttura trasparente biconvessa circondata da una capsula e sospesa a livello dell'equatore dai filamenti della zonula.

È formata da fibre che prendono origine dalle cellule epiteliali disposte al di sotto della capsula anteriore, sono prodotte in continuazione nel corso della vita e si concentrano verso il centro o nucleo della lente.

La terapia medica non consente di trattare le principali condizioni patologiche della lente (cataratta e lussazione), ma la somministrazione di antiinfiammatori steroidei o di

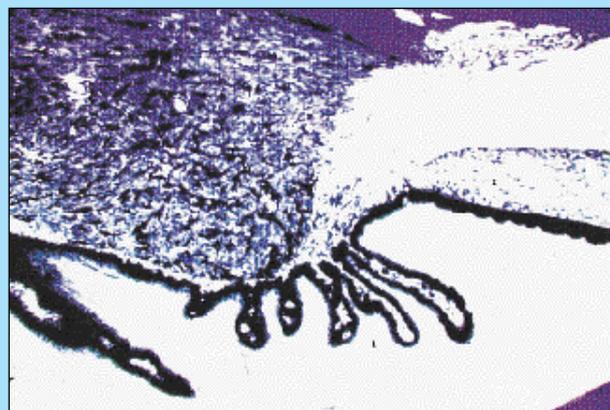


FIGURA 8 - Sezione istologica del corpo ciliare: si osservano i processi ciliari (1) e la base dell'iride (2).

FANS è estremamente indicata per il controllo dell'uveite indotta da liberazione di sostanze proteiche da parte del cristallino (uveite facoltica o lente-indotta - LIU).

Una strategia per la terapia oftalmica locale

- Scelta della forma farmaceutica e somministrazione

La biodisponibilità di un farmaco somministrato localmente per la cura di una malattia oculare dipende dal pH, dalle sue caratteristiche strutturali, dalla composizione del veicolo, dall'osmolarità, dalla tossicità e dalla viscosità⁶.

La forma farmaceutica assume particolare importanza nella scelta della terapia da prescrivere.

- Soluzioni

La maggior parte dei prodotti è formulata in collirio in soluzione acquosa, anche se per composti con solubilità limitata occorre ricorrere ad una sospensione.

- Sospensioni

Le sospensioni consentono un prolungato contatto del principio attivo con la superficie oculare, dato che si tratta di soluzioni sature di microparticelle del principio attivo.

- Irrigazione continua

Trova la sua massima indicazione nella terapia delle malattie oculari del cavallo e si ottiene con l'applicazione di uno speciale apparato che rilascia in continuazione dosi infinitesime dei farmaci miscelati in un apposito contenitore e li fa pervenire nel fornice congiuntivale superiore, dove è stata applicata una sonda apposita attraverso la palpebra superiore.

Per mantenere una più lunga permanenza dei principi attivi a contatto con la superficie oculare e quindi per favorire un maggiore assorbimento, in alternativa all'irrigazione continua, si può ricorrere all'uso di gel, pomate o inserti solidi oltre che di lenti morbide terapeutiche o al collagene.

- Gel

I gel oftalmici rilasciano il principio attivo per diffusione dopo degradazione dei polimeri solubili che entrano nella loro composizione⁶.

- Pomate

Le pomate di solito contengono olio minerale ed una base di vaselina e sono molto utili per somministrare antibiotici, cicloplegici o miotici.

Consentono una prolungata permanenza dei principi attivi a contatto con la superficie oculare e, quindi, un assorbimento significativamente superiore.

Nel coniglio è stato dimostrato che una pomata oftalmica a base di tetraciclina al 2% mantiene per molte ore in camera anteriore concentrazioni del farmaco sufficienti ad esplicare un'attività batteriostatica. Un collirio a base dello stesso farmaco ne determina la penetrazione in camera anteriore in quantità appena rilevabili, inefficaci dal punto di vista terapeutico^{8,9}.

D'altro canto anche se la persistenza a lungo del farmaco ne aumenta la penetrazione nell'occhio, è anche possibile che la formulazione in pomata ne impedisca la liberazione. Per questo motivo, sia nella cornea che nell'umore acqueo, si raggiungono concentrazioni più elevate di desammetazone sodio fosfato (solubile in veicolo acquoso) e di desammetazone alcool (solubile in veicolo lipidico) se si utilizza un collirio invece di una pomata¹⁰⁻¹¹.

Una possibile controindicazione nell'uso delle pomate oftalmiche a base di vaselina e lanolina sono le lesioni epiteliali corneali la cui riparazione viene ritardata.

I veicoli usati oggi per la confezione di pomate oftalmiche non hanno più tale inconveniente¹².

I veicoli oleosi non vengono trattenuti al di sotto o all'interno dell'epitelio corneale o nelle ferite della congiuntiva, ma sono espulsi in superficie¹³.

Una sicura controindicazione all'uso di pomate oftalmiche è la terapia preoperatoria o intraoperatoria per la chirurgia endo-oculare, dato che veicoli oleosi quali vaselina, lanolina, olio di arachidi ecc. se penetrano all'interno dell'occhio sono tossici e danneggiano l'endotelio corneale causando edema corneale e cheratite¹⁴.

- Inserti solidi

Sono costituiti da materiale inerte solubile biologicamente o insolubile e vengono posizionati nel fornice congiuntivale inferiore. La loro funzione è rilasciare una minima costante quantità di farmaco nel film lacrimale precorneale per un certo periodo di tempo, anche per una settimana. In oculistica veterinaria per ragioni di costo e per la maggiore difficoltà di applicazione, sono meno utilizzati che in medicina umana.

- Lenti

Le lenti a contatto morbide possono assorbire e poi rilasciare lentamente sostanze chimiche in soluzione. Questo effetto può essere particolarmente utile per la terapia delle lesioni corneali negli animali, purché il farmaco non contenga sostanze tossiche per la cornea, come ad esempio molti conservanti usati nei colliri.

Le lenti al collagene hanno precise indicazioni nella terapia delle ulcere corneali.

- Iniezioni

Altre vie di somministrazione locale sono le iniezioni sottocongiuntivali, sotto la capsula di Tenone o retrobulbari, particolarmente usate per i corticosteroidi, gli antibiotici e gli anestetici locali.

Anche la somministrazione intraoculare nel vitreo può essere presa in considerazione per introdurre alcuni antibiotici nel globo in caso di endoftalmite o per la terapia del glaucoma in assenza di funzione visiva residua.

Se si sceglie questa via di somministrazione occorre tenere presente la tossicità del farmaco per la retina e le strutture uveali.

La scelta della forma farmaceutica va quindi effettuata sulla base delle caratteristiche di cinetica del farmaco da somministrare in rapporto al quadro clinico.

- Formulazione di un farmaco ad uso oftalmico

La formulazione del farmaco è di primaria importanza per la scelta della terapia oftalmica locale ed è condizionante per l'assorbimento attraverso le strutture oculari.

Esistono differenze procedurali per la produzione di una soluzione o per la formulazione di una pomata.

- Preparazione di una soluzione per collirio

Quattro parametri condizionano particolarmente l'efficacia di una soluzione⁷: l'isotonicità, la presenza di sostanze per aumentarne la viscosità, il pH e la stabilità.

Isotonicità

Una soluzione isotonica rispetto al film lacrimale riduce l'irritazione al momento dell'instillazione, evitando la lacrimazione che diluirebbe ed asporterebbe il collirio instillato diminuendone l'efficacia.

Viscosità

Nelle soluzioni si aggiungono sostanze ad elevata viscosità con due principali finalità: aumentare la tollerabilità e la permanenza dei principi attivi sulla superficie corneale.

pH

Se possibile si evita di aggiungere sostanze tampone perché, in loro assenza, le lacrime esplicano meglio il loro effetto sul pH neutralizzandolo.

Occorre tamponare le soluzioni se i farmaci sono stabili solo a un pH non neutro (ad es. pilocarpina o adrenalina) o per ridurre l'irritazione quando hanno un pH che la può provocare.

Stabilità

La stabilità dipende da alcuni fattori quali il pH, la costante di dissociazione, la temperatura e l'interazione con altri composti che possono inattivare il farmaco.

Una sostanza è più stabile se nella forma dissociata; la costante di dissociazione è riferita al pH al quale si ha maggiore stabilità.

Alcune sostanze, la luce e l'ossigeno ambientale possono reagire con i farmaci inattivandoli.

- Preparazione di una pomata oftalmica

Di solito la preparazione di una pomata oftalmica pone meno problemi di quella di un collirio. Si utilizza una base non irritante, come vaselina, lanolina o olio vegetale evitando in tal modo tutti i processi chimici che si verificano in presenza di acqua (idrolisi, ecc.).

Il problema principale è la sterilizzazione del farmaco mediante autoclavaggio; in alternativa si può far conto unicamente sulla presenza di agenti antibatterici nella sua composizione.

- Assorbimento (Fig. 9)

Dopo l'applicazione locale il farmaco si distribuisce nel film lacrimale precorneale e persiste per un certo periodo di tempo nel fornice congiuntivale.

L'assorbimento è condizionato dal grado di eliminazione attraverso il sistema di drenaggio lacrimale, dall'efficacia del trasporto mediato dalle proteine delle lacrime, dal metabolismo e dalla diffusione attraverso cornea e congiuntiva.

L'assorbimento sistemico è favorito dal contatto con la mucosa nasale a livello dello sbocco del canale naso-lacrimale e con quella congiuntivale.

La penetrazione del farmaco nell'occhio è direttamente proporzionale alla sua concentrazione nel film lacrimale e l'assorbimento si verifica soprattutto per via transcorneale (Fig. 9).

Esiste un intervallo di tempo fra applicazione topica e la comparsa del principio attivo nell'umore acqueo.

Il fattore principale che favorisce questo transito per diffusione passiva è la differenza della sua concentrazione tra il film lacrimale e l'epitelio corneale o congiuntivale.

Altri fattori importanti sono la dimensione della molecola, la struttura chimica e la configurazione sterica.

In ogni caso, quale che sia la via di somministrazione, il farmaco deve passare membrane semipermeabili prima di arrivare nelle zone bersaglio.

Tutte le membrane sono costituite da un doppio strato proteico esterno ed uno lipidico interno; micropori consentono la penetrazione di acqua e molecole molto piccole.

Il passaggio di una sostanza attraverso tali membrane può verificarsi in quattro modi diversi⁷:

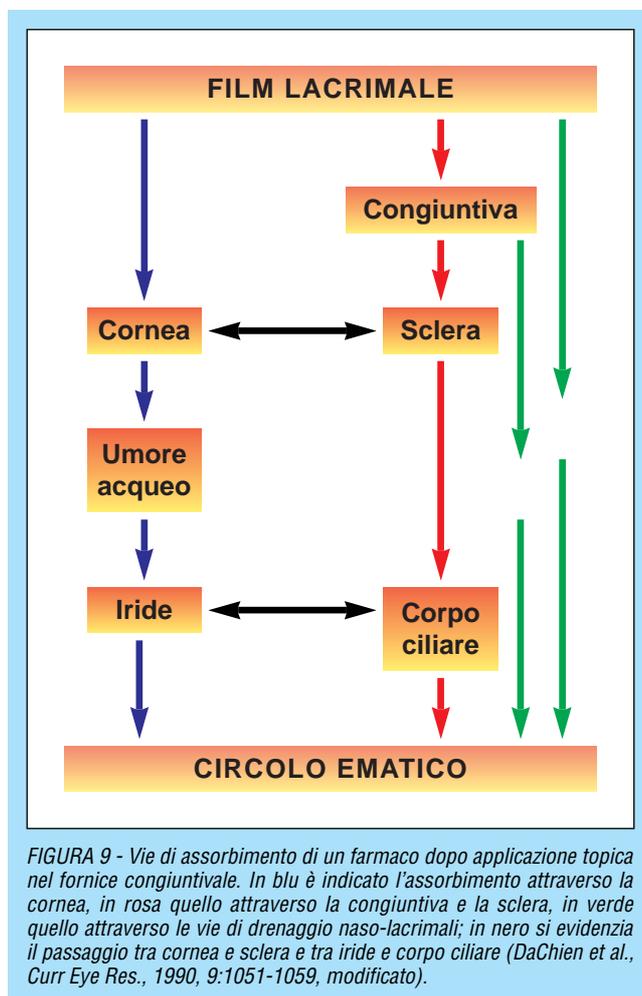


FIGURA 9 - Vie di assorbimento di un farmaco dopo applicazione topica nel fornice congiuntivale. In blu è indicato l'assorbimento attraverso la cornea, in rosa quello attraverso la congiuntiva e la sclera, in verde quello attraverso le vie di drenaggio naso-lacrimali; in nero si evidenzia il passaggio tra cornea e sclera e tra iride e corpo ciliare (DaChien et al., Curr Eye Res., 1990, 9:1051-1059, modificato).

- diffusione passiva, in rapporto al gradiente di concentrazione (via più utilizzata dai farmaci);
- filtrazione, attraverso i micropori delle membrane, utilizzata solo da farmaci con molecole estremamente piccole;
- pinocitosi, che può essere sia attiva che passiva ed è raramente utilizzata dai farmaci;
- trasporto attivo per mezzo di "carriers", normalmente non utilizzato dai farmaci.

Vi sono alcuni metodi per favorire un maggior passaggio di farmaco attraverso la cornea⁶:

- modificando la struttura della superficie corneale, in particolare dello spazio intracellulare che costituisce una effettiva barriera per il trasporto pericellulare. Tale spazio può essere aumentato somministrando localmente agenti chelanti (ad es. EDTA) o benzalconio allo 0,001% (conservante normalmente usato nei colliri).
- formulando in modo particolare i farmaci, modificando il veicolo o il pH, favorendo così il transito attraverso la cornea.

Occorre ricordare che nel corso di processi infiammatori nelle lacrime aumenta la presenza di proteine in grado di legarsi alle molecole del principio attivo riducendone la frazione libera e diminuendone il gradiente di concentrazione.

Inoltre se si usano soluzioni iperosmotiche, nell'arco di pochi secondi si richiama liquido dalla congiuntiva per ripristinare uno stato di isotonicità ed il farmaco viene in parte eliminato attraverso le vie di drenaggio.

In pratica un collirio dovrebbe essere isotonico nei confronti delle lacrime;

- utilizzando profarmaci, che sono derivati lipofili, in grado di favorire il trasporto di sostanze idrofile attraverso la cornea.

- Distribuzione

Il farmaco applicato localmente nel fornice congiuntivale può raggiungere i diversi distretti dell'organismo in seguito ad assorbimento da parte della mucosa nasale e di quella congiuntivale (soprattutto se infiammata), oppure può diffondersi nei tessuti oculari dopo assorbimento attraverso la cornea e la congiuntiva. Nell'occhio il principio attivo si accumula nell'umore acqueo che a sua volta lo trasferisce nelle diverse strutture oculari e, attraverso il sistema di drenaggio, nel circolo ematico.

I legami che si verificano tra alcune sostanze e la melanina spiegano le differenze di effetto tra soggetti pigmentati e non pigmentati⁶. L'atropina, ad esempio, ha un'azione variabile in rapporto alla pigmentazione dell'iride: negli animali con iride scura l'effetto compare più lentamente (in parte il farmaco si lega alla melanina) ma si prolunga nel tempo (il farmaco resta legato al pigmento e quindi persiste più a lungo). La clorochina, altra sostanza che si lega alla melanina, può indurre la comparsa di gravi lesioni nell'epitelio pigmentato della retina e, quindi, deficit della funzione visiva⁶.

- Metabolismo

A livello dei tessuti oculari si trovano molti enzimi in grado di biotrasformare le sostanze applicate con finalità terapeutiche, migliorandone o diminuendone l'efficacia.

Si ritiene che i farmaci applicati localmente nel fornice congiuntivale siano poi metabolizzati ed eliminati a livello di fegato e rene⁶.

- Tossicologia

Dato che tutti i farmaci sono in qualche modo assorbiti e passano in circolo, è sempre possibile assistere alla comparsa di reazioni collaterali non desiderate.

Si tratta in particolare di reazioni da ipersensibilità oppure di intolleranza per effetto tossico diretto sulle strutture oculari; in alcuni casi l'irritazione è riferita ai conservanti presenti nei colliri.

Le manifestazioni a carico dell'occhio e degli annessi sono congiuntivite, blefarocongiuntivite e dermatite periorbitale⁶.

Terapia locale con antibiotici

Nel trattamento di qualsiasi infezione dell'occhio l'appropriata scelta di un antibiotico e la sua via di somministrazione dipendono da una serie di caratteristiche tecniche legate al farmaco che abbiamo già descritto, da un'esatta valutazione clinica e da una corretta diagnosi che spesso deve essere avvalorata dai risultati di esami citologici, colturali ed antibiogrammi, utili soprattutto nelle infezioni oculari esterne.

Il materiale da analizzare si può ottenere con metodi diversi:

- raccolta di essudato nel fornice congiuntivale ventrale e sotto la terza palpebra. È opportuno ricordare che non vanno usati anestetici locali perché contengono conservanti che inibiscono la crescita di microorganismi;

- prelievo delle cellule congiuntivali e corneali esfoliate con spatola o spazzola apposta;

- raschiato con spatola di Kimura nel cul di sacco della congiuntiva senza però causare mai emorragie.

Nelle infezioni di origine batterica verranno evidenziati un maggior numero di neutrofili, cellule caliciformi e batteri; nelle forme allergiche eosinofili, basofili e cellule epiteliali; nelle infezioni virali linfociti e plasmacellule.

- Vie di somministrazione

La maggior parte dei preparati con attività batteriostatica o battericida finalizzati alla cura delle patologie oculari è formulata per uso topico, ma in caso di infezioni intraoculari (panoftalmite), ulcere corneali, celluliti retrobulbari, dacriocistiti ecc... sono necessari antibiotici anche per via sistemica.

Metodi di somministrazione alternativi sono le iniezioni sottocongiuntivali, retrobulbari, intraoculari, intravitreali o in camera anteriore¹⁵.

Ai fini della scelta terapeutica è indispensabile conoscere anche le caratteristiche della penetrazione dei singoli antibiotici nell'occhio in rapporto alla via di somministrazione.

- Via topica: come già detto i farmaci usati per via topica devono avere caratteristiche di idro e lipo-solubilità per penetrare attraverso gli strati della cornea.

In seguito a terapia locale in un occhio normale la penetrazione risulta buona per cloramfenicolo, ampicillina, penicillina, colistina (se l'occhio è infiammato), eritromicina (al 2%); debole o assente per amicacina, bacitracina, gentamicina, neomicina (se la cornea è alterata la penetrazione è buona), tobramicina e tetraciclina^{15,16,17}.

- Meccanismo di azione degli agenti antimicrobici

Gli antibiotici si possono dividere in due categorie, i battericidi e i batteriostatici. Questi ultimi inibiscono la crescita dei microorganismi limitandone la diffusione così che i normali meccanismi di difesa dell'organismo possano risultare efficaci.

L'effetto antibatterico di questi farmaci si esplica mediante tre meccanismi.

- Inibizione della produzione di acido folico⁷

L'acido folico è una vitamina essenziale per la sintesi di nucleotidi (componenti di DNA e RNA indispensabili per la sintesi proteica) e di alcuni aminoacidi delle cellule batteriche; inibendone la produzione viene ostacolata la normale crescita e riproduzione dei batteri.

- Inibizione della sintesi delle membrane cellulari⁷

Se il metabolismo delle membrane viene alterato a diversi livelli, le cellule saranno sensibili alle variazioni della pressione osmotica che potrà causare lisi del corpo microbico.

- Inibizione della sintesi proteica⁷

Il processo di sintesi proteica, chiamato di translazione, parte da un messaggio contenuto nel DNA che viene letto, codificato e attivato da vari tipi di RNA (messaggero, ribosomiale e transfer) fino ad arrivare alla corretta sequenza di aminoacidi che formano le proteine.

Gli antibiotici agiscono modificando messaggi genetici alterando così i codici delle cellule batteriche.

- *Principali agenti microbici responsabili di patologie oculari negli animali*

La maggior parte dei batteri patogeni che si possono evidenziare sulla superficie esterna dell'occhio sono cocchi

Gram + e bastoncelli Gram -¹⁷.

Indagini svolte sulla flora batterica in cani affetti da blefariti, congiuntiviti, dacriocistiti e ulcere corneali hanno messo in evidenza, in due studi diversi, la presenza di batteri rispettivamente nel 66%¹⁸ e nel 68% degli occhi¹⁹.

Nello studio di Gerding, McLaughlin e Troop¹⁸ su 127 specie di microorganismi isolati i più rappresentati erano *Staphylococcus* spp. (39%), in particolare lo *Staphylococcus intermedius* (17,3%), *Streptococcus* beta emolitico (17%), *Streptococcus* alfa emolitico (9%), *Pseudomonas* spp. (9,4%), *Escherichia coli* (4,7%), *Corynebacterium* spp. (3,9%) e *Bacillus cereus* (2,4%).

Nello studio di Murphy, Lavach e Severin¹⁹ il microorganismo più spesso isolato era lo *Staphylococcus aureus* (68%), seguito da *Staphylococcus epidermidis* (27%), *Streptococcus* beta emolitico (19%), *Streptococcus* alfa emolitico (17%), *Escherichia coli* (10%), *Proteus mirabilis* (11%) e *Bacillus* spp. (5%).

Per quanto riguarda la scelta dell'antibiotico in base al risultato colturale¹⁸, per gli Streptococchi beta emolitici sono risultati più efficaci eritromicina, cefalotina, cloramfenicolo e carbenicillina; per gli Streptococchi alfa emolitici cloramfenicolo, eritromicina, carbenicillina e cefalotina.

Gli Stafilococchi coagulasi positivi erano più sensibili a cefalotina, gentamicina, bacitracina e tobramicina, quelli coagulasi negativi a bacitracina, cefalotina e gentamicina.

Pseudomonas spp. erano particolarmente sensibili a tobramicina, gentamicina, polimixina B e ampicillina.

Nel cane e nel gatto si deve tenere presente anche la possibilità di infezioni da *Mycoplasma* spp e, nel gatto, da *Chlamydia psittaci*.

In caso di micoplasmosi risultano più efficaci tetraciclina, gentamicina, cloramfenicolo e ossitetraciclina²⁰.

Nella clamidiosi la scelta terapeutica ricade sulla tetraciclina per uso topico, non c'è alcuna dimostrazione che la somministrazione sistemica sia più efficace²¹.

Nella cura delle infezioni batteriche dell'occhio degli animali si usano correntemente anche altri antibiotici non presi in considerazione nei lavori citati^{18,19}, tra i quali ricordiamo colistina, kanamicina, neomicina e penicilline¹⁷. La neomicina, in particolare, è un aminoglicoside con spettro d'azione più ampio rispetto a penicillina, streptomina o bacitracina, attivo contro diversi microorganismi Gram+ e Gram-, nei cui confronti la resistenza batterica si sviluppa molto lentamente.

Terapia locale con corticosteroidi

Nel corso di un processo infiammatorio i tessuti oculari vengono alterati in modo più o meno consistente con gravi rischi per la funzione visiva.

Si verifica invasione da parte di leucociti, vasodilatazione, neovascolarizzazione e rottura delle barriere ematooculari, tra sangue umore acqueo e retina.

In tutti i casi è necessario impostare una corretta terapia antiinfiammatoria prima che si verifichino gravi danni funzionali ma, al contempo, ci si deve rendere conto che si tratta solo di una cura sintomatica e che è di primaria importanza l'individuazione dell'eziologia per meglio finalizzare la strategia terapeutica.

- Meccanismo d'azione

I glucocorticoidi esplicano il loro effetto antiinfiammatorio e metabolico interagendo con specifici recettori nel citoplasma cellulare. Una volta formato, il complesso recettore-glucocorticoide viene trasferito nel nucleo dove si innesca la catena di eventi finalizzati alla produzione di proteine effettrici²².

I recettori sono presenti non solo a livello delle cellule coinvolte nel processo infiammatorio, ma anche in quelle che formano molti tessuti oculari come la sclera, la cornea, la congiuntiva, l'iride, la coroide e la retina^{23,24}.

Perciò l'azione dei glucocorticoidi si può esplicare anche direttamente su tali tessuti e l'efficacia dipende dalla loro affinità per tali recettori.

A livello oculare sono particolarmente attivi desametasone e fluorometolone che possono agire in concentrazioni relativamente basse²⁵ ed è stata citata l'efficacia del fluorocinolone per la cura di alcune malattie oculari con decorso cronico, come la cheratite superficiale cronica⁵.

- Effetti della terapia steroidea

Gli steroidi utilizzati per questo tipo di terapia sono i glucocorticoidi; a livello di corteccia surrenale ne vengono prodotti due, il cortisone e l'idrocortisone che rappresentano una possibile scelta terapeutica. Altri glucocorticoidi sintetici di notevole interesse per la terapia topica sono il cortisone acetato 1%, il prednisolone acetato 0,25-0,5%, il prednisolone sodio fosfato 0,5%, il betametasona sodio fosfato 0,1%- 0,2%, il desametasone alcool 0,05-0,1% e l'idrocortisone acetato 0,5-1,5%¹⁷.

I glucocorticoidi controllano il processo infiammatorio interferendo con i meccanismi vascolari e cellulari e bloccando le gravi modificazioni strutturali tissutali quando il processo tende a cronicizzare¹⁷.

In particolare riducono la permeabilità dei vasi sanguigni, la liberazione di enzimi cellulari che distruggono i tessuti, la formazione di fibroblasti e la deposizione di collagene per la formazione di tessuto cicatriziale.

- Indicazioni della terapia topica

Le principali indicazioni dei glucocorticoidi nella terapia oftalmica locale sono i processi infiammatori di palpebre, terza palpebra, congiuntiva, cornea, iride e corpo ciliare.

Sono comunemente usati per la cura delle congiuntiviti e delle cheratiti non infettive, nelle situazioni di pseudopterigio e simblefaro nel gatto, per prolungare nel tempo l'efficacia degli interventi di fistolizzazione nel glaucoma bloccando l'attività fibroblastica e quindi la formazione di tessuto cicatriziale, nella terapia pre e post operatoria.

Per i processi infiammatori che coinvolgono il segmento posteriore dell'occhio occorre utilizzare altre vie di somministrazione.

- Controindicazioni

Le ulcere corneali rappresentano la più nota controindicazione all'uso dei glucocorticoidi che aumentano l'azione litica della collagenasi, diminuiscono la proliferazione dei cheratociti, la formazione di collagene e la riepitelizzazione corneale¹⁷.

Altre controindicazioni sono le infezioni virali, micotiche e batteriche che possono essere favorite dalla depressione indotta dalla terapia sui sistemi di difesa dell'organismo.

- Complicazioni sistemiche secondarie a terapia topica

In seguito all'assorbimento del farmaco, dopo prolunga-

ta applicazione locale di glucocorticoidi nella terapia oftalmica, si possono verificare le note complicazioni della somministrazione sistemica, in particolare diminuzione della produzione di corticosteroidi da parte dell'organismo con soppressione dell'asse ipofisi-surrene ed epatopatia.

Bibliografia

1. Prince J.H., Diesem C.D., Eglitis I., Ruskell G.L.: Anatomy and Histology of the Eye and Orbit in Domestic Animals, Springfield, Charles C. Thomas, 1960.
2. Mawas J.:The innervation of the human cornea. Bull. Soc. Ophthalmol. Fr., 2:162, 1951.
3. Khodadoust A.A. et al.: Adhesion of regeneration corneal epithelium: The role of basement membrane. Am. J. Ophthalmol., 65:339, 1968.
4. Gelatt K.N., Samuelson D.A.: Recurrent corneal erosion and epithelial dystrophy in the Boxer dog. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 18:453, 1982.
5. Peruccio C.: Atlante di Oftalmologia Veterinaria. C.G. Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 1985.
6. Goodman e Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics (IX ed.) - McGraw-Hill, New York, 1996.
7. Thomas P. - Pharmacology of the eye - Lloyd-Luke (London), 1978.
8. Hardberger R.E., Hanna C., Goodart R. - Effects of drug vehicles on ocular uptake of tetracycline - Am. J. Ophthalmol. 80, 133, July, 1975.
9. Massey J.Y., Hanna C., Goodart R., Wallace T. - Effect of drug vehicle on human ocular retention of topically applied tetracycline - Am. J. Ophthalmol. 81, 151, February 1976.
10. Cox W.V., Kupferman A., Leibowitz H.M. - Topically applied steroids in corneal disease. II. The role of drug vehicle in stromal absorption of dexamethasone - Arch. Ophthalmol. 88, 549, November 1972.
11. Kupferman A., Leibowitz H.M. - Topically applied steroids in corneal disease. V. Dexamethasone alcohol - Arch. Ophthalmol. 92, 329, October 1974.
12. Hanna C., Fraunfelder F.T., Cable M., Hardberger R.E. - The effect of ophthalmic ointments on corneal wound healing - Am. J. Ophthalmol. 76, 193, August 1973.
13. Fraunfelder F.T., Hanna C., Cable M., Hardberger R.E. - Entrapment of ophthalmic ointment in the cornea - Am. J. Ophthalmol. 76, 475, October 1973.
14. Havener W.H. - Ocular Pharmacology - The C.V. Mosby Company, Saint Louis, IV edit., 1978.
15. Kirk R.W. - Terapia veterinaria attuale - Piccin (Padova), 1984.
16. Gelatt K.N. - Veterinary ophthalmic pharmacology and therapeutics - VM Publishing, inc. (Bonner Springs, Kansas).
17. Gelatt K.N. - Veterinary ophthalmology (II ed.) - Lea e Febiger (Philadelphia), 1991.
18. Gerding P.A., McLaughlin S.A., Troop M.W. - Pathogenic bacteria and fungi associated with external ocular diseases in dogs:131 cases (1981-1986) - J. Am. Vet. Med. Assoc. 244, 193-242, 1988.
19. Murphy J.M., Lavach J.D., Severin G.A. - Survey of conjunctival flora in dogs with clinical signs of external ocular disease - J. Am. Vet. Med. Assoc. 172, 66-68, 1978.
20. Campbell L.H., Snyder S.B., Reed C. et al. - Mycoplasma felis- associated conjunctivitis in cats - J. Am. Vet. Med. Assoc. 163, 991-995, 1973.
21. Wills J.M. - Feline chlamydial infection (feline pneumonitis) - Feline Pract. 16, 34-36, 1986.
22. Di Rosa M. et al. - Multiple control of inflammation by glucocorticoids - Agents Actions, 17, 284, 1985.
23. Tchernitchin A. et al. - Glucocorticoid localization by radioautography in the rabbit eye of H-dexamethasone - Invest. Ophthalmol. Vis.Sci, 20, 120, 1981.
24. Hernandez M.R. et al. - Corneal conjunctival uptake of topical H-dexamethasone in the rabbit eye - Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 20, 120, 1981.
25. Polansky J.R., Weinreb R.N. - Anti-inflammatory agents-steroids as anti-inflammatory agents - In Pharmacology of the eye, M.L. Sears Editor, Berlin, Springer-Verlag, 1984.