



lek. Aleksandra Kosmala¹

dr hab. n. med. Agnieszka Osmola-Mańkowska²

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski²

prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba¹

¹Zakład Dermatologii i Wenerologii, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

²Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Pracownia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Zastosowanie ozonowanej oliwy z oliwek w leczeniu zaostrzeń stanów zapalnych skóry

Skóra jest główną barierą chroniącą organizm przed środowiskiem zewnętrznym – zabezpiecza przed obrażeniami, patogenami zakaźnymi, promieniowaniem ultrafioletowym i utratą wody. Układ odpornościowy (immunologiczny), stanowiący mechanizm chroniący organizm, składa się z dwóch komponentów: wrodzonych i nabytych. Regulacja układu odpornościowego może być zmieniona przez szczepienia, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, fototerapię, fotochemioterapię i inne czynniki.

Skórny układ odpornościowy jest regulowany przez mediatory, takie jak cytokiny i lipidy bioaktywne, które mogą inicjować szybką odpowiedź immunologiczną z kontrolowanym stanem zapalnym. Jednak gdy odpowiedź immunologiczna jest niewystarczająca, mediatory mogą przyczyniać się do patologii skóry w postaci przewlekłego stanu zapalnego^[1,2].

Choroby zapalne skóry

Akerman w 1997 roku wyróżnił 9 typów chorób zapalnych skóry: powierzchowne okołonaczyniowe zapalenie skóry, powierzchowne i głębokie okołonaczyniowe zapalenie skóry, guzowate i rozlane zapalenie skóry, zapalenie naczyń, śródskórkowe

pęcherzykowe i krostkowe zapalenie skóry, podnaskórkowe pęcherzykowe zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych i zapalenie okołomieszkowe, włókniejące zapalenie skóry oraz zapalenie tkanki podskórnej^[3,4]. Grupa zapalnych chorób skóry (łac. *dermatitis*) obejmuje nieinfekcyjne, zapalne choroby z dominacją zmian w obrębie naskórka oraz górnych części skóry właściwej. Ostry stan zapalny cechuje się rumieniem, obrzękiem, obecnością pęcherzy, bądź pęcherzyków, sączeniem i powstawaniem strupów. W obrazie mikroskopowym ostrego zapalenia skóry zaobserwować można spongiozę. Natomiast przewlekły stan zapalny charakteryzuje się odczynowymi zmianami w obrębie naskórka, jak lichenifikacja czy obecność łuski^[5].

Choroby zapalne skóry stanowią szeroką grupę schorzeń dermatologicznych. Możemy wyróżnić: kontaktowe zapalenie skóry, dermatozy zawodowe, jak zawodowe zapalenie skóry rąk, atopowe zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, ale też choroby z grupy grudkowo-złuszczających, jak różnego rodzaju rumienie, łupież różowy Giberta, łuszczyca czy choroby ziarniniakowe.

Leki przeciwzapalne

Najpowszechniej stosowanymi lekami przeciwzapalnymi są glikokortykosteroidy o szerokim spektrum działania immunosupresyjnego. Początek stosowania glikokortykosteroidów w dermatologii miał miejsce w 1952 roku, kiedy to Sulzberger i Witten wprowadzili hydrokortyzon do leczenia zewnętrznego^[6]. Miejscowe glikokortykosteroidy (GKS) klasyfikuje się z uwagi na siłę działania na 4 grupy (klasyfikacja europejska – najsilniejsze steroidy w grupie IV, najsłabsze w grupie I)^[7]. Wyróżniamy także klasyfikację amerykańską według Stoughtona, która wyróżnia 7 grup steroidów: grupa I – leki najsilniejsze, grupa 7 – leki najsłabsze^[7-9]. Z uwagi

na długą listę działań niepożądanych stosowanych zewnętrznych kortykosteroidów, zaleca się ich rozsądne i oszczędne używanie. Zalecane jest zwykle stosowanie tzw. terapii podwójnej: aplikacja miejscowa kortykosteroidu wieczorem i odpowiedniego podłoża rano, bądź terapii przerywanej: stosowanie kortykosteroidu przez tydzień i podłoża przez kolejny tydzień, z powtórzeniem cyklu w razie konieczności^[6].

Do innych stosowanych w leczeniu dermatologicznym miejscowych środków immunomodulujących zaliczamy inhibitory kalcyneuryny – takrolimus i pimekrolimus. Kalcyneuryna odpowiada za aktywację czynnika jądrowego aktywowanych komórek T (ang. NFAT – *nuclear factor of activated T cells*), który pobudza produkcję IL-2 i innych cytokin niezbędnych do aktywacji komórek T. Takrolimus i pimekrolimus wpływają także na czynność komórek tucznych oraz komórek Langerhansa. Siła działania przeciwwapalnego inhibitorów kalcyneuryny porównywalna jest do kortykosteroidów średniej i dużej mocy, pozbawione są przy tym charakterystycznych dla miejscowych GKS działań niepożądanych^[6]. Preparaty te znajdują szerokie zastosowanie głównie w leczeniu atopowego zapalenia skóry^[10,11].

Ozonowana oliwa z oliwek

Alternatywną metodą leczenia przeciwzapalnego jest ozonowana oliwa z oliwek. Początek badań naukowych dotyczących terapii ozonem sięga lat pięćdziesiątych XX wieku. Terapia ozonem jest metodą leczenia, która zwiększa ilość tlenu w organizmie głównie poprzez wzrost glikolizy w krwinkach czerwonych, dzięki stymulacji 2,3-bisfosfoglicerynianu^[12]. Ozon, czyli alotropowa odmiana tlenu składająca się z trójatomowych cząsteczek, wykazuje szerokie działanie przeciwdrobnoustrojowe, m.in. wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, wirusów, zarodników grzybów czy prze-

trwałników bakteryjnych^[13]. Ozon niszczy powłokę komórek bakteryjnych poprzez utlenianie fosfolipidów oraz lipoprotein i zapobiega wzrostowi komórek w niektórych fazach. W wirusach niszczy także kapsydy wirusowe i zaburza cykle rozrodcze poprzez peroksydację^[14]. Poszczególne mikroorganizmy różnią się swoją wrażliwością na ozon, bakterie są bardziej wrażliwe niż drożdże czy grzyby, z kolei różnice w strukturze ściany komórkowej czynią bakterie Gram-dodatnie bardziej wrażliwymi niż bakterie Gram-ujemne^[15]. Ozonowane oleje z oliwek i oleju słonecznikowego wykazują swoistą aktywność przeciw *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* i *Pseudomonas aeruginosa*^[16], a także *Gardia lamblia*, *Leishmania major*, *Corinebacterium minutissimum* oraz w drożdżycy dopochwowej^[17]. Skuteczność ozonu potwierdzono w profilaktyce zakażeń w ortopedii i traumatologii ruchu, między innymi po planowanych, rekonstrukcyjnych zabiegach ortopedycznych oraz w leczeniu ran przewlekłych, stopy cukrzycowej, owrzodzeń tkanek miękkich czy zakażonych ran pourazowych^[18]. Jest on także stosowany w leczeniu zapaleń otrzewnej czy ropnych zmian w obrębie miednicy mniejszej, w chorobach nowotworowych oraz celem stymulacji immunologicznej^[19]. Z uwagi na działanie przeciwbakteryjne ozonowanych olejów roślinnych, istnieją doniesienia na temat ich zastosowania w leczeniu dermatologicznym, między innymi zapaleń skóry, trądziku, owrzodzeń czy oparzeń. Opisywano także ich zastosowanie w leczeniu opryszczki narządów płciowych, wirusa brodawczaka ludzkiego czy zmian wywołanych przez grzyby z rodzaju *Candida*^[17,20]. Ozon jako silny środek dezynfekujący skutecznie usuwa infekcje pierwotniakowe, takie jak malaria, gardioza, trypanosomatoza czy leiszmanioza trzewna^[21,22]. W przeprowadzonym w 2011 roku badaniu klinicznym z pojedynczą ślepą próbą odnotowano istotną poprawę

w zmniejszeniu wielkości rany podniebiennej i gojeniu nabłonka w wyniku zastosowania ozonowanej oliwy w porównaniu z placebo^[23].

Kolejną funkcją ozonu jest ochrona komórki przed uszkodzeniem przez wolne rodniki, głównie poprzez stymulację produkcji dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy oraz peroksydazy glutationowej, które stanowią enzymy ściany komórkowej. Ponadto ozon zmniejsza stan zapalny i ból poprzez stymulację produkcji hormonów i enzymów do prawidłowego poziomu^[24,25].

Ozon może być stosowany w różnych postaciach, takich jak ozonowany roztwór soli fizjologicznej, ozonowana woda i ozonowany olej^[25]. W ozonoterapii medycznej ozon wytwarzany jest poprzez przekształcenie tlenu medycznego o czystości 100% do ozonu za pomocą generatora. Wytworzony w generatorze gaz ozonowy szybko ulega jednak rozkładowi w atmosferze. Dzięki ozonizacji olejów roślinnych udało się rozwiązać ten problem i zwiększyć jego stabilność oraz utrzymać aktywność przez okres do 2-3 lat^[16,17]. Dostępność i łatwość uzyskania olejów roślinnych oraz niskie koszty eksploatacji pozwalają na stosowanie ozonu w leczeniu różnych chorób, zwłaszcza przewlekłych. Najlepsze środki zwiększające wchłanianie i penetrację skóry to oleje z dużą zawartością nienasyconych kwasów tłuszczowych, takich jak kwas oleinowy (omega 9), kwas linolowy (omega 6) czy kwas linolenowy (omega 3)^[16]. Ozonowana oliwa z oliwek powstaje podczas długotrwałego przepuszczania ozonu przez naturalną oliwę z oliwek, aż do uzyskania stałej konsystencji, podobnej do wazeliny. Dzięki temu staje się ona nośnikiem trwale wiążącym ozon w postaci żelu, który można rozprowadzać na powierzchni skóry. Ozonowana oliwa z oliwek zatrzymuje przez długi czas niewielką ilość ozonu na skórze i niszczy rozwój mikroorganizmów, dlatego może mieć potencjalne działanie terapeutyczne w zapobieganiu wtórnej infekcji ran chirurgicz-



Ryc. 1. Zmiany rumieniowo-grudkowe w przebiegu łuszczycy. Stan przed leczeniem (A), stan po 21 dniach leczenia ozonowaną oliwą z oliwek w żelu (B).

nych, leczeniu egzem, łuszczycy, trądziku czy opryszczki zwykłej^[26].

Na polskim rynku dostępny jest preparat ozonowanej oliwy z oliwek w postaci żelu, który wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Dodatkowo, dzięki połączeniu z octanem tokoferolu (witaminą E), ma właściwości antyoksydacyjne i chroni skórę przed wpływem wolnych rodników, a obecny w preparacie hialuronian sodu wspiera regenerację komórek skóry, wykazując przy tym silnie nawilżające właściwości, dzięki czemu przywraca skórze elastyczność i właściwe uwodnienie. Preparaty o takim składzie znajdują zastosowanie w terapii stanów zapalnych skóry, m. in. w przebiegu wyprysku czy łuszczycy (Ryc. 1).

Opis przypadku

Przedstawiono przypadek chorej z rozpoznaniem wyprysku, u której z powodzeniem zastosowano leczenie preparatem ozonowanej oliwy z oliwek.

61-letnia pacjentka zgłosiła się do Poradni Dermatologicznej z powodu utrzymujących się od kilku miesięcy zmian skórnych o charakterze wyprysku rąk i stóp z tendencją do

uogólnienia (Ryc. 2). Wykwitom skórnym okresowo towarzyszył świąd. Ponadto, w wywiadzie: stan po leczeniu toksokarozy albendazolem, hipercholesterolemia mieszana, guzki tarczycy, skrzywienie przegrody nosowej. W badaniach diagnostycznych: w pobranym wycinku skóry do badania histopatologicznego potwierdzono rozpoznanie eczema; w badaniach laboratoryjnych krwi uzyskano słabo dodatni wynik przeciwciał przeciwjądrowych ANA w mianie 1/160, typ świecenia ziarnisty; nie stwierdzono podwyższonego poziomu przeciwciał IgA przeciwko transglutaminazie tkankowej, natomiast w wykonanych naskórkowych testach płatkowych w zestawie standardowym stwierdzono nadwrażliwość na mieszaną barwników włókienniczych. W dotychczasowym leczeniu stosowano leki antyhistaminowe (bilastyna, lewocetyryzyna); miejscowe glikokortykosteroidy (propionian klobetazolu, furoinian mometazonu, octan hydrokortyzonu) oraz preparaty robione z cynkiem, kwasem salicylowym i siarką – z umiarkowaną poprawą. U pacjentki zalecono stosowanie miejscowego preparatu ozonowanej oliwy z oliwek z dodatkiem octanu tokoferolu i hialuronianu sodu 2-3 razy dziennie. Po 10 dniach stoso-



Ryc. 2. Wyprysk stóp – nasilony rumień z hiperkeratozą i pojedynczymi szczelinami. Stan przed leczeniem (A, B). Wyprysk stóp – stan po 10 dniach leczenia ozonowaną oliwą z oliwek w żelu. Widoczne zmniejszenie rumienia i spłykanie szczelin (C).

wania żelu odnotowano wyraźną poprawę stanu dermatologicznego (Ryc. 2c). Pacjentka zgłaszała także zmniejszenie świądu. Z uwagi na początkową poprawę zalecono kontynuację stosowania preparatu do 3-4 tygodni.

Podsumowanie

Ozonoterapia staje się coraz bardziej popularną metodą leczenia, miliony ludzi obu płci i różnych grup wiekowych są poddawani ozonoterapii każdego dnia^[27]. Zastosowanie ozonowanych olejów roślinnych jest obiecującą alternatywą dla tradycyjnych metod leczenia przeciwzapalnego, znajduje także zastosowanie w leczeniu trudno gojących się ran i owrzodzeń. Ozonoterapia i ozonowane oleje roślinne wydają się bezpieczną metodą leczenia, ponieważ nie wywołują podrażnień czy innych skutków ubocznych. Dzięki szerokiemu działaniu przeciwdrobnoustrojowemu ozonowanej oliwy z oliwek, może być ona z powodzeniem stosowana w monoterapii, bądź w połączeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi. Konieczne są dalsze badania celem oceny wpływu zmienionych stężeń ozonowanej oliwy z oliwek na różnego rodzaju choroby dermatologiczne.

Piśmiennictwo:

1. Kendall A.C., Nicolaou A.: Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. *Prog Lipid Res.* 2013; 52(1): 141–164.
2. Fujiwara N., Kobayashi K.: Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005; 4: 281–286.
3. Ackerman A.B.: Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1997.
4. Metzger D.: *Dermatozy zapalne* [w:] Braun-Falco. *Dermatologia*, W.H.C.Burgdorf, G.Plewig, H.H.Wolff, M.Landthaler (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2017: 38–40.
5. Przybilla B., Rüeff F.: Kontaktowe zapalenie skóry [w:] Braun-Falco. *Dermatologia*, W.H.C.Burgdorf, G.Plewig, H.H.Wolff, M.Landthaler (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2017: 392–417.
6. Garbe C., Wolf G.: *Leczenie miejscowe* [w:] Braun-Falco. *Dermatologia*, W.H.C.Burgdorf, G.Plewig, H.H.Wolff, M.Landthaler (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2017: 1577–1600.
7. Pietrenko W., Osmola - Mańkowska A., Adamski Z.: Terapia miejscowa u chorych na łuszczycę plackowatą. *Aesthetica.* 2016; 6: 26–33.

8. McKenzie A.W., Stoughton R.W.: Methods for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch. Dermatol.* 1962; 86: 608–610.
9. Kosmala A., Osmola - Mańkowska A., Adamski Z., Zaba R.: *Aerозole w dermatologii.* *Aesthetica* 2017; 6(24): 36–42.
10. Paller A.S., Siegfried E.C., Vekeman F., Gadkari A., Kaur M., Mallya U.G. et al.: Treatment Patterns of Pediatric Patients with Atopic Dermatitis: A Claims Data Analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019; pii: S0190-9622(19)32500-9. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.105.
11. Nguyen H.L., Anderson K.R., Tollefson M.M.: New and emerging therapies for pediatric atopic dermatitis. *Paediatr Drugs.* 2019; 21: 239–260.
12. Tibbles P.M., Edelsberg J.S.: Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1642–1648.
13. Guzel - Seydim Z.B., Greene A.K., Seydim A.C.: Use of ozone in the food industry. *Food Science and Technology.* 2004; 37: 453–460.
14. Elvis A.M., Ekta J.S.: Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011; 2: 66–70.
15. Pascoal A., Llorca I., Canut A.: Use of ozone in food industries for reducing the environmental impact of cleaning and disinfection activities. *Trends in Food Science & Technology.* 2007; 18: S29 – S35.
16. de Almeida N.R., Beatriz A., Micheletti A.C., de Aranda E.J.: Ozonized vegetable oils and therapeutic properties: A review. *Orbital The Electronic Journal of Chemistry.* 2012; 4: 316–326.
17. Jach M.E., Podstawka K.: Zastosowanie ozonowanych olejów roślinnych w praktyce i terapii [w:] *Związki biologicznie czynne w medycynie i ochronie zdrowia – przegląd zagadnień.* E. Bajek, K. Maciąg (red.) Wyd. Naukowe Tygiel, Lublin 2017: 61 – 78.
18. Białoszewski D., Bocian E., Tyski S.: Ozonoterapia oraz zastosowanie ozonu w dezynfekcji. *Postępy Mikrobiologii.* 2012; 51: 177–184.
19. Mandhare M., Jagdale D., Gaikwad P., Gandhi P., Kadam V.: Miracle of ozone therapy as an alternative medicine. *Int J Pharm Chem Biol Sci.* 2012; 2: 63–71.
20. Shah P., Shyam A.K., Shah S.: Adjuvant combined ozone therapy for extensive wound over tibia. *Indian Journal of Orthopaedics.* 2011; 45: 376–379.
21. Torrentino-Madamet M., Almeras L., Desplans J., Le Priol Y., Belghazi M., Pophillat M. et al.: Global response of *Plasmodium falciparum* to hyperoxia: a combined transcriptomic and proteomic approach. *Malar J.* 2011; 10. doi: 10.1186/1475-2875-10-4
22. Casimiro E., Calheiros J., Santos F.D., Kovats S.: National assessment of human health effects of climate change in Portugal: approach and key findings. *Environ Health Perspect.* 2006; 114: 1950–1956.
23. Patel P.V., Kumar V., Kumar S., Gd V., Patel A.: The therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological study. *Journal of investigative and clinical dentistry.* 2011; 2: 248–258.
24. Valacchi G., Bocci V.: Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm.* 1999; 8: 205–209.
25. Aghaei M., Aghaei S., Sokhanvari F., Ansari N., Hosseini S.M., Mohaghegh M.A. et al.: The therapeutic effect of ozonated olive oil plus glucantime on human cutaneous leishmaniasis. *Iran J Basic Med Sci.* 2019; 22: 25–30.
26. Travagli V., Zanardi I., Bocci V.: Topical applications of ozone and ozonated oils as anti-infective agents: an insight into the patent claims. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2009; 4: 130–142.
27. Uysal B.: Ozonated olive oils and the troubles. *Journal of International Ethnopharmacology.* 2014; 3: 49–50.