

Effetti dell'ossigeno ozono terapia nella funzionalità cardiaca in un paziente con un pregresso infarto del miocardio

Sergio Pandolfi,^{1,2} Marianno Franzini,^{1,3} Vincenzo Simonetti,^{1,4} William Liboni,⁵ Luigi Valdenassi,^{1,3} Filippo Molinari⁶

¹Scientific Society of Oxygen-Ozone Therapy, Gorle (BG); ²Villa Mafalda Nursing Home, Rome; ³Department of Internal Medicine and Medical Therapy, Master in Oxygen-Ozone Therapy, University of Pavia; ⁴Kaos non-profit Association, Caselle Torinese (TO); ⁵Un Passo Insieme Onlus Foundation, Valdellatorre (TO); ⁶Department of Electronics and Telecommunications, Politecnico di Torino, Turin, Italy

Abstract

L'ossigeno ozono terapia nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o colpiti da infarto al miocardio è stata sperimentata in Italia fin dal 1991. Nel corso del tempo si è dimostrato come l'ozono eserciti un'importante attività antinfiammatoria e reologica: l'ozono attiva il sistema della redoxina, riduce le citochine pro infiammatorie Il 1 β , Il 6 TNF α , modula il sistema NF-KB, riduce l'aggregazione piastrinica, e stimola il rilascio di diversi fattori di crescita. Grazie a queste caratteristiche, l'ossigeno ozono terapia è utile nella prevenzione e nella cura della cardiopatia ischemica e nella riabilitazione post-infartuale. Il caso trattato – un paziente critico di 76 anni con pregresso infarto miocardico acuto (IMA), affetto da cardiopatia ischemica ed infarto al miocardio, ipertensione arteriosa, insufficienza renale, parkinsonismo, cerebropatia vascolare ischemica plurinfartuale, ictus cerebrale, vescica neurologica ed ernia inguinale invalidante – dopo un anno e mezzo dall'IMA con auto emo-infusioni di sangue ozonizzato (GAE) ha recuperato la frazione di eiezione del ventricolo sinistro dal 33 al 50% ed è stato operato con successo di ernia inguinale. E' evidente che 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 IMA con l'applicazione di stent.

Correspondence: Sergio Pandolfi, Scientific Society of Oxygen-Ozone Therapy, via Roma 69, Gorle (BG), Italy.
Tel/Fax: +39.035.300903.
E-mail: sergiopandolfis2@gmail.com

Key words: Oxygen ozone therapy; Cardiac function; Myocardial infarction; Autologous blood treated with ozone (GAE).

Received for publication: 12 April 2017.
Accepted for publication: 19 April 2017.

©Copyright S. Pandolfi et al., 2017
Licensee PAGEPress, Italy
Ozone Therapy 2017; 2:6745
doi:10.4081/ozone.2017.6745

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Introduzione

L'ossigeno ozono terapia nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o colpiti da infarto al miocardio, è stata sperimentata, in Italia, fin dal 1991 quando il Prof. Biagio Lettieri, Ordinario di Anestesia e Rianimazione della Federico II di Napoli trattò mediante auto emoinfusione di sangue ozonizzato alcuni pazienti con infarto del miocardio in fase acuta [1], riscontrando risultati favorevoli in quanto a dolore e prognosi. Nel 1996 l'ossigeno ozono terapia venne impiegata nella prevenzione della recidiva dell'infarto al miocardio evidenziando una significativa protezione dalle recidive di infarto. [2]

L'ozono esercita una importante attività antinfiammatoria e reologica, pur essendo un forte ossidante, per effetto paradosso attiva il sistema antiossidante cellulare [3] modulando le funzioni enzimatiche protettive endogene delle cellule contro le forma radicaliche, aumentando la trascrizione a livello del DNA degli enzimi antiossidanti. Attiva il sistema della redoxina, riduce le citochine pro infiammatorie Il 1 β , Il TNF α [4] modula il sistema NF-KB [5], riduce l'aggregazione piastrinica e stimola il rilascio di diversi fattori di crescita. [6,7]

Grazie a queste caratteristiche l'ossigeno ozono terapia è utile nella prevenzione e nella cura della cardiopatia ischemica e nella riabilitazione post-infartuale. Il paziente trattato, dopo un anno e mezzo dall'IMA con GAE ha recuperato la frazione di eiezione del ventricolo sinistro dal 33% al 50% ed è stato operato con successo di ernia inguinale.

Case Report

Il caso esaminato considera 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 (Gennaio 2014), ipertensione arteriosa, insufficienza renale, parkinsonismo, cerebropatia vascolare ischemica plurinfartuale, ictus cerebrale, vescica neurologica ed 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, nonostante l'angioplastica coronarica e la terapia medica.

Dal 3 Luglio 2015 il paziente veniva sottoposto ad un ciclo di ossigeno ozono terapia mediante 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 è stato poi confermato dall'ecocardiogramma del 05/11/2015 che evidenziava 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 stato giudicato operabile per ernia inguinale in considerazione e delle 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 proprio alla luce del miglioramento della funzionalità cardiaca. Il 19 Febbraio 2016 è stato operato con successo di ernia inguinale. La somministrazione di ossigeno ozono è stata effettuata mediante GAE, utilizzando sacche omologate per ossigeno ozono terapia a norma CE.

Il generatore di ozono impiegato è stato Multiossigen Medical 95, certificata CEE 93/42 in classe 2a. Sono stati prelevati per ogni procedura 200-220 mL di sangue trattato con 200 cc di miscela di ossigeno ozono a concentrazione di 40 microgrammi di ozono.

Discussione

L'ozono è un gas caratterizzato da instabilità, naturalmente presente nell'organismo e nell'atmosfera. La sua somministrazione nell'organismo determina un iniziale e transitorio stress ossidativo che i sistemi ossido riduttivi del sangue e del plasma, cooperanti tra di loro contrastano. Ovviamente le concentrazioni terapeutiche di ozono non eccedono mai il potenziale antiossidante del sangue.[8-10]

L'ozono 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). Pertanto l'energia potenziale dell'ozono è trasferita a due messaggeri principali, quali H_2O_2 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 si esaurisca completamente e l'ossigeno saturi il sistema dell'emoglobina, sciogliendosi nel plasma. I sistemi antiossidanti vengono per lo più reintegrati nei 20 minuti successivi all'esposizione alla miscela di gas. L' H_2O_2 , deionizzata, entra rapidamente in tutte le cellule ematiche ed opera i seguenti cambiamenti. Negli eritrociti attiva la glicolisi, aumentando le 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. [10] Nei leucociti viene aumentata l'attività fagocitica dei neutrofili. Nei linfociti e nei macrofagi vengono attivati i pattern intracellulari di LKB, uno dei componenti del NFkB. Il trimero, degradato nel proteosoma in etero dimero p50-p65, può attivare la trascrizione di più di 100 geni. Vengono prodotte interleuchine e diverse proteine di fase acuta, inoltre IFN e TNF α . [11] Nelle piastrine vengono prodotti PDGF AB, TGFB1 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; tali composti, infatti, riconosciuti come agenti ossidanti, determinano una risposta da parte dell'organismo che produce SOD, eme-ossigenasi, G6PDH ed altri potenti antiossidanti.

Le aldeidi stimolano inoltre la produzione di Nos endoteliale [12], migliorando la perfusione periferica e l'ossigenazione tissutale. Inoltre, in uno studio clinico andomizzato su 140 pazienti di cui 70 sottoposti ad ossigeno ozono terapia e 70 come gruppo di controllo, i parametri ematochimici hanno evidenziato 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 (13). Tali dati dimostrano che l'autoemoinfusione di sangue ozonizzato esercita un ruolo nel ridurre lo stress ossidativo stimolando per via endogena la produzione di enzimi antiossidanti. Dopo l'input del Prof. Lettieri nel 1991 [1] e 1996 [2], sono stati condotti diversi studi su cavie: i topi sottoposti ad ischemia miocardica, pretrattati con ossigeno ozono terapia mostravano minori aree ischemiche e migliori indici di funzionalità cardiaca rispetto ai quelli non trattati con ozono [12-14]. Per quel che riguarda gli studi in vivo, nel 2008 è stato pubblicato l'ACCLAIM trial [15]; 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, l'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 ha contestato l'utilizzo di una metodica come il Celacade per l'ozono terapia [16], poiché le altissime concentrazioni utilizzate su un esiguo campione di sangue eccedono il potenziale redox del plasma, mentre il calore e i raggi UV denaturano gran parte delle componenti corpuscolate. [16-17]

In un altro studio sono stati valutati gli effetti della somministrazione acuta di una miscela ossigeno/ozono (O_3) sul danno tissutale del miocardio a seguito di un evento ischemico [18]. Lo studio è stato eseguito su ratti sottoposti ad ischemia miocardica acuta ed a riperfusione. Gli animali sono stati trattati con una miscela di ossigeno-ozono di 100, 150 e 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ insufflata per via intraperitoneale un'ora prima del danno ischemico.

Sono stati misurati le dimensioni dell'area infartuale, i markers 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 a ischemia e riperfusione miocardica possono essere contrastati da un pretrattamento con somministrazione della miscela gassosa di ossigeno-ozono per via sistemica.

Altri studi più 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 neo vascolarizzazione del tessuto ischemico, e potrebbero migliorare il flusso sanguigno miocardico diminuendo i danni dell'ischemia. Uno studio sperimentale su animali [18] ha evidenziato che l'ossigeno/ozono protegge il cuore da infarto miocardico acuto (IMA) grazie all'aumento locale dell'attività eNOS e al reclutamento delle cellule progenitrici endoteliali.

E' stato recentemente valutato, che l'ossigeno ozonoterapia può ridurre la ridurre la ristenesi successiva ad impianto di stent di metallo nei suini grazie alle sue proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie [19]. La recidiva della stenosi, ristenesi, o la scarsa ri-endotelizzazione possono realizzarsi dopo una angioplastica coronarica trans luminale 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 ristenesi 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 significativamente ridotto la reazione infiammatoria e la ristenesi, e ha mostrato nessun aumento del Trx-1 espressione immunoistochimica 30 giorni dopo l'intervento chirurgico. La stessa immuno marcatura per PRX-2 è risultata negativa in entrambi i gruppi. L'autoemoterapia ozonizzata sorprendentemente ha ridotto la ristenesi a 30 giorni dalla 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 ha neutralizzato il danno ossidativo aumentando la capacità antiossidante post-ischemica, riduce i danni, la domanda di enzimi antiossidanti ed il rischio di ristenesi dello stent.

E' interessante riportare i dati riscontrati dal Prof. Lettieri e Chiefari all'Università di Napoli [1,2] che evidenziano come la possibilità di recupero del tessuto miocardico colpito da infarto, dipenda, essenzialmente, dalla terapia utilizzata, nelle primissime ore del dolore e nella fase di riperfusione coronarica, perché, in tali momenti, si hanno i più alti indici di mortalità. L'uso dei trombolitici permette di ridurre l'area necrotica, ma evidenzia 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 trattati 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, perché 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 [1], 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. Sono stati selezionati due gruppi di pazienti infartuati: i) il primo gruppo è stato sottoposto a trattamento tradizionale (gruppo A); ii) 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: i) scomparsa, o significativa riduzione, del dolore toracico; ii) riduzione dell'entità dello slivellamento del tratto S-T dell'E.C.G.; iii) 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. Questi sono 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 Hospital, NY, USA) 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, normo perfusi, di scatenare ritmi ectopici, cioè instabilità elettrica perilesionale.

Premessi i vantaggi e 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. Lettieri decideva di rendere operativo un originale trattamento dell'infarto del miocardio in fase acuta, mediante miscelazione di ozono con una quantità di sangue del paziente e successiva reinfusione 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 all'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 è stato 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 infusione 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: i) scomparsa, o significativa riduzione, del dolore toracico; ii) 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; iii) 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.

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 discinesia. I risultati hanno evidenziato confrontando i due gruppi dei pazienti, per quanto riguarda il dolore, che rappresenta un 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 sono apparsi i risultati della cinetica del CK-MB. Nel gruppo A si è osservato 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 è osservata 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. È stato 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 è calato del 43,7% rispetto al valore basale, mentre nel gruppo A si è osservato un calo del 18%. Ricordando che l'evento meccanico si manifesta più precocemente degli eventi elettrici è stato effettuato il monitoraggio ecocardiografico mediante il calcolo della frazione di eiezione, ricavata dal rapporto tra gittata cardiaca e volume telediastolico; osservando in prima giornata, valori pressochè sovrapponibili nei due gruppi, fino a giungere, in ventesima giornata, ad una differenza di cinque punti tra i due gruppi inoltre, nell'ultima fascia di controllo ecocardiografico nel gruppo B, il valore della frazione di eiezione in toto si è avvicinato alla norma. Le confortanti conclusioni, riportate da questo studio confermano la validità della auto emo infusione di sangue ozonizzato nella cardiopatia ischemica. Sono stati valutati i risultati clinici e strumentali, il benefico effetto reologico dell'Ossigeno-ozonoterapia, che si è tradotto 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 un aumento significativo della 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: 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 ripervasivo 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 hanno minor rischio di recidive di IMA.

Conclusioni

La storia clinica di questo paziente, che a 74 anni (gennaio 2014) ha subito un IMA, affetto da parkinsonismo, ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica, dislipidemia e che dopo un anno 7 e mezzo è stato sottoposto ad ossigeno ozono terapia mediante grande auto emo infusione di sangue ozonizzato (GAE), dimostra che tale metodica agisce sul recupero funzionale del cuore migliorando la contrattilità del miocardio ed è protettiva dal rischio di successive recidive di IMA. Il paziente che adesso ha 76 anni, oggetto di questo lavoro, attualmente è in terapia di mantenimento, mediante una GAE a settimana, utilizzando 200-220 gr di sangue esposto ad una miscela di ossigeno e ozono a concentrazioni di 40-50 microgrammi di O₃, manifesta un 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. E' evidente che 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 IMA con l'applicazione di stent.

References

1. Lettieri B, Chiefari M, Vicario C. Cardiopatie ischemiche ed ozono-terapia. Giornate Meridionali di Ossigeno Ozono Terapia, Sorrento 9-10 Marzo 1991. Available from: www.angelipaolo.it/pdf/pag27.pdf
2. Lettieri B. Efficacia dell'ozono terapia nella prevenzione della recidiva dell'infarto al miocardio. Acta Toxicol 1996;17:2-3.
3. Valdenassi L, Franzini M, Simonetti V, Ricevuti G. Ossigeno-ozono terapia: stimolo paradosso dell'ozono. Ozone Therapy 2016;1:2-4.
4. Chang JD, Lu HS, Chang YF, Wang D. Ameliorative effect of ozone on cytokine production in mice injected with human rheumatoid arthritis synovial fibroblast cells. Rheumatol Int 2005;26:142-51.
5. Huth KC, Saugel B, Jakob FM, et al. Effect of aqueous ozone on the NF-kappaB system. J Dent Res 2007;86:451-6.
6. Maslennikov OV, Sharov IG, Potekhina IP, et al. Effect of ozone therapy on hemostatic changes in patients with vascular atherosclerosis. Klin Med (Mosk) 1997;75:35-7.
7. Bocci V, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. Mediators Inflamm 1999;8:205-9.
8. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. Toxicol Appl Pharmacol 2006;216:493-504.
9. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. Medical Gas Research 2011;1:6.
10. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as medical drug. Med Res Rev 2009;29:646-82.
11. Viebahn-Hänsler R. The use of ozone in medicine: mechanisms of action. Munich; Odrei Publishers: 2003.

12. Di Filippo, Marfella R, Capodanno P, et al. Acute oxygen-ozone administration to rats protects the heart from ischemia reperfusion infarct. *Inflamm Res* 2008;57:445-9.
13. Borrelli E, Bocci V. Visual improvement following ozonotherapy in dry age related macular degeneration; a review. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2013;2:47-51.
14. Merin O. Ozone administration reduces reperfusion injury in an isolated rat heart model. *J Card Surg* 2007;22:339-42.
15. Torre-Amione G. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2008;371:228-36.
16. Melchart D. Immunomodulation through autohemotherapy in chronic heart failure. *Forsch Komplementmed* 2008;15:230.
17. Fildes JE, Shaw SM, Yonan N, Williams SG. Non-specific immunomodulation in chronic heart failure. *Lancet* 2008;371:2083.
18. Di Filippo C, Luongo M, Marfella R, 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;382:287-91.
19. Barone A, Otero-Losada M, Grangeat AM, et al. Ozonotherapy protects from in-stent coronary neointimal proliferation. Role of redoxins. *Int J Cardiol* 2016;223:258-61.

Non-commercial use only