



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA

MASTER DI II° LIVELLO

IN OSSIGENO-OZONO TERAPIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E TERAPIA MEDICA

COORDINATORE Prof. Giovanni Ricevuti

Miglioramento delle condizioni cardiache di un paziente critico di 76 anni, con pregresso infarto al miocardio e preparazione all'intervento chirurgico di ernia inguinale, trattato con GAE.

RELATORE

Dr. Sergio Pandolfi

CORRELATORE

Prof. Marianno Franzini

CANDIDATO

Dr. Angelo Zammiti

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

Indice:

Ringraziamenti	pag. 3
Introduzione	pag. 4
Caso clinico	pag. 6
Meccanismo d'azione dell'ozono	pag. 7
Vie di somministrazione dell'ozono	pag 9
Discussione	pag. 10
Conclusioni	pag. 19
Bibliografia	pag.21

Ringraziamenti

Al Dott. Sergio Pandolfi al Prof. Marianno Franzini

al Prof. Giovanni Ricevuti , al corpo docente del Master di

II° Livello in Ossigeno Ozono Terapia, Anno Accademico 2015-2016

al Prof. Paolo Barillari

– Presidente della casa di cura Villa Mafalda - Roma

Introduzione:

L'ozono è un gas caratterizzato da instabilità, non può dunque essere conservato ma prodotto al momento del suo impiego; naturalmente presente all'interno dell'organismo degli esseri viventi, prodotto dai globuli bianchi, esplica diverse funzioni fondamentali per la vita. Oggi è utilizzato nella cura di patologie vascolari su base ischemica perché riattiva il microcircolo e aumenta la cessione di ossigeno ai diversi organi ed apparati, aumenta la produzione di energia nella cellula, non presenta effetti collaterali né da interazioni farmacologiche o effetti secondari. Agisce sul metabolismo cellulare e favorisce l'eliminazione delle sostanze tossiche prodotte nelle cellule. L'ossigeno-ozonoterapia è una macroterapia che ha un'azione protettiva sugli organi e gli apparati dell'organismo perché riattiva il microcircolo con migliore ossigenazione nei vari distretti corporei, induce un aumento della deformabilità e della filtrabilità eritrocitaria con aumento della cessione di ossigeno alle cellule per incremento della produzione di glicerofosfato e spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'emoglobina, incrementa la fosforilazione ossidativa mitocondriale, attiva la produzione della citocromo C-ossidasi mitocondriale, incrementa il rilascio di ossido nitrico a livello degli sfinteri pre-capillari e la neoangiogenesi. Abbiamo costantemente osservato un evidente miglioramento delle condizioni circolatorie centrali e periferiche, con risultati clinici difficilmente ottenibili con altre terapie nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, cerebropatia vascolare ischemica, insufficienza renale, insufficienza respiratoria, arteriopatia periferica degli arti inferiori.

L'ossigeno ozono terapia nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o colpiti da infarto al miocardio, è stata sperimentata fin dal 1991 quando il Prof. Lettieri, Primario della Cattedra di Anestesia e Rianimazione della Federico II di Napoli ha trattato mediante auto emoinfusione di sangue ozonizzato dei pazienti con infarto acuto avendo favorevoli risultati quanto a dolore e prognosi. Nel 1996 lo stesso Prof. Biagio Lettieri presso, l'Università

Federico II di Napoli, con uno studio preliminare sull'efficacia dell'ossigeno ozono terapia nella prevenzione della recidiva dell'infarto al miocardio ha evidenziato che la grande auto emoinfusione di sangue ozonizzato, protegge dalle recidive di infarto.

L'azione anti infiammatoria dell'ozono si esplica con distruzione delle prostaglandine che derivano dall'acido arachidonico e con una azione antiossidante perché modula le funzioni enzimatiche protettive endogene delle cellule contro i radicali liberi, aumenta la trascrizione a livello del DNA degli enzimi protettivi contro i radicali liberi, attiva il sistema della redoxina.

Grazie a queste caratteristiche l'ossigeno ozono terapia è utile nella prevenzione e nella cura della cardiopatia ischemica, nella riabilitazione post-infartuale, nell'insufficienza renale, nell'insufficienza arteriosa degli arti inferiori e nelle patologie vascolari cerebrali e nell'ictus ischemico e in altre patologie del microcircolo su base ischemica ed infiammatoria.

Caso clinico

Presentiamo i risultati del trattamento con ossigeno ozono terapia in un paziente critico di 76 anni con pregresso IMA, affetto da cardiopatia ischemica ed infarto al miocardio nel Gennaio 2014, ipertensione arteriosa, insufficienza renale, parkinsonismo, cerebropatia vascolare ischemica plurinfartuale, ictus cerebrale, vescica neurologica ernia inguinale invalidante. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro valutata mediante esami ecocardiografici ripetuti si manteneva ridotta al 33% dal gennaio 2014 al mese di Marzo 2015. La FE del ventricolo sinistro si manteneva costantemente ridotta con valori del 33% dopo 14 mesi dall'IMA nonostante l'angioplastica coronarica e la terapia medica.

Il 3 Luglio 2015 inizia ossigeno ozono terapia con 2 auto emo-infusioni di sangue ozonizzato (GAE) a cadenza settimanale. Nei primi due mesi di terapia si è evidenziato un netto miglioramento delle condizioni cardiache con riduzione dell'astenia e miglioramento dello status neurologico. Il miglioramento delle condizioni cardiache viene confermato dall'ecocardiogramma del 05/11/2015 che mostra un incremento della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro dal 33% al 50%. In questo caso il miglioramento della funzionalità cardiaca e della FE del ventricolo sinistro si è riscontrato solo dopo aver iniziato ossigeno ozono terapia per via sistemica mediante GAE. Nel mese di aprile 2015, prima di iniziare l'ossigeno ozonoterapia non era giudicato operabile per ernia inguinale viste le scadute condizioni cardiache mentre alla successiva rivalutazione nel dicembre 2015 dopo essere stato sottoposto ad ossigeno ozono terapia per 5 mesi è stato giudicato operabile alla luce del miglioramento della funzionalità cardiaca. Il 19 Febbraio 2016 viene operato con successo di ernia inguinale.

Vie di somministrazione dell'ozono

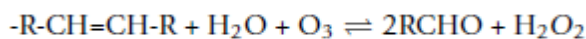
Le principali vie di somministrazione della miscela gassosa costituita da ossigeno medico ed ozono sono:

- 1) GAE grande auto emo infusione di sangue ozonizzato.
- 2) Piccola auto emo
- 3) Via sottocutanea
- 4) Via intramuscolare
- 5) Via periarticolare e intrarticolare
- 6) Via insufflativa , anale, vaginale, uterina, uretrale, nasale
- 7) Via topica – Olii, creme, dentifrici, lozioni ozonizzate
- 8) Via idropinica. Acqua ozonizzata.

Meccanismo d'azione dell'ozono

L'ozono è un gas caratterizzato da instabilità, naturalmente presente nell'organismo e nell'atmosfera. Le sue applicazioni terapeutiche sono state per lungo tempo misconosciute. La sua somministrazione nell'organismo pur avendo un'iniziale azione ossidante determina un'iniziale e transitorio stress ossidativo, il potenziale redox del sangue e del plasma è costituito da più sistemi ad alta resa che cooperano tra di loro e sono efficaci nel contrastare l'iniziale azione ossidante dell'ozono che opera un vero e proprio "pre-condizionamento da danno ossidativo", le sue concentrazioni terapeutiche non eccedono il potenziale antiossidante del sangue.[1,2,3,]

L'ozono messo a contatto con il plasma reagisce istantaneamente con i sistemi antiossidanti (soprattutto acido urico, acido ascorbico, GSH, cisteina, albumina) pertanto solo una piccola parte della dose iniziale reagisce con gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), presenti soprattutto a livello delle tre tasche idrofobiche dell'albumina.



Pertanto l'energia potenziale dell'ozono è trasferita a due messaggeri principali, quali H₂O₂ e le molecole aldeidiche 4-idrossinonenale (4HNE) e trans-4-idrossiexenale (HHE). Data l'alta reattività dell'ozono queste reazioni avvengono in pochi secondi, e solitamente sono sufficienti pochi minuti di contatto tra sangue e miscela di ossigeno-ozono perché l'ozono sia completamente esaurito l'ossigeno saturi il sistema dell'emoglobina e si disciolga nel plasma. I sistemi antiossidanti vengono per lo più reintegrati nei 20 minuti successivi all'esposizione alla miscela di gas.

L'H₂O₂, deionizzata, entra rapidamente in tutte le cellule ematiche ed opera alcuni cambiamenti

- Eritrociti. attivazione della glicolisi, aumento delle concentrazioni intracellulari di ATP e 2,3 DPG. Questo si traduce in uno spostamento a destra della curva di

dissociazione dell'emoglobina che, pertanto, rilascia più facilmente ossigeno ai tessuti periferici. (3)

- Leucociti. viene aumentata l'attività fagocitica dei neutrofili. In linfociti e macrofagi vengono attivati i pattern intracellulari di I κ B, uno dei componenti NF κ B. il trimero, degradato nel proteasoma in etero dimero p50-p65, può attivare la trascrizione di più di 100 geni. Vengono prodotte interleuchine ed alcune proteine di fase acuta.

Vengono inoltre prodotti IFN e TNF α (4)

- Piastrine. vengono prodotti PDGF AB, TGF β 1 e fattori di crescita.

Le aldeidi, reagendo con GSH, carnosina e, soprattutto, albumina, vengono trasportate in vari tessuti corporei. La tossicità di 4HNE e HHE è contrastata da meccanismi di compenso quali detossificazione, diluizione ed escrezione; riconosciute come agenti ossidanti, l'organismo risponde con la produzione di SOD, eme-ossigenasi, G6PDH ed altri potenti antiossidanti. Le aldeidi stimolano inoltre la produzione di Nos endoteliale [6], migliorando la perfusione periferica e l'ossigenazione tissutale. L'auto emoinfusione di sangue ozonizzato ha dimostrato di essere sicura e ben tollerata dai pazienti. Inoltre, è stato evidenziato in uno studio clinico randomizzato su 140 pazienti di cui 70 sottoposti ad ossigeno ozono terapia e 70 gruppo di controllo, che i parametri ematochimici hanno mostrato una diminuzione dei Metaboliti Reattivi dell'Ossigeno ($300 \pm 10,1$ UCARR a 12 mesi rispetto ad un valore iniziale di $380 \pm 10,4$ UCARR, $P < 0,05$) e un aumento dei valori del Potenziale Biologico Antiossidante del plasma ($2100 \pm 34,8$ micromoli / vitamina C dopo 12 mesi rispetto al valore iniziale del $1610 \pm 36,2$, $P < 0,05$) nei pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo.[14]

Questi dati dimostrano che l'auto emoinfusione di sangue ozonizzato esercita un ruolo nel ridurre lo stress ossidativo stimolando per via endogena la produzione di enzimi antiossidanti.

Discussione

L'ossigeno-ozonoterapia è una metodica sicura, priva di effetti collaterali, non causa reazioni allergiche ed è attualmente utilizzata nella terapia di varie patologie (arteriopatia obliterante arti inferiori, ulcere cutanee, maculopatia atrofica della retina[14], patologie vascolari su base ischemica e degenerativa, patologie cerebrali su base vascolare e degenerativa etc. [2,5]

Dopo l'imput del Prof. Lettieri nel 1991 e 1996, sono stati condotti studi su cavie : i topi sottoposti ad ischemia miocardica, pretrattati con ossigeno ozono terapia mostravano minori aree ischemiche migliori indici di funzionalità cardiaca rispetto ai quelli non trattati con ozono [6-8]. Per quel che riguarda gli studi in vivo, nel 2008 è stato pubblicato l'ACCLAIM trial [9]; uno studio clinico randomizzato a doppio-cieco in cui a pazienti NYHA II-IV veniva somministrato sangue ozonizzato con il Celacade System, che prevede piccole quantità di sangue (10-20 ml) esposte a grandi concentrazioni di ozono, processate e scaldate a 42° all'ultravioletto e quindi re-iniettate a livello gluteo, assimilabile ad una piccola autoemoinfusione di sangue ozonizzato. Lo studio ha evidenziato la correlazione tra la somministrazione di questa terapia, ossigeno ozono terapia, definita "immunomodulante aspecifica" e gli item di valutazione clinica quali la morte per qualsiasi causa, l'ospedalizzazione per cause cardiologiche, la necessità di terapia iv per lo scompenso etc. I risultati sono stati comunque a favore della terapia con ozono, pur avendo eseguito una procedura terapeutica incompleta non avendo eseguito la GAE, grande auto emoterapia, indicata in tutte le patologie d'organo, del microcircolo e su base ischemica. La comunità scientifica [10] ha contestato l'utilizzo di una metodica come il Celacade per l'ozono terapia, poiché le altissime concentrazioni utilizzate su un esiguo campione di sangue eccedono il potenziale redox del plasma e calore e raggi UV denaturano gran parte delle componenti corpuscolate. [10-13]

Sono stati valutati gli effetti della somministrazione acuta di una miscela ossigeno / ozono (O₃) sul danno tissutale del miocardio a seguito di un evento ischemico [7]. Lo studio è stato fatto su ratti sottoposti ad ischemia miocardica acuta e riperfusione. Gli animali sono stati trattati con una miscela di ossigeno-ozono di 100, 150 e 300 µg / kg insufflata per via intraperitoneale un ora prima del danno ischemico.

Sono stati misurati le dimensioni dell'infarto e i marker di necrosi e di danno tissutale, la nitrotirosina, CD68, CD8, CD4 e le caspasi-3 . I risultati hanno evidenziato una minore dimensione dell'area infartuale nei ratti pretrattati con l'insufflazione della miscela di ossigeno-ozono e la parallela diminuzione dei livelli tissutali di nitrotirosina e dei marker dell'infiammazione (CD68) e della risposta immunitaria (CD8 e CD4) . Questi dati indicano che i danni associati ad ischemia e riperfusione miocardica possono essere contrastati da un pretrattamento con somministrazione della miscela gassosa di ossigeno-ozono per via sistemica .

Studi recenti hanno dimostrato che dopo un infarto miocardico i livelli di Cellule Endoteliali Progenitrici sono ridotti nel miocardio. Queste cellule sono derivanti dal midollo osseo e sono volte a mobilitarsi, migrare e differenziarsi in cellule endoteliali in loco e a formare una riserva cellulare in grado di riparare danni endoteliali. Le strategie volte ad aumentare le CEP in un cuore ischemico sembrano migliorare la neovascolarizzazione del tessuto ischemico, e potrebbero migliorare il flusso sanguigno miocardico e diminuire i danni dell'ischemia. Uno studio sperimentale su animale [7] ha evidenziato che l'ossigeno/ozono protegge il cuore da infarto miocardico acuto grazie all'aumento locale dell'attività eNOS e al reclutamento delle cellule progenitrici endoteliali.

E' stato recentemente valutato, sperimentalmente, che l'ossigeno ozonoterapia può ridurre la ristenosi successiva ad impianto di stent di metallo nei suini per le sue proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie. La recidiva della stenosi, ristenosi, o la scarsa ri-endotelizzazione possono realizzarsi dopo una angioplastica coronarica transluminale

percutanea, anche utilizzando gli stent medicati a rilascio di farmaco, a causa dell'infiammazione e dello stress ossidativo a livello dell'endotelio. Dodici suini Landrace maschi (51 ± 9 kg) sono stati sottoposti a impianti di stent di metallo percutanei transluminari nelle arterie coronarie circonflesse sotto infusione di eparina e con guida fluoroscopica, utilizzando tecniche standard. Lo studio, randomizzato, è stato effettuato con 6 maiali sottoposti ad ossigeno ozonoterapia e altri 6 maiali sottoposti a trattamento placebo. Prima di applicare lo stent (24 ore prima) e due volte alla settimana per 30 giorni dopo lo stent, il sangue venoso è stato raccolto, ozonizzato e reinfuso. La stessa procedura è stata eseguita nel gruppo placebo ad eccezione dell'ozonizzazione. Entrambi i gruppi hanno ricevuto un trattamento anticoagulante. Sono stati eseguiti esami di istopatologia e immunoistochimica. I risultati dello studio hanno evidenziato una grave reazione infiammatoria e ristenosi con aumento dell'espressione immunoistochimica di tioredossina-1 nel gruppo trattato con placebo a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico. In modo opposto, l'ozonoterapia ha drasticamente ridotto la reazione infiammatoria e ristenosi, e ha mostrato nessun aumento del Trx-1 espressione immunoistochimica 30 giorni dopo l'intervento chirurgico. Immunomarcatura per PRX-2 è risultato negativo in entrambi i gruppi. L'autoemoterapia ozonizzata sorprendentemente ha ridotto la ristenosi 30 giorni seguendo PTCA con impianto BMS in suini. La stimolazione del sistema della redoxina, le superossido dismutasi, catalasi, carnosina, albumine, eme-ossigenasi, G6PDH, dovuta al pretrattamento con ozono neutralizza il danno ossidativo fin dall'inizio e aumenta la capacità antiossidante post-ischemica, riducendo ulteriormente i danni e quindi la domanda di enzimi antiossidanti e la ristenosi dello stent.

Storicamente riportiamo gli studi del Prof. Lettieri e Chiefari all'Università di Napoli [15,19]. La possibilità di recupero del tessuto miocardico colpito da infarto, dipende, essenzialmente, dalla terapia utilizzata, nelle primissime ore del dolore e nella fase di riperfusione coronarica, perchè, in tali momenti, si hanno i più alti indici di mortalità.

L'uso dei trombolitici ha permesso di ridurre l'area necrotica, ma ha evidenziato che è facile l'insorgenza di gravi turbe del ritmo, subito dopo il ripristino della rivascolarizzazione del territorio miocardico, colpito da ischemia, a causa della formazione e messa in circolo di sostanze tossiche, come i radicali liberi dell'ossigeno, i leucotrieni, le bradichinine. Il gruppo di pazienti trattato con ossigeno ozono terapia mediante "Grande Autoemoterapia ozonizzata", ha evidenziato una più rapida scomparsa del dolore; inoltre, l'estensione dell'area infartuata è stata più limitata, perchè è diminuita la viscosità del sangue ed è migliorata la reologia (cioè, lo scorrimento del sangue nei vasi). Ciò permette, in una fase precoce della malattia, un aumento significativo della perfusione nel territorio circostante l'area di necrosi, in modo da far giungere, attraverso i capillari, sangue a bassa viscosità ed operare il recupero ripperfusivo di questa "zona a rischio".

In questo studio, [15] effettuato dal Prof. Lettieri et Al. sono stati trattati pazienti affetti da IMA in fase acuta con ossigeno ozono terapia mediante grande auto emo infusione di sangue ozonizzato. Nello studio, sono stati selezionati due gruppi di pazienti infartuati; a) il primo gruppo è stato sottoposto a trattamento tradizionale (gruppo A), b) il secondo gruppo (gruppo B), oltre al trattamento tradizionale, è stato sottoposto ad ossigeno-ozono-terapia, secondo il seguente schema: sono stati prelevati 150 cc di sangue, miscelati con ossigeno-ozono e reinfusi. Il primo trattamento è stato fatto entro 20 minuti dal ricovero, il secondo a 48 ore di distanza, il terzo a 96 ore. Il giudizio sull'entità della riperfusione, si è basato sul verificarsi, in una relazione temporale, dei seguenti eventi: 1) scomparsa, o significativa riduzione, del dolore toracico, 2) riduzione dell'entità dello slivellamento del tratto S-T dell'E.C.G. 3) rapido rilascio del CK-MB serico, con picco precoce. Il giudizio sulla perfusione cardiaca è stato dato in base ai risultati dell'Eco-cardiogramma, la possibilità di recupero del tessuto miocardico, colpito da un evento ischemico acuto, dipende, essenzialmente, dal comportamento terapeutico, utilizzato nelle primissime ore del dolore e nella fase di riperfusione coronarica. Possiamo considerare questi i momenti più delicati, nel

trattamento intensivo di questi pazienti. Questa affermazione è confortata dalla letteratura internazionale, che dimostra che il più alto indice di mortalità si verifica in queste due fasi. Le conclusioni dei grandi trials degli anni '80, hanno aperto una finestra sulla possibilità di ridurre l'area necrotica, causata da un processo trombotico acuto, di uno o più rami coronarici, grazie all'uso precoce dei trombolitici, ma, purtroppo, hanno messo in evidenza come sia facile l'insorgenza di gravi turbe del ritmo, subito dopo il ripristino della vascolarizzazione del territorio miocardico, colpito da ischemia, a causa della formazione e messa in circolo, di sostanze tossiche, come i radicali liberi dell'ossigeno, i leucotrieni, le bradichinine. E' anche noto che i tessuti circostanti l'area necrotica, sin dalle primissime ore dell'infarto, sono coinvolti in un processo di intenso edema perifocale, con accumulo, nella sede, di K⁺ e catecolamine: tale fenomeno provoca un tipico potenziale d'azione, descritto da Cranfield (Mount Kisko Hosp -NY) come "risposta lenta"; cioè, nella zona circostante il focolaio, in preda ad edema e , più perifericamente, ad ischemia reattiva, l'impulso viene, per così dire, sequestrato in una porzione del sistema di conduzione, permettendo, ai tessuti circostanti, normoperfusi, di scatenare ritmi ectopici, cioè instabilità elettrica perilesionale.

Premessi i vantaggi ed i limiti del trattamento trombolitico, nel tentativo di raggiungere il doppio obiettivo di ridurre l'area infartuale in evoluzione e, nel contempo, di evitare il più possibile, l'instaurarsi di pericolosissime aritmie, il Prof. Biagio Lettieri decideva di rendere operativo un originale trattamento dell'infarto del miocardio in fase acuta, mediante metodica di miscelare con ozono una quantità di sangue del paziente e reinfonderla in circolo, in una fase molto precoce, rispetto al tempo di insorgenza del dolore. A tale scopo, sono stati selezionati due gruppi omogenei di pazienti, colpiti da infarto del miocardio e giunti alla in osservazione entro l'ottava ora dalla sintomatologia dolorosa, di età compresa tra i 42 e i 64 anni. Il primo gruppo è stato sottoposto a terapia tradizionale; al secondo è

stata aggiunta l'ossigeno-ozonoterapia, mediante "grande autoemoterapia ozonizzata", previo consenso informato e diagnosi clinica e strumentale di infarto miocardico.

Il secondo gruppo, definito B, oltre al trattamento tradizionale, è stato sottoposto a trattamento di ozonizzazione, secondo il seguente schema: sono stati prelevati 150 cc di sangue e miscelati con ossigeno ozono, quindi il sangue veniva reinfuso in vena, a goccia lenta. Il primo trattamento è stato effettuato entro 20 minuti dal ricovero; il secondo a 48 ore di distanza; il terzo a 96 ore di distanza. La terapia infusioneale è stata stabilita a seconda delle singole esigenze dei pazienti, indipendentemente dal doppio cieco. Il giudizio sull'entità della riperfusione si è basato sul verificarsi, in una relazione temporale, dei seguenti eventi:

- 1) scomparsa, o significativa riduzione, del dolore toracico;
- 2) riduzione dell'entità dello slivellamento del tratto S-T, con andamento progressivo verso la linea isoelettrica, o con valori pari o inferiori al 50% del valore basale;
- 3) rapido rilascio del CKMB serico con picco precoce (uguale o superiore a 16 h) ; se gli enzimi indice di infarto si stabilizzano entro 16 ore significa che c'è una buona riperfusione. in relazione a ciò, è stato considerato "riperfusione persistente" quando i tempi di punta, cioè i riscontri di laboratorio positivi sono stati inferiori a 16 ore.

Il giudizio sulla performance cardiaca è stato dato in base ai risultati dell'ecocardiogramma bidimensionale. La cinesi globale e la frazione di eiezione è stata valutata col metodo di Simpson. La cinesi segmentaria, che è una osservazione del tutto soggettiva, è stata quantizzata in punteggio da 3 = normocinesi a -1 = discinesia.

I risultati hanno evidenziato confrontando i due gruppi dei pazienti, gruppo A e gruppo B, per quanto riguarda il dolore, che rappresenta, in ogni caso, un significativo segno di ischemia del miocardio, i valori medi a 24 ore dal dolore iniziale, nel gruppo A sono stati di 5,5 punti, corrispondenti al range tra dolore moderato e forte; nel gruppo B, il punteggio è stato di 3, corrispondente a "dolore debole". A distanza di 36 ore, i punteggi nei due gruppi

non hanno mostrato variazioni significative, assestandosi sul punteggio 2 (valore appena apprezzabile). Significativi appaiono i risultati della cinetica del CK-MB. Nel gruppo A si osserva che l'apice della curva enzimatica si protrae oltre le 19 ore del dolore, nel 20% dei casi, rispetto al gruppo B, ove la percentuale è di 10 (valore che è stato valutato come "occlusione persistente").

Si osserva, invece, una più precoce caduta del tasso ematico del CK, prima delle 16 ore (avvenuta riperfusione), nel 60% dei pazienti del gruppo B, trattato con ossigeno-ozonoterapia, rispetto al 40% del gruppo A.

Da questi dati, si deduce che l'estensione dell'area infartuale è stata più limitata nel gruppo trattato con ossigeno-ozono, rispetto a quello trattato con terapia tradizionale. Comparando ora la somma delle derivazioni elettrocardiografiche, in cui era presente l'innalzamento del tratto ST prima del trattamento, secondo le modalità già descritte, con la somma delle derivazioni, che mostrano l'onda Q della necrosi, dopo tre settimane dall'infarto, si osserva un rapporto a favore del gruppo B. Va ancora osservato che il tasso di fibrinogeno, dal momento del ricovero fino alla settima giornata, cioè dopo tre cicli di trattamento con ossigeno-ozono, nel gruppo B cala del 43,7% rispetto al valore basale, mentre nel gruppo A si osserva un calo del 18%. Ricordando che l'evento meccanico si manifesta più precocemente degli eventi elettrici, valutiamo, ora, il monitoraggio ecocardiografico mediante il calcolo della frazione di eiezione, ricavata dal rapporto tra gittata cardiaca e volume telediastolico; osserviamo che: in prima giornata, abbiamo valori pressochè sovrapponibili nei due gruppi, fino a giungere, in ventesima giornata, ad una differenza di cinque punti tra i due gruppi vediamo, inoltre, che nell'ultima fascia di controllo eco nel gruppo B, il valore della frazione di eiezione in toto si avvicina alla norma. Le confortanti conclusioni, riportate da questo studio confermano la validità della uso della autoemo infusione di sangue ozonizzato nella cardiopatia ischemica

L'aspetto che ,con maggior evidenza, è balzato alla nostra osservazione, quando sono stati valutati i risultati clinici e strumentali, è stato il benefico effetto reologico dell'Ossigeno-ozono-terapia, che si è tradotta in una significativa riduzione della viscosità del sangue, sia per quanto riguarda l'azione plastica della componente corpuscolata della linea rossa del sangue, sia per quanto ci si riferisce ai fattori della coagulazione. Vari Autori hanno, negli anni trascorsi, documentato che l'ozono provoca sugli acidi grassi, costituenti fondamentali delle membrane biologiche, alterazioni strutturali tali da aumentare il comportamento plastico dei globuli rossi; ed ancora, tale gas crea una barriera di cariche elettriche negative. Questa doppia azione permetterebbe, rispettivamente, una maggiore diffusibilità del sangue ed un miglioramento del microcircolo.

Questo fenomeno, in una fase precoce della malattia, permette che aumenti in maniera significativa la perfusione nel territorio circostante l'area di necrosi: zona che si trova, nella fase acuta dell'infarto del miocardio, di fronte ad un doppio destino: 1) il pericolo che la vasocostrizione reattiva e la presenza delle sostanze tossiche liberate dalla zona di necrosi accentuino l'ischemia fino a sfociare nell'allargamento dell'infarto, con aggravamento della prognosi quoad vitam; oppure, nel caso in cui è possibile, attraverso i canali preferenziali del microcircolo, far giungere sangue a bassa viscosità ed operare il recupero ripperfusivo di questa "zona a rischio"; fenomeno che sembra verificarsi nel trattamento con ossigeno-ozono-terapia. Infine, è opportuno verificare, con follow-up a distanza e con un maggior numero di pazienti trattati con ozono, il significato del calo del dosaggio ematico del fibrinogeno e dell'allungamento dei tempi dei parametri della coagulazione..."

Per quanto riguarda la migliore reologia attribuita al calo del fibrinogeno in pazienti sottoposti a GAE uno studio preliminare sull'efficacia di ossigeno ozono terapia nella prevenzione della recidiva di infarto miocardico sfruttando l'effetto reologico dell'ozono, ha evidenziato che pazienti con pregresso infarto sottoposti a GAE hanno minor rischio di recidive di IMA.

Conclusioni

La storia clinica di questo paziente che a 74 anni ha subito un infarto acuto del miocardio nel Gennaio 2014 , affetto da parkinsonismo ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica, dislipidemia e che dopo un anno e mezzo ha iniziato l'ossigeno ozono terapia mediante grande auto emo infusione di sangue ozonizzato (GAE), dimostra che questa terapia agisce sul recupero funzionale del cuore migliorando la contrattilità del miocardio ed è protettiva dal rischio di per successive recidive di IMA.

Nel 1991 il Prof. Biagio Lettieri [15]aveva deontologicamente trattato i pazienti con infarto del miocardio in fase acuta con GAE , con migliore prognosi rispetto al gruppo di controllo costituito da pazienti non trattati con ozono, che hanno evidenziato un aprecoce riduzione del dolore, maggiore stabilizzazione elettrica più una migliore evoluzione dell'infarto.

Nel 1996 per due anni ha seguito 48 pazienti infartuati e di questi quelli trattati con GAE hanno avuto migliore prognosi e migliore qualità della vita.

Successivamente i lavori di biologia molecolare effettuati su cavie hanno evidenziato:

- 1) [7] Gli animali sono stati trattati con una miscela di ossigeno-ozono di 100, 150 e 300 mg / kg insufflata per via intraperitoneale un ora prima del danno ischemico
Sono stati misurati le dimensioni dell'infarto ma i marker di necrosi e di danno tessutale, la nitrotirosina, CD68, CD8, CD4 e le caspasi-3 . I risultati hanno evidenziato una minore dimensione dell'area infartuale nei ratti pretrattati con l'insufflazione della miscela di ossigeno-ozono e la parallela diminuzione dei livelli tissutali di nitrotirosina e dei marker dell' infiammazione (CD68) e della risposta immunitaria (CD8 e CD4) . Questi dati indicano i danni associati ad ischemia e ri-perfusione miocardica possono essere contrastati da un pretrattamento con la somministrazione della miscela gassosa di ossigeno-ozono per via sistemica .
- 2) [6] Topi maschi di razza Sprague-Dawley sono stati sottoposti a 25 minuti di occlusione e 2 ore di ri-perfusione dell'arteria coronaria discendente anteriore (DA). La mistura di

O₂/O₃ è stata insufflata i.p. 30 minuti prima della procedura di ischemia/riperfusion (I/R) a dosi di 100, 150 e 300 µg/kg. Sono state eseguite le misurazioni delle dimensioni dell'infarto (DI) miocardico e l'immunoistochimica miocardica con ricerca delle CEP. Per quest'ultime cellule, le immunoreattività per CD34 e CD117/c-kit sono state valutate nel tessuto infartuato. Inoltre è stato monitorato l'eNOS cardiaco. L'I/R in topi trattati con O₂ ha prodotto una DI come percentuale dell'area a rischio (DI/AA) pari al 51±5%. L'I/R in topi trattati con miscela O₂/O₃ ha mostrato una DI ridotta (per esempio, il DI/AR per 150 µg/kg O₂/O₃ era 35±2.1%; P<0.01 vs. O₂). La cardioprotezione di O₂/O₃ è avvenuta assieme ad un aumento delle particelle immunopositive per area di CD34 e CD117/c-kit. L'aumento di questi markers è stato associato ad un aumento dell'espressione di eNOS cardiaco come dosato dall'immunoistochimica. L'ossigeno/ozono protegge il cuore da infarto miocardico acuto grazie all'aumento locale dell'attività eNOS e al reclutamento delle cellule progenitrici endoteliali (CEP).

- 3) [18] dodici suini Landrace maschi (51 ± 9 kg) sono stati sottoposti a impianti di stent di metallo percutanei transluminari nelle arterie coronarie circonflesse sotto infusione di eparina e con guida fluoroscopica, utilizzando tecniche standard. Di questi animali 6 sono stati sottoposti ad ossigeno ozonoterapia e altri 6 maiali sottoposti a trattamento placebo. Prima di applicare lo stent (24 ore prima) e due volte alla settimana per 30 giorni dopo lo stent, i maiali trattati sono stati sottoposti a GAE, gli altri maiali costituivano il gruppo di controllo. Entrambi i gruppi hanno ricevuto un trattamento anticoagulante. L'ossigeno ozonoterapia ha drasticamente ridotto la reazione infiammatoria e restenosi, negli animali trattati con GAE.

Il paziente che adesso ha 76 anni, oggetto di questa tesi, attualmente è in terapia mediante 1 GAE a settimana, con miglioramento delle condizioni generali, recupero dell'umore,

stabilizzazione della funzione cardiaca, normalizzazione dei parametri renali, ulteriore miglioramento della deambulazione dopo asportazione della voluminosa ernia inguinale, stabile il Parkinson.

L'ossigeno ozono terapia mediante GAE protegge il cuore dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica ed è utile nell'infarto in fase acuta e nella riabilitazione dei pazienti che hanno avuto un infarto acuto al miocardio con l'applicazione di stent.

Bibliografia

1. Bocci V “Is it true that Ozone is always toxic? The end of a dogma” *Toxicol Appl Pharmacol* 2006, 216:493-504.
2. Bocci et al. “Oxygen/Ozone as medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects” *Medical Gas Research* 2011, 1:6
3. Bocci et al. “The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as medical drug” *Med Res Rev* 2009 29:646-682.
4. . Viebahn-Hänsler R. *The use of ozone in medicine: Mechanisms of action.* Munich. 2003. May 23-25
5. Ozone therapy: A clinical review Elvis AM, Ekta JS. *J Nat Sci Biol Med.* 2011 Jan;2(1):66-70.
6. Di Filippo C et al. “Oxygen/ozone protects the heart from acute myocardial infarction through local increase of eNOS activity and endothelial progenitor cells recruitment” *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2010 Sep;382(3):287-91
7. Di Filippo et al. “Acute oxygen-ozone administration to rats protects the heart from ischemia reperfusion infarct. *Inflamm Res.* 2008 Oct;57(10):445-9
8. Merin O “Ozone administration reduces reperfusion injury in an isolated rat heart model “ *J Card Surg.* 2007 Jul-Aug;22(4):339-42.
9. Torre-Amione G “Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial” *Lancet.* 2008 Jan 19;371(9608):228-36
10. Melchart D¹. “Immunomodulation through autohemotherapy in chronic heart failure” *Forsch Komplementmed.* 2008 Aug;15(4):230.
11. Bocci V.
Non-specific immunomodulation in chronic heart failure. *Lancet.* 2008 Jun 21;371(9630):2083; author reply 2084.
12. Sliwa K¹, Ansari AA. Immunosuppression as therapy for congestive heart failure. *Lancet.* 2008 Jan 19;371(9608):184-6.
13. Fildes JE, Shaw SM, Yonan N, Williams SG.”Non-specific immunomodulation in chronic heart failure. *Lancet.* 2008 Jun 21;371(9630):2083; author reply 2084.
14. Emma Borrelli ¹ , Velio Bocci²
Visual Improvement Following Ozonotherapy in Dry Age Related Macular Degeneration; a Review
Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2013 Summer; 2(2): 47–51. PMID: PMC3939750

15. Lettieri¹, Chiefari¹

CARDIOPATIE ISCHEMICHE ED OZONO-TERAPIA

¹Università degli Studi di Napoli "FEDERICO II°

Giornate Meridionali di Ossigeno Ozono Terapia – Sorrento 9-10 Marzo 1991

16. Sergio Pandolfi

L'Ossigeno Ozono terapia nel trattamento delle patologie del microcircolo e nella neuroprotezione. Valutazione sperimentale del miglioramento del flusso e della ossigenazione cerebrale valutati mediante doppler trans-cranico e Spettroscopia NIRS in pazienti trattati con GAE

Tesi Master II Livello Ossigeno Ozono terapia ANNO ACCADEMICO 2011/2012

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA - MASTER DI II° LIVELLO IN OSSIGENO-OZONO TERAPIA - *DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E TERAPIA MEDICA*

17. Sergio Pandolfi,^{1,2} Claudio di Giovanni,³ Eleonora Marinari,³ Marianno Franzini¹

Improvement of neurological conditions and recovery of the left ventricular ejection fraction subsequent to oxygen-ozone therapy through auto-hemoinfusion of ozonated blood

¹Oxygen-Ozone Therapy Scientific Society, Gorle (BG); ²Villa Mafalda Nursing Home, Rome

³Department of Anesthesia and Intensive Care, La Sapienza University, Rome, Italy

Ozone Therapy 2016; volume 1:5840

18. Barone A. [a](#), Otero-Losada M. [a,*](#), Grangeat A.M. [a](#), Cao G. [a](#), Azzato F. [a](#), Rodríguez A. [b](#), Milei J. [a](#)

Ozonotherapy protects from in-stent coronary neointimal proliferation. Role of redoxins

[a](#) Institute of Cardiological Research, University of Buenos Aires, National Research Council Argentina, ININCA-UBA-CONICET, Argentina.

[b](#) Otamendi Hospital, Post Graduate School of Medicine, Cardiac Unit, Buenos Aires, Argentina

International Journal of Cardiology 223 (2016) 258–261

19. Lettieri B.

Efficacia dell'ozono terapia nella prevenzione della recidiva dell'infarto al miocardio

Acta Toxicologica vol.XVII 2-3, 1996

