

Ozónoterapia nielen periradikulárne

MUDr. Ema Ivanová, MUDr. Ľudovít Chalányi, MPA, Slavomír Imriš

¹Rádiodiagnostické oddelenie, Žiar nad Hronom

Ozónoterapia je minimálne invazívny, neoperačný zákrok, pri ktorom ide o aplikáciu medicínskeho ozónu, respektíve zmesi O₂/O₃ v presne stanovenom množstve a koncentrácii do určeného postihnutého miesta. Na Slovensku najčastejší spôsob ozónoterapie vystihujúci túto definíciu patrí periradikulárnej aplikácii O₂/O₃ pri koreňovom syndróme, pri postihnutí nervu spôsobeného najmä herniou IV (intervertebrálneho) disku. Cieľom tohto článku je poukázať na skutočný potenciál v liečbe medicínskym ozónom v rámci interdisciplinárnej spolupráce s víziou nekomplikovanej a vo všetkých smeroch dostupnej terapie.

Kľúčové slová: ozónoterapia, zmes O₂/O₃, postihnutie nervu

Ozone therapy, not just periradicular

Ozonotherapy is a minimally invasive, non-operative procedure, which involves the application of medical ozone, or a mixture of O₂/O₃ in a precisely determined amount and concentration to a specified, affected area. In Slovakia, the most common method of ozone therapy that meets this definition belongs to the periradicular application of O₂/O₃ in root syndrome, in the involvement of the nerve caused mainly by hernia IV (intervertebral) disc. The aim of this article is to point out the real potential in medical ozone treatment within the interdisciplinary cooperation with the vision of uncomplicated and accessible in all directions.

Key words: ozonotherapy, mixture of O₂/O₃, involvement of the nerve

Vask. med., 2020,12(2):85-88

Úvod

Bunky a tkanivá v živých organizmoch sa nachádzajú v stabilnom oxidačno-redukčnom stave, ak je úroveň produkcie voľných kyslíkových radikálov a antioxidantných faktorov vyrovnaná. Dysbalancia – oxidačný stres môže nastať zvýšením koncentrácie voľných radikálov alebo poklesom aktivity jedného či viacerých antioxidantných systémov. Vo vyšších organizmoch môže takýto prooxidačný stav nastať regulovaným zvýšením syntézy kyslíkových alebo dusíkových radikálov, ale takisto aj prísunom prooxidačných faktorov z prostredia. V prípade, že vzostup koncentrácie prooxidačných látok je relatívne malý, antioxidantné mechanizmy dokážu vykompenzovať tento vzostup a obnoviť rovnováhu v oxidačno-redukčných dejoch (1).

Ozónoterapia (O₂/O₃ terapia) je iniciovaná mnohostranná endogénna kaskáda, kde sa v reakcii na prechodný a stredný oxidačný stres, ktorý O₂/O₃ indukuje, uvoľňujú biologicky aktívne látky (2). Mechanizmus účinku O₂/O₃ terapie je založený na tvorbe reaktívnych foriem kyslíka (ROS) a produktov oxidácie lipidov (LOP). ROS rýchlo zaniknú, pretože sú to krátkodobé pôsobiacie molekuly. LOP sú distribuované

do tkanív. Na orgány teda pôsobí iba niekoľko molekúl. Preto namiesto poškodenia tieto častice stimulujú antioxidantnú obranu a modifikujú imunitný systém (3). Vďaka zvýšeniu hladín koncentrácie antioxidantných enzýmov sa organizmus na oxidačný stres adaptuje. Vytvorené antioxidanty pôsobia ako lapače voľných radikálov, klinicky významné pre širokú škálu chorôb (2). Zvyšuje sa lokálna perfúzia, dodávanie O₂ do tkanív a imunitná reakcia.

Obranné mechanizmy, ktoré sú zosilnené a adaptované, následne chránia pred silnejším oxidačným stresom. Ak adaptácia nie je dostačujúca, nastáva vplyvom dlhodobého pôsobenia oxidačného stresu bunkové poškodenie, až bunková smrť. Oxidačný stres patrí medzi rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení. Súvisí so zvýšenými hladinami celkového cholesterolu a LDL cholesterolu, s poklesom koncentrácie HDL cholesterolu, s porušenou glukózovou toleranciou a diabetes mellitus, s fajčením, s miernou hyperhomocysteinémiou a s arteriálnou hypertenziou (4). Kontrolované podávanie O₂/O₃ podporuje adaptáciu na oxidačný stres a predchádza tak poškodeniu vyvolanému reaktívnymi formami kyslíka (ROS). Berúc do úvahy, že DM je porucha spojená

s oxidačným stresom, liečba ozónom môže chrániť antioxidantné systémy a udržiavať na fyziologickej úrovni ďalšie markery poškodenia endotelových buniek spojené s diabetickými komplikáciami. Liečba ozónom taktiež zlepšuje kontrolu glykémie a bráni nadmernému oxidačnému stresu. Opakované podávanie ozónu v netoxických dávkach môže hrať úlohu pri liečbe diabetu a jeho komplikácií (5).

Ozónoterapia využíva viaceré efekty medicínskeho ozónu na tkanivá, intra- a extracelulárne prostredie v presne stanovenej koncentrácii, ktorá nie je toxická. O₂/O₃ pri kontakte s biologickými tekutinami vytvára reaktívne formy kyslíka, ako aj produkty oxidácie lipidov. Tieto produkty reagujú s leukocytmi a iniciujú tvorbu proteínov, cytokínov a erytrocytov. Terapie O₂/O₃ zvyšuje prah bolesti, ktorý účinkuje na základe stimulácie anti-nociceptívneho aparátu sprostredkovaného serotónom a endogénnymi opioidmi. O₂/O₃ umožňuje vaskularizáciu spôsobenú hyperoxygéniáciou tkaniva vďaka neoangiogenéze, Inhibičná kapacita zápalových metabolitov sa zvyšuje, rovnako ako lokálny trofizmus tkaniva. Považuje sa za uspokojujúcu liečbu s nízkym rizikom komplikácií a vysokou mierou úspešnosti (6).

Rizikové faktory pri periférnom artériovom obliterujúcom ochorení (PAO)

Diabetická angiopatia, PAO vedie k ischemii DK u diabetikov. Aterosklerotický proces pri DM sa morfológicky podstatne neodlišuje od aterosklerotických zmien u nediabetikov, má však svoje špecifiká. Vyskytuje sa častejšie, má akcelerovaný priebeh, je difúznejší, s väčším multisegmentovým postihnutím a s lokalizáciou dominantne periférne na predkolenných tepnách (7). Prostredníctvom zmeny rizikových faktorov je možné zmeniť vývoj ochorenia periférnych artérií a priebeh ochorenia. Existuje silná korelácia medzi vývojom PAO a DM typu II (DMII) (3). Celkovo sa vyskytuje intermitentná klaudikácia približne dvakrát častejšie u pacientov s diabetom ako u nediabetických pacientov (8). Avšak typické klaudikácie, ako ich poznáme u nediabetikov (bolesť v lýtkach po prejdení určitej vzdialenosti), nemusia byť u pacientov s DM klinicky prítomné v dôsledku diabetickej neuropatie. Často pacienti nepociťujú klaudikačné ani pokojové bolesti v DK a prvou manifestáciou prítomného PAO môže byť u diabetikov často priamo diabetická gangréna (7). Diabetes zvyšuje riziko PAO približne troj- až štvornásobne. Väčšina pacientov s diabetom má ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory (fajčenie, hypertenzia a dyslipidémia), ktoré prispievajú k rozvoju PAO (8). Najväčším rizikovým faktorom je však inzulínová rezistencia. Zvyšuje riziko vývoja PAO o 40 – 50 %, čo platí aj u nediabetických pacientov (3).

Diabetes je taktiež spojený s periférnou neuropatiou a zníženou odolnosťou proti infekciám, čo vedie k zvýšenému riziku končatinovej ulcerácie a infekcie (8). Opakujúce sa infekcie u pacientov trpiacich na DMII spojené s vysokým plantárnym tlakom sú hlavným určujúcim faktorom diabetickej nohy (9). Priebeh ochorenia periférnych tepien je u pacientov s diabetom agresívnejší. Distálna symetrická neuropatia sa môže vyskytnúť aj v počiatočnom štádiu PAO. Veľké amputácie sa u pacientov s diabetom vykonávajú päťkrát až desaťkrát častejšie (3).

Terapia O₂/O₃ pri PAO

V prípade závažnejších klaudikácií a ischemického defektu je nutná inva-

zívna liečba s cieľom revaskularizácie. Z revaskularizačných metód sa v liečbe PAO v súčasnosti používajú prednostne endovaskulárne metodiky – perkutánna transluminálna angioplastika (PTA), ktorá je často kombinovaná s následným vystužením dilatovaného úseku cievy stentom, tiež aj tzv. stenty potiahnuté liečivom (drug evaluated stent – DES). V prípade difúzneho postihnutia, ak nález nie je vhodný na endovaskulárne riešenie, sa pristupuje k cievny rekonštrukciám – angiochirurgická liečba pomocou bypassov (7). Správnym podávaním presne korigovaných dávok medicínskeho ozónu intravenóznou aplikáciou prináša O₂/O₃ terapia výhody v zlepšení hodnôt už spomínaných krvných parametrov a predídeniu alebo ovplyvneniu rizikových faktorov predisponujúcich k vývoju ischemickej končatiny. Okrem toho je terapia O₂/O₃ úspešnou liečbou pri hypoxických a ischemických syndrómoch prostredníctvom modulácie oxidácie tkanív. Tento konkrétny efekt sa javí ako najdôležitejší vo vzťahu k ochoreniu periférnych artérií (3). Ak je liečba DFU (vred diabetickej nohy, z anglickej skratky diabetic foot ulcer) oneskorená – neuropatické a vaskulárne komplikácie DFU môžu viesť ku gangréne a neskôr k amputácii. Amputácie možno pripísať ischemii, infekcii, neuropatii, chybnému hojeniu rán, ulcerácii a gangréne. U veľkej časti diabetikov sa vred vyvinie najmenej jedenkrát za život a terapia ulcerácie O₂/O₃ (lokálna) môže u týchto pacientov znamenať predídenie komplikácií diabetickej nohy a amputácií končatiny v budúcnosti (11). Komplikácie postihnutia nôh diabetických pacientov sa nielen považujú za hlavný faktor pri posudzovaní chorobnosti, ale terapia diabetickej nohy je taktiež spojená s vysokými nákladmi (9). Pre vysokú oxidačnú aktivitu má ozónoterapia germicídne, baktericídne, fungicídne účinky. Je známe, že inaktivuje baktérie zničením ich obalu oxidáciou špecifických proteínov a lipidov. Preukázalo sa, že ozón je silným antibakteriálnym činidlom veľmi účinným na rôzne baktérie rezistentné na antibiotiká, ako je *Stafylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*, aj

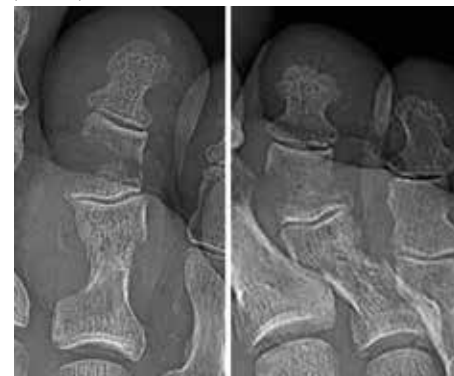
preto má ozónoterapia v porovnaní s ATB oveľa vyšší predpoklad v úspechu liečby DFU (10). Ozón pri oxidácii fosfolipidov a lipoproteínov bakteriálnych bunkových stien narúša integritu bunkovej steny baktérií. Podobne ozón poškodzuje vírusovú kapsidu, spôsobuje ich inaktiváciu a peroxidáciou narušuje reprodukčný cyklus. Spôsobuje nezvratné poškodenie vírusovej DNA. O₂/O₃ terapia používaná pri plesňových infekciách je založená na mechanizme inhibície ozónu v určitých štádiách bunkového rastu (3).

Kazuistika

53-ročný pacient, v osobnej anamnéze DM II. typu na inzulínovej terapii, s PAO DKK s vysokým KVR, a. hypertenziou, diab. mikroangiopatiou, sensorickou polyneuropatiou DKK, DLP, nikotinabusus, stav po amputácii III. prsta ľavej nohy. Pacient bol hospitalizovaný na chirurgickom oddelení s cieľom amputovať pre gangrenózne zmenený 3. prst PDK so známami osteomyelitídy (obrázok 1). Po predoperačnej príprave vo footblocku bola vykonaná amputácia 3. prsta PDK. Pooperačný priebeh bol bez komplikácií, rana bola pokojná, bez supurácie. Pacient bol po operačnej liečbe v stabilizovanom stave prepustený domov do ambulantnej starostlivosti. Pacient následne v priebehu 7 dní podstúpil CT angiografiu dolných končatín, ktorá preukázala aterosklerotické zmeny tepenného riečiska s dominanciou na tepnách predkolena, obrazom mediokalcinózy, spomaleným prietokom končatinovým riečiskom, s významnými stenotizujúcimi až stenookluzívnymi úsekmi.

Následná terapia pozostávala z jeho obvyklej liečby pred operáciou

Obrázok 1. Na RTG známky osteomyelitídy proximálneho a mediálneho phalangu tretieho prsta vpravo



Obrázok 2. Pacient mesiac po amputácii 3. prsta, kde je 1-krát aplikovaná O₂/O₃ terapia (20. 8. 2020)**Obrázok 3.** O₂/O₃ terapia (8. 10. 2020)**Obrázok 4.** O₂/O₃ terapia (22. 10. 2020)

Prenessa 4 mg tbl 1-0-0, Humulin M3 24j-0-22j, Siofor 500 mg tbl 1-0-1 + t. č. Medoclav 625 mg každých 8 hod 1 tbl, Fraxiparine, 0,3 ml, Novalgín sol inj 5 x 5 ml/2 500 mg.

V priebehu týždňa bola realizovaná kontrola na chirurgickej ambulancii, rana bola pokojná, mierne macerovaná, bez produkcie, okolie bez flegmóny.

Ošetrojúci lekár indikoval ďalšiu kontrolu na chirurgickej ambulancii a O₂/O₃ terapiu, ktorá bola realizovaná lokálne 3-krát, systémovo i.v. 10-krát (obrázok 2, 3, 4). Po lokálnej dezinfekcii defektu bolo aplikované 20 ml (20 mikrogramov/ml) O₃ do podkožia. Následne sa podávala i. v. aplikácia ozónu 250 ml 0,9 % NaCl + O₃ (15 mg/ml).

Diskusia

V obrázkoch 2, 3, 4 môžeme vidieť časový sled hojenia rany a regeneráciu tkaniva. Taktiež na obrázku 2 viditeľný edém dorza a planty nohy, ktorý je na obrázku 3 a 4 v regresii. Vplyvom lokálneho vpravovania O₂/O₃ táto terapia zvyšuje mikrocirkuláciu zlepšením elasticity erytrocytov, erytrocytmi zvyšuje prívod kyslíka do tkanív, zvyšuje vazodilatáciu. O₂/O₃ terapia podporuje agregáciu krvných doštičiek a uvoľňovanie rastových faktorov (napr. PDGF, TGF- P a IL-8) má vplyv na vytváranie nových tkanív, ciev a buniek, urýchľuje cikatrizáciu. Aktivuje metabolizmus buniek. Zlepšuje krvný obeh a okysličovanie tkanív. Obnovuje normálnu funkciu buniek a minimalizuje riziko infekcie. Interferón, TNF a IL-2 aktivujú imunitný systém, čo môže vysvetľovať znižovanie infekcie pri aplikovaní O₂/O₃ na DFU (9).

Záver

Medicínsky ozón sa využíva v liečbe širokej škály chorôb už viac než 150 rokov. Na Slovensku najčastejším spôsobom využitia O₂/O₃ patrí periradikulárnej terapii s nízkym zastúpením terapie v ostatných odboroch medicíny. Novovzniknuté pracovisko poskytuje už popisované účinky medicínskeho ozónu s lokálnym a systémovým zameraním s cieľom skvalitnenia zdravotného stavu pacienta.

Pri PAO je chronická ulcerácia častou komplikáciou. Vplyvom lokálnych a systémových účinkov, ako je uvádzané v tomto článku, a to podporou mikrocirkulácie, cikatrizácie, oxygenácie tkanív, predchádzaniu riziku infekcie, ovplyvnením rizikových hladín krvných parametrov a iným môžu pacienti pri terapii O₂/O₃ dostať príležitosť na konečnú metódu liečby ozónom pred definitívnou amputáciou. V prípade ak sa pacient nedokáže vyhnúť amputácii končatiny, je prinajmenšom možné dosiahnuť amputáciu v nižšej úrovni a tým umožniť pacientovi lepšiu kvalitu života (9).

Vplyvom modulácie rizikových faktorov sa O₂/O₃ terapia javí ako veľmi efektívna metóda z hľadiska prevencie kardiovaskulárnych príhod. Chorobné stavy, ako sú arteriálna stenóza, a hypertenzia, dyslipidémia, zlý glykemický

index, oxidačný stres alebo dlhodobý zápal, sú vplyvom dlhodobej O_2/O_3 terapie regulované, čím sa môže predísť cievnej mozgovej príhode, srdcovému infarktu a iným závažným KVS chorobám (3).

Literatúra

1. Čaprnda M. Oxidačný stres a ateroskleróza. 2014. Bratislava: Univerzita Komenského, 2014. 23 s. ISBN 978-80-223-3604-8
2. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility [online]. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5674660/>. Accessed Jul-Sep 2017.
3. Juchniewicz H, Lubkowska A. Oxygen-Ozone (O2-O3) Therapy in Peripheral Arterial Disease (PAD): A Review Study [online]. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334138/>. Accessed June 29, 2020
4. <http://www.solen.sk/pdf/95b6fb7c7e83ed34f28e3b555a53a8fd.pdf>
5. Al-Dalain S M, Martínez G, Candelario-Jalil E, et al. Ozone treatment reduces markers of oxidative and endothelial damage in an experimental diabetes model in rats [online]. 2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11712870/>. Accessed Nov, 2001
6. Seyam O, Smith NL, Reid I, et al. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders [online]. 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6178642/>. Accessed Jul-Sep, 2018.
7. http://www.viapractica.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=8269&magazine_id=1
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Disease (TASC II) [online]. 2007. [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(06\)02296-8/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(06)02296-8/fulltext). Accessed Jan 01, 2007.
9. Kushmakov R, Gandhi J, Seyam O, et al. Ozone therapy for diabetic foot [online]. 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6178637/>. Accessed Jul-Sep 2018.
10. Aytacoglu S, Aytacoglu BN. Ozone Therapy in a Patient with Diabetic Foot Ulcerations and a Decision for Amputation [online]. 2019. https://www.scirp.org/html/1-2770927_90315.htm. Accessed Jan 2019.

MUDr. Ema Ivanová

Rádiodiagnostické oddelenie
Sládkovičkova 11, 965 01 Žiar nad Hronom
i.ema.ivanova@gmail.com