

Presentiamo il caso di paziente di 76 anni con miglioramento delle condizioni neurologiche e recupero della frazione d'iezione del ventricolo sinistro dopo ossigeno ozonoterapia mediante autoemoinfusione di sangue ozonizzato (GAE).

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

¹Oxygen-Ozone Therapy Scientific Society, Gorle (BG); ²Villa Mafalda Nursing Home, Rome; ³Department of Anesthesia and Intensive Care, La Sapienza University, Rome, Italy

Abstract

Presentiamo il caso di un paziente di 76 anni 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. 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 emoinfusioni 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 dello status neurologico, il miglioramento delle condizioni cardiache viene confermato dall'ecocardiogramma del 05/11/2015 che mostra un incremento della frazione d'iezione 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.

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 multi-organo 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, 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, insufficienza renale, insufficienza respiratoria, cerebropatia vascolare ischemica, arteriopatia periferica degli arti inferiori. E' stato osservato miglioramento della funzione cardiaca nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o colpiti da infarto al miocardio, con riduzione dell'astenia e delle aritmie, e della claudicatio in pazienti affetti da arteriopatia periferica degli arti inferiori. Nelle patologie cerebrovascolari e nella demenza senile si assiste nei pazienti trattati con ossigeno ozonoterapia ad un miglioramento delle facoltà cognitive e mnestiche, dell'attenzione, della memoria, della coordinazione motoria, riduzione dei disturbi della minzione nelle vesciche neurologiche.

L'azione anti infiammatoria dell'ozono determina una riduzione della produzione delle prostaglandine agendo sull'acido arachidonico e ha una azione antiossidante attivando le funzioni enzimatiche protettive endogene delle cellule contro i radicali liberi perchè aumenta la trascrizione a livello del DNA degli enzimi protettivi contro i radicali liberi.

Corrispondente: Sergio Pandolfi, Villa Mafalda Nursing Home, via Monte delle Gioie 5 (adiacente p.zza Vescovio), 00199 Rome, Italy.
Tel.: +39.06.860941 / +39.06.86094721 / +39.06.86094740.
E-mail: sergiopandolfis2@gmail.com

Parole chiave: ischemia cardiopatica; infarto miocardico; ossigeno terapia; auto-emoinfusione; sangue ozonizzato.

Ricevuto per la pubblicazione: 26 Gennaio 2016.

Accettato per la pubblicazione: 24 Febbraio 2016.

©Copyright S. Pandolfi et al., 2016

Licensee PAGEPress, Italy

Ozone Therapy 2016; 1:5840

doi:10.4081/ozone.2016.5840

Grazie a queste caratteristiche è una terapia essenziale nella prevenzione e nella terapia 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 il caso di un paziente di 76 anni con infarto acuto del miocardio nel Gennaio 2014, affetto da parkinsonismo, ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica, dislipidemia. Il 15 Gennaio 2014 raggiunge il Ps di un DEA di II° livello a seguito di stato soporoso associato a disartria negativo per angor e dispnea, pressione arteriosa 80/50, l'ECG evidenziava tachicardia sinusale 104 bpm, isolati BEV, sottoslivellamento del tratto ST in sede anteriore e posteriore. L'ECG mostrava ventricolo sinistro di dimensione nei limiti, frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FE) 40%, con diffusa ipocinesia senza deficit segmentari. Gli enzimi di miocardionecrosi risultavano positivi ai prelievi seriati. La TC torace senza mezzo di contrasto dava riscontro di edema polmonare con multiple aree a vetro smerigliato soprattutto ai lobi inferiori associate a versamento pleurico. La TC cerebrale era positiva per cerebropatia di tipo vascolare ischemico cronico. Durante la permanenza in UTIC si assisteva a progressivo miglioramento del quadro clinico generale. Un controllo Ecocardiografico del 21 Gennaio 2014 mostrava FE 35% diffusa ipocinesia con acinesia del segmento basale della parete inferiore e dei segmenti medio della parete laterale e disfunzione diastolica di II° grado. Il 28 Gennaio 2014 veniva sottoposto ad angioplastica coronarica con impianto diretto di stent medicato su arteria coronaria discendente e tre stent metallici su arteria coronaria destra. Il 31 Gennaio veniva dimesso con la prescrizione di terapia medica. Il 16 Aprile 2014 eseguiva ECG che evidenziava ventricolo sinistro con aumento di indice di massa, asinerie segmentarie che documentavano severo deficit sistolico globale e longitudinale FE del 33% aumentata pressione diastolica di riempimento ed insufficienza della valvola mitrale di grado lieve. Ai successivi controlli ecocardiografici del 31 Ottobre 2014, del 29 Gennaio 2014, del 20 Aprile 2014 l'ECG mostrava una FE del 33%. Nel mese di Luglio 2015 inizia ossigeno ozono terapia mediante grande auto emo infusione di sangue ozonizzato, (GAE), nelle sedute venivano prelevati 240 mg di sangue mediante accesso venoso tramite ago-cannula, il sangue viene raccolto in una sacca, a circuito chiuso, viene miscelato con 200 cc di miscela gassosa di O₂/O₃ e successivamente rinfuso nella vena.

Già nei primi due mesi dall'inizio della terapia il paziente evidenziava un netto miglioramento delle condizioni cardiache con riduzione dell'astenia e marcato miglioramento delle condizioni neurologiche.

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%. Nel mese di aprile 2015, prima di iniziare l'ossigeno ozonoterapia non era giudicato operabile di 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 e renale.

Discussione

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. 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. (Eq. 1):



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 neutrofilii. In linfociti e macrofagi vengono attivati i pattern intracellulari di IκB, uno dei componenti NFκB. 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 TNFα (4)

-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; 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 ± 10,1 UCARR a 12 mesi rispetto ad un valore iniziale di 380 ± 10,4 UCARR, P < 0,05) e un aumento dei valori del Potenziale Biologico Antiossidante del plasma (2100 ± 34,8 micromoli / vitamina C dopo 12 mesi rispetto al valore iniziale del 1610 ± 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. 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.

Gli studi condotti sull'animale, dimostrano che in topi sottoposti ad ischemia miocardica, i gruppi che dimostravano aree ischemiche minori ed i migliori indici di funzionalità cardiaca erano quelli a cui era stata somministrata una miscela di ossigeno-ozono. [6-8] Per quel che riguarda gli studi in vivo, nel 2008 è stato pubblicato l'ACCLAIM trial [9]; uno studio clinico randomizzato in 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. Lo studio, che indagava la correlazione tra la somministrazione di questa terapia definita "immunomodulante aspecifica" e degli 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, per avendo eseguito una procedura terapeutica incompleta con avendo eseguito la GAE, indicata in tutte le patologie d'organo, del microcircolo e su base ischemica infatti la comunità scientifica 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 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 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 i danni associati ad ischemia e riperfusione miocardica possono essere contrastati da un pretrattamento con la 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.

Conclusioni

L'ossigeno ozono terapia mediante GAE protegge il cuore dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica ed è essenziale nella riabilitazione dei pazienti che hanno avuto un infarto acuto al miocardio (IMA) come si evidenzia dai risultati clinici e dalle evidenze sperimentali.

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 V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res* 2011;1:6.
3. 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.
4. Viebahn-Hänsler R. The use of ozone in medicine: mechanisms of action; Munich - May 23-25, 2003. Available from: <http://www.o3center.org/Articles/TheUseofOzoneinMedicine.pdf>
5. 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.
6. 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.
7. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: a clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2011;2:66-70.
8. Di Filippo C, 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.
9. Merin O. Ozone administration reduces reperfusion injury in an isolated rat heart model. *J Card Surg* 2007;22:339-42.
10. 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.
11. Melchart D. Immunomodulation through autohemotherapy in chronic heart failure. *Forsch Komplementmed* 2008;15:230.
12. Bocci V. Non-specific immunomodulation in chronic heart failure. *Lancet* 2008;371:2083; author reply 2084.
13. Sliwa K, Ansari AA. Immunosuppression as therapy for congestive heart failure. *Lancet* 2008;371:184-6.
14. Fildes JE, Shaw SM, Yonan N, Williams SG. Non-specific immunomodulation in chronic heart failure. *Lancet* 2008;371:2083; author reply 2084.