Research Article

BIOMEDICAL Journal of Scientific & Technical Research

ISSN: 2574 -1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2022.47.007516

Предимства на локалното приложение на Ozoile при лечението на венозни язви на долните крайници.

Рандомизирано клинично проучване.

Gaia Zagolin[1], Greta Loss[1], Matilde Tasinato[1], Roberto Cassino[1], Gaia Degli Angeli[1] and Rolando Tasinato[1*]

[1]Отделение по обща и съдова хирургия, AULSS 3, Mirano General Hospital (Venice)Italy

[2]RSA Korian Sacra Famiglia – Pieve del Cairo (Retorbido (Pavia) Italy

***Corresponding author:** Rolando Tasinato MD, RSA Korian Sacra Famiglia – Pieve del Cairo (Retorbido (Pavia) Italy

ИНФОРМАЦИЯ ЗА СТАТИЯТА

Получена: 29 ноември 2022 г.

Публикувана: 8 декември 2022 г.

Citation: Gaia Zagolin, Greta Loss, Matilde Tasinato, Roberto Cassino, Gaia Degli Angeli, et al. Advantages of the Topical Application of Ozoile in the Healing of Venous Ulcers of the Lower Limbs. A Randomized Clinical Study. Biomed J Sci & Tech Res 47(3)-2022. BJSTR. MS.ID.007516.

РЕЗЮМЕ

Тази статия представя рандомизирано клинично изпитване на 81 пациенти с флебостатични язви на долните крайници, които са били подложени на лечение с локално приложение на Ozoile. Резултатите са сравнени с контролна група, която не е получила лечението. Изпитването продължи общо 9 месеца. През този период от време пациентите, лекувани с Ozoile, показаха статистически значимо намаление (P>0,007) на средното време за повторна епителизация в сравнение с контролната група.

Биопсии на дъното и ръбовете на язвите, третирани локално с Ozoile, бяха извършени и анализирани хистологично и демонстрираха, че локалното приложение на стабилни озониди от биологично маслиново масло стимулират пролиферацията на фибробластите и неоангиогенезата. Такива механизми, комбинирани с дебридман и компресионна терапия, създават ефективна стратегия за лечение на флебостатични язви, осигурявайки на лекуваните пациенти намаляване на времето за оздравяване и по-добро качество на живот.

Ключови думи: грижи за рани; венозни язви; озонотерапия; озонирано масло; бактерии; неоангиогенеза; хронична кардиопатия; натриев хипохлорит; инфекция; флебостатичен; неоангиогенеза

Research Article

BIOMEDICAL Journal of Scientific & Technical Research

ISSN: 2574 -1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2022.47.007516

Въведение

През последните години в научната литература се съобщава за опита с локално приложение на озон за лечение на хронични кожни лезии. Антисептичните свойства на озона са били използвани за намаляване на бактериалното и микробно натоварване най-вече в инфектирани с бактерии рани и на нивото на дъното на хронични кожни язви, както в остра, така и в хронична фаза [1]. В дерматологията озонът се използва за лечение на кожни инфекции, особено тези, причинени от патогени, които са развили резистентност към конвенционалните терапевтични подходи с антибиотици или антимикотични лекарства [2,3].

Освен това озонът стимулира регенеративните процеси, които улесняват повторната епителизация на хроничните кожни язви. Когато се свърже с богати на мазнини вещества, той остава устойчиво свързан с тъканите, освобождавайки молекулярен кислород, който след това може да упражнява своята бактериостатична и антисептична активност върху бактерии, особено анаероби [4]. Демонстрирано бе, че наличието на озон в култивираните тъкани индуцира производството на ендотелни растежни фактори, като VEGF (съдовоендотелен растежен фактор), които водят до образуването на нови съдове и подобряват притока на кръв към дъното и границите на лезиите. In vitro бе показано също, че озонът индуцира миграцията на фибробластите към дъното на язвата и улеснява неоангиогенезата.

Различните техники за озониране на масла, предложени в миналото, макар и ефективни, често не успяват да осигурят стабилни продукти с прогресивно и контролирано освобождаване на озон. Локалното приложение на озоноотделящи продукти привлича интереса на много екипи, работещи с остри и хронични кожни лезии в областта на лечението на рани [5,6]. Наскоро оценихме използването на Ozoile, биологичен индуктор, получен от патентован процес на смесване, при който озонът се свързва с олеинови връзки на мастни киселини на биологично маслиново масло, образувайки стабилни озониди. Формулата, която използвахме за изследването, е патентована, произведена и разпространявана в Италия от Erbagil S.r.l.

Материали и методи

Между август 2021 г. и май 2022 г. бяха оценени общо 81 пациенти. Тези пациенти (43 мъже и 38 жени на средна възраст 64,7 години, в диапазона 49-83 години) имаха хронични кожни язви на долните крайници от съдов произход. Язвите са били активни най-малко 6 седмици и произхождат от венозни съдове. Венозната етиология на лезиите е документирана във всеки случай чрез клиничен преглед, цветно-доплерово изображение и рефлекторна фотоплетизмография.

Критериите за включване включват: възраст над 18 години, тежка хронична венозна недостатъчност със степен C6 по класификацията на CEAP и липса на други съпътстващи заболявания (като хронична кардиопатия клас III или IV по NYHA,

BIOMEDICAL Journal of Scientific & Technical Research

ISSN: 2574 -1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2022.47.007516

инсулинозависим захарен диабет, затлъстяване с BMI > 40, активна неоплазма, ХОББ, едновременно лечение с кортикостероиди или имуносупресори, артериопатия на краката с ABI индекс < 0,7). Впоследствие пациентите са рандомизирани в две групи.

Пациентите в група А (41 пациенти) са лекувани по протокола TIME съгласно указанията на EWMA (Европейската асоциация за лечение на рани). Освен дебридман на язвата, пациентите в тази група са подложени както на компресионна терапия, така и на прилагане на спрей и крем с Ozoile. Спреят с Ozoile се прилага върху дъното на язвата, докато емулсията, съдържаща Ozoile, се прилага върху перилезионната кожа.

Пациентите от група В също бяха лекувани с дебридман съгласно модела TIME и прочистване с многократни промивания с физиологичен разтвор, последвано от прилагане на 0,05% разтвор на натриев хипохлорит за около 3 минути и компресионна терапия, но те не бяха подложени на прилагане на продуктите с Ozoile.

Медикацията се прилага средно на всеки 3 дни. Наложени са късоразтегателни еластични кохезивни бинтове, като се използва многослойна техника, започвайки от метатарзалната област и продължавайки нагоре към коляното, като последното се изключва. След прилагане на превръзката, всеки пациент беше помолен да ходи, без да се налага функционално ограничение на неговата или нейната двигателна активност. Двете групи пациенти са лекувани от един и същи екип, съставен от двама лекари и три медицински сестри.

След като медикацията, която бе обект на рандомизиране, беше осъществена, бяха приложени еластични превръзки, като се следваше същата техника, без разлики между група А и група В. Рандомизирането на пациентите и събирането на данни бяха извършени независимо чрез използването на FH VMa електронен формуляр за докладване на случаи (eCRF). Всички пациенти се съгласиха на лечението и двете групи се оказаха хомогенни по антропологични характеристики и биографични данни при статистически анализ. Пациентите, рандомизирани в проучването, бяха подложени на средно две седмични оценки на всеки 3-4 дни, за да се провери състоянието на процеса на цикатризация на техните лезии и да се поднови медикацията и превръзките. Всяка седмица размерът на язвите, дълбочината и образуването на ексудат се измерваха за всеки пациент и полученият набор от данни бе докладван в медицинските досиета. След това резултатите от тези периодични измервания бяха въведени в електронна база данни, придружени от фотографски доказателства.

Целта на изследването е да се проучи наличието на статистически значими разлики в скоростта на зарастване на язвите между двете групи.

Резултати

Пациентите бяха наблюдавани за период от общо 10 месеца, през който двама пациенти напуснаха проучването поради интеркурентна SARS-CoV-2 инфекция.

BIOMEDICAL Journal of Scientific & Technical Research

ISSN: 2574 -1241

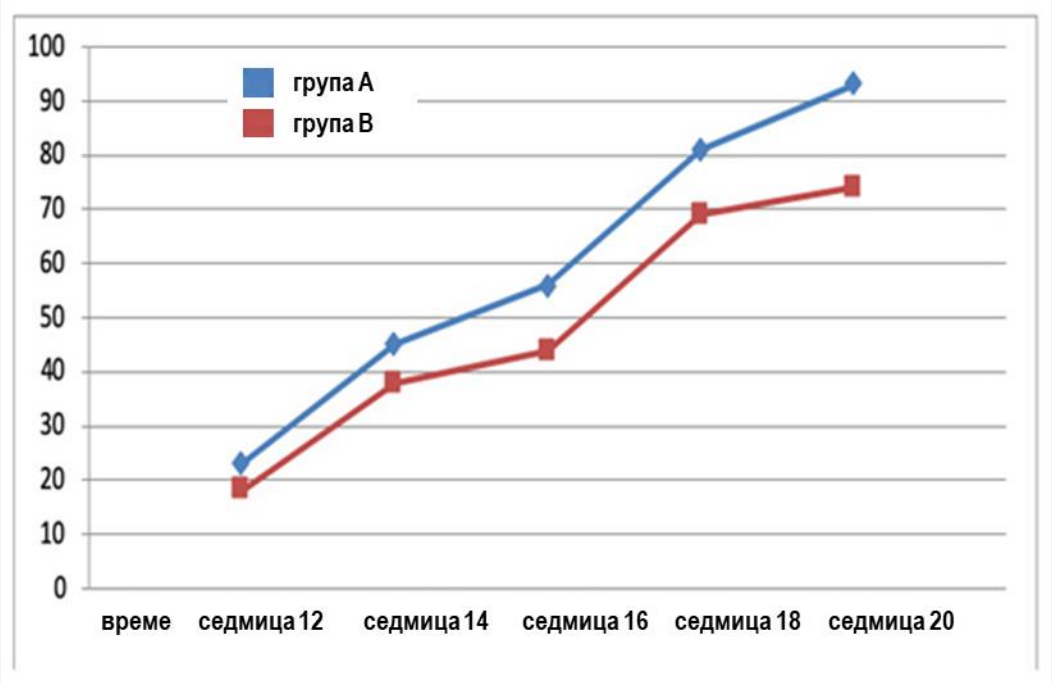
DOI: 10.26717/BJSTR.2022.47.007516

Окончателните данни се отнасят за 79 пациенти (40 от група А, 39 от група В), които успешно завършиха терапевтичния протокол, показващ заздравяване на язвата.

Тенденцията за времето за повторна епителизация, наблюдавана в двете групи, е докладвана на (Фигура 1). Установено е, че скоростта на заздравяване на флебостатичните язви е по-висока при пациенти от група А (пациенти, лекувани с Ozoile), отколкото при пациенти от група В (контролна група).

Независим статистически анализ на набора от данни показва, че на 12-тата седмица след Т0 (началото на лечението) средното време за заздравяване е намалено с 24,2%, на 16-тата седмица от Т0 то е намалено с 26,3% и на 18-тата седмица с 15,1%. Като цяло, в сравнение с контролната група, групата от пациенти, лекувани както с компресионна терапия, така и с локално приложение на Ozoile, показва средно намаление от около 23,8%.

Лека атопична реакция към крема, съдържащ Ozoile, е наблюдавана в група А, но не е наложила спиране на лечението. В допълнение, в група А пациентите разчитат на аналгетична терапия в по-малка степен от пациентите в група В и контролът на ексудата е по-ефективен. Този аспект доведе субектите до по-бързо връщане към тяхната работна дейност и даде на пациентите и болногледачите по-добро възприемане на собственото им качество на живот.



Фигура 1: Диаграма, анализираща тенденцията на процента на излекуваните хронични венозни язви, сравнявайки група А и група В: пациентите в група А са лекувани с Ozoile, а пациентите в група В са лекувани със стандартно лечение.

BIOMEDICAL Journal of Scientific & Technical Research

ISSN: 2574 -1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2022.47.007516

Дискусия

В първата фаза прилагането на Ozoile върху дъното на язвите показва по-бърз дебридман на третираните лезии. Освобождаването на озон в клетъчната среда благоприятства почистването на дъното на раната от бактериални и гъбични популации в биофилма както чрез стимулиране на автолитичен дебридман, така и чрез антисептично действие на самия озон [7,8]. В нашето проучване това действие характеризира първите 2-3 седмици от лечението (Фигура 2).

Някои пациенти са подложени на хистологично изследване с 5 mm ударна биопсия, вземаща проби от дъното и краищата на лезията. Изследването с оптичен микроскоп след това позволи да се подчертае ефикасността на продуктите, съдържащи Ozoile, за насърчаване на репаративни процеси, най-вече образуване на гранулационна тъкан и неоангиогенеза, придружаваща процеса на повторна епителизация [9,10]. Оценката на хистологичните изображения показва, че когато се прилага върху дъното на язвата и върху перилезионната кожа, Ozoile е способен да стимулира активирането на клетъчни линии, отговорни за възстановяването на тъканите при хронични улцерозни лезии [11] (Фигура 3).

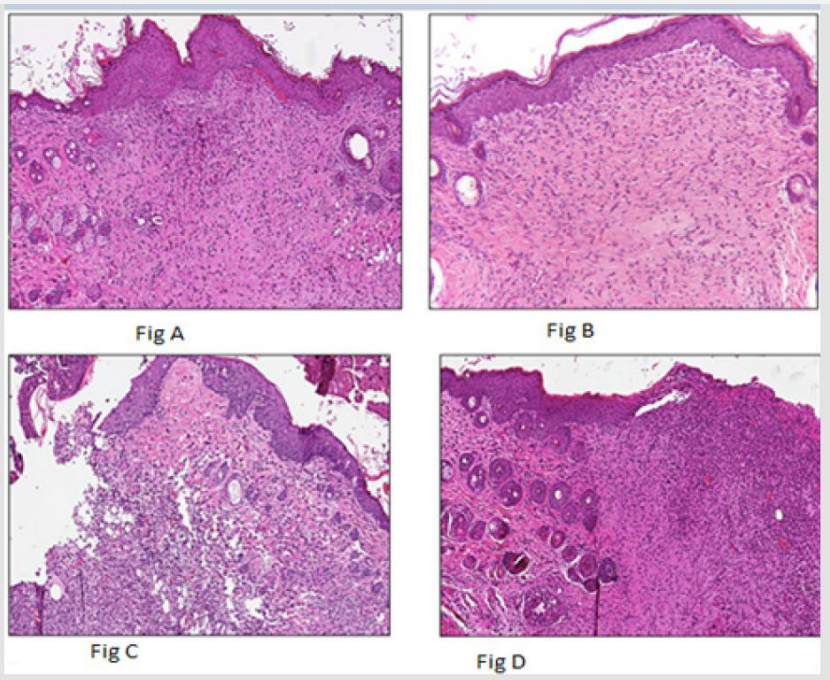
Освен това, качествени и количествени изследвания на клетъчните популации, открити чрез микроскопия, потвърждават, че прогресивното приложение на продуктите на основата на Ozoile има противовъзпалителен ефект, последван от забележително намаляване на броя на клетките, свързани с възпалителния отговор. Този ефект може да се наблюдава средно от третата седмица на прилагане и продължава до завършване на процеса на цикатризация [12-14].

Чрез стимулиране на процесите на възстановяване, приложението на Ozoile е отговорно за временно обостряне на лезията. Тази временна трансформация на лезията от хронична в остра проправя пътя за инициализиране на процеса на повторна епителизация, осъществяван главно чрез миграция на фибробласти и последващо образуване на нововаскуларизиран епител [15-19]. Стимулирането на възстановителните процеси е забележимо и в хистологичните изследвания на пациенти в група B, които не са били лекувани с Ozoile, но клетъчните популации, участващи в цикатризацията и неоангиогенезата, се появяват по-късно и по-малко забележително, отколкото в група A (Фигура 4).

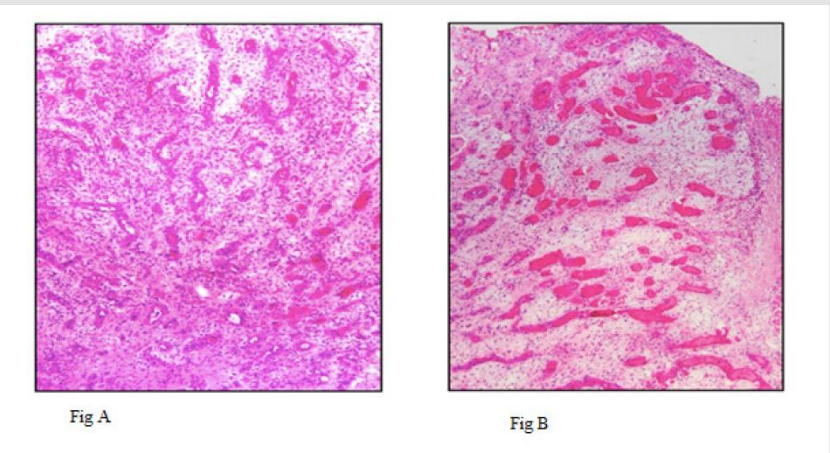
BIOMEDICAL Journal of Scientific & Technical Research

ISSN: 2574 -1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2022.47.007516



Фигура 2: Оптични микроскопски изображения, получени от инцизионни биопсии на перилезиалната кожа на пациент след 4 нанасяния на Ozoile спрей в дъното на лезията и Ozoile крем върху перилезиалната кожа. Биопсиите са извършени 21 дни след прилагането на лечението (фиг. A и B T0 – фиг. C и D T1): след 3 седмици епителът изглежда по-структуриран и стратифициран и няколко новообразувани малки съда се появяват в съединителната тъкан под дермата, което показва наличието на активна неоангиогенеза.

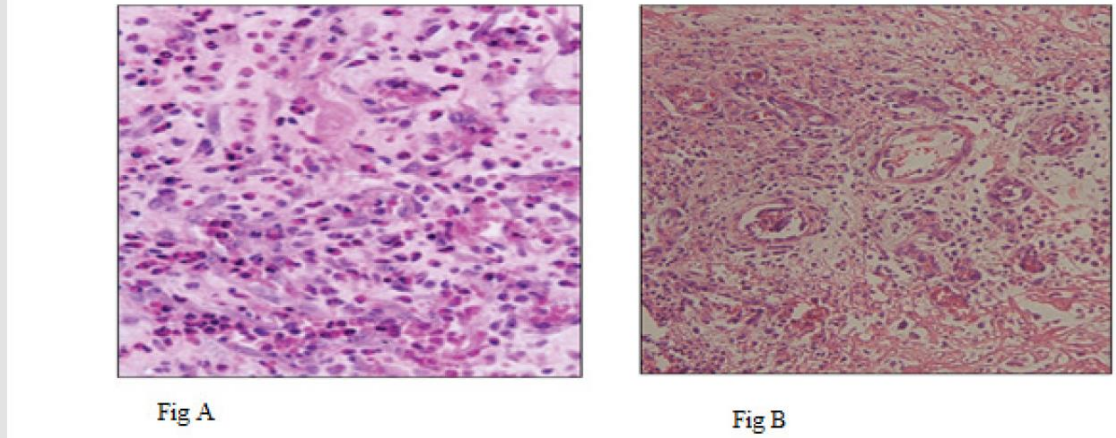


Фигура 3: Хистологична проба с оцветяване с хематоксилин и еозин. Биопсията е взета от дъното на хронична улцеративна кожна лезия с флебостатичен произход. Пациентът (мъж, 63 години) е лекуван с последователни приложения на спрей с Ozoile и крем с Ozoile върху перилезионната кожа. Наблюдението в T0 е докладвано на фиг. A: освен разпадът на тъканта може да се види значително бактериално замърсяване. На фиг. B, представяща биопсия, получена след 4 седмици лечение, се появяват области на гранулационна тъкан и неоангиогенеза.

BIOMEDICAL Journal of Scientific & Technical Research

ISSN: 2574 -1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2022.47.007516



Фигура 4: Детайли с по-голямо увеличение. Могат да се наблюдават активна пролиферация на фибробласти и неоангиогенеза.

Изводи

Дебридманът и компресионната терапия се считат за златен стандарт за лечение на хронични венозни язви [20,21]. Продължителността на лечението се влияе от качеството на медикацията. Според нашия опит, използването на продукти, съдържащи стабилни озониди от биологично маслиново масло (Ozoile), предлага забележителни предимства чрез ускоряване на повторната епителизация на язвата. В допълнение, Ozoile стимулира епителните регенеративни процеси [22,23] и намалява бактериалното натоварване на дъното на язвата.

Референции

1. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ (2018) Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. Int Wound J 15(4): 633-644.
2. Zeng J, Lu J (2018) Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. Int Immunopharmacol 56: 235-241.
3. Lim Y, Lee H, Woodby B, Valacchi G (2019) Ozonated Oils and Cutaneous Wound Healing. Curr Pharm Des 25(20): 2264-2278.
4. Borges GÁ, Elias ST, Da Silva SM, Magalhães PO, Macedo SB, et al. (2017) In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. Craniomaxillofac Surg 45(3): 364-370.
5. Krkl C, Yiğit MV, Özercan İH, Aygen E, Gültürk B, et al. (2016) The Effect of Ozonated Olive Oil on Neovascularization in an Experimental Skin Flap Model. Adv Skin Wound Care 29(7): 322-327.
6. Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, et al. (2009) Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing.J Korean Med Sci 24(3): 368-74.
7. Silva V, Peirone C, Amaral JS, Capita R, Alonso-Calleja C, et al. (2020) High Efficacy of Ozonated Oils on the Removal of Biofilms Produced by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from Infected Diabetic Foot Ulcers. Molecules 25(16): 3601.
8. Xiao W, Tang H, Wu M, Liao Y, Li K, et al. (2017) Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/ mTOR signaling pathway. Biosci Rep 37(6): BSR20170658.

ISSN: 2574 -1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2022.47.007516

9. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, et al. (2019) Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. Diabetes Metab Syndr 13(1): 822-825.

10. Valacchi G, Zanardi I, Lim Y, Belmonte G, Miracco C, et al. (2013) Ozonated oils as functional dermatological matrices: effects on the wound healing process using SKH1 mice. Int J Pharm 458(1): 65-73.

11. Monzillo V, Lallitto F, Russo A, Poggio C, Scribante A, et al. (2020) Ozonized Gel Against Four Candida Species: A Pilot Study and Clinical Perspectives. Materials (Basel) 13(7): 1731

12. Solovăstru LG, Stîncanu A, De Ascentii A, Capparé G, Mattana P, et al. (2015) Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and α-bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. Adv Skin Wound Care 28(9): 406-409.

13. Zeng J, Lu J (2018) Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. Int Immunopharmacol 56: 235-241

14. Xiao WR, Wu M, Bi XR (2021) Ozone oil promotes wound healing via increasing miR-21-5p-mediated inhibition of RASA1. Wound Repair Regen 29(3): 406-416.

15. Pietrocola G, Ceci M, Preda F, Poggio C, Colombo M, et al. (2018) Evaluation of the antibacterial activity of a new ozonized olive oil against oral and periodontal pathogens.J Clin Exp Dent 10(11): e1103-e1108.

16. Ugazio E, Tullio V, Binello A, Tagliapietra S, Dosio F, et al. (2020) Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques. Molecules 25(2): 334.

17. Xiao W, Tang H, Wu M, Liao Y, Li K (2017) Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. Biosci Rep 37(6): BSR20170658.

18. Tualzik T, Chopra R, Gupta SJ, Sharma N, Khare M, et al. (2021) Effects of ozonated olive oil and photo biomodulation using diode laser on gingival depigmented wound: A randomized clinical study. Indian Soc Periodontol 25(5): 422-426.

19. Cho KH, Kang DJ, Nam HS, Kim JH, Kim SY, et al. (2021) Ozonated Sunflower Oil Exerted Protective Effect for Embryo and Cell Survival via Potent Reduction Power and Antioxidant Activity in HDL with Strong Antimicrobial Activity Antioxidants (Basel) 10(11): 1651.

20. Zerillo L, Polvere I, Varricchio R, Madera JR, D'Andrea S, et al. (2022) Antibiofilm and repair activity of ozonated oil in liposome. Microb Biotechnol 15(5): 1422-1433.

21. Prządka P, Kuberka M, Skrzypczak P, Kiełbowicz Z (2022) Healing of a large skin defect in a dog with concurrent ozonated olive oil application. J Small Anim Pract 63(6): 492.

22. Cipriani F, Lucattelli E, De Rosa M, Di Lonardo A (2021) Effectiveness Of Reactive Oxygen Species In An Oil-Based Medication For Healing Burn Wounds: A Case Series. Ann Burns Fire Disasters 34(2): 170-174.

23. Wen Q, Liu D, Wang X, Zhang Y, Fang S, et al. (2022) A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. nt Wound J 19(4): 853-870.

ISSN: 2574-1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2022.47.007516

Rolando Tasinato. Biomed J Sci & Tech Res

This work is licensed under Creative *Commons* Attribution 4.0 License

Submission Link: https://biomedres.us/submit-manuscript.php



Assets of Publishing with us

- Global archiving of articles
- Immediate, unrestricted online access
- Rigorous Peer Review Process
- Authors Retain Copyrights
- Unique DOI for all articles

https://biomedres.us/