



**Ossigeno-ozonizzazione extracorporea del sangue
(EBOO - Extracorporeal blood oxygenation-ozonation)
ISCO3/MET/00/22**

Traduzione italiana (21/03/2020): Dott. Corrado Traballesi, Medico-Chirurgo Ozonoterapeuta, membro
A.I.R.O.

Indice

Titolo: ISCO3/MET/00/23 Ossigeno-ozonizzazione extracorporea del sangue (EBOO).....	2
1.1. Introduzione.....	2
1.2. Obiettivi.....	3
1.3. Ambiti.....	3
1.4. Acronimi, abbreviazioni e definizioni.....	3
2. Responsabilità.....	3
3. Procedura.....	4
3.1 Indications.....	4
3.2 Contraindications.....	4
3.3. Intervalli di dose consigliati.....	5
3.4 Valutazione clinica.....	5
3.5 Operazioni preliminari.....	6
3.6 Strumentazione.....	6
3.7. Procedura principale.....	6
3.8 Raccomandazioni.....	7
3.9. Follow-up del paziente.....	7
3.10 Contingenze; Azioni correttive.....	7
4. Meccanismo d'azione.....	7
5. Fonti.....	8
5.1 Fonti SOP.....	8
5.2 Altre fonti.....	8
6. Cronologia delle modifiche.....	10
7. Registro dei documenti.....	10



DISCONOSCIMENTO

I documenti dell'ISCO3 sono raccomandazioni che possono diventare linee guida e un riferimento per tutti coloro che praticano ozono terapia. Tuttavia, spetta a ogni ozonoterapeuta seguire la sua / il suo giudizio clinico nell'attuazione delle raccomandazioni formulate dall' ISCO3.

Tutte le pubblicazioni tecniche di ISCO3 o sotto il nome di ISCO3, tra cui i codici di condotta, le procedure di sicurezza e ogni altra informazione tecnica contenuta in esse, sono state ottenute da fonti ritenute attendibili e si basano su informazioni tecniche ed esperienze attualmente disponibili da membri dell'ISCO3 e altri alla data della loro emissione.

Mentre ISCO3 e i suoi membri raccomandano il riferimento o l'uso delle loro pubblicazioni, tali riferimenti non risultano vincolanti per gli ozonoterapeuti, che volontariamente decideranno di applicarli o meno, pertanto ISCO3 e i suoi membri, non danno alcuna garanzia di risultati e non si assumono alcuna responsabilità in relazione all'uso di informazioni o suggerimenti contenuti nelle pubblicazioni di ISCO3.

ISCO3 non ha alcun controllo per quanto riguarda le prestazioni, le corrette applicazioni o le interpretazioni errate, di qualsiasi informazione o suggerimento contenuti in pubblicazioni di ISCO3, fatte da qualsiasi persona o ente (compresi i membri dell'ISCO3) e quindi ISCO3 declina espressamente qualsiasi responsabilità.

Le pubblicazioni di ISCO3 sono soggette a revisione periodica e gli utenti sono invitati a richiedere l'ultima edizione.

L'unica versione ufficiale di questo documento è quella pubblicata in inglese.

Titolo: ISCO3/MET/00/22 Ossigeno-ozonizzazione extracorporea del sangue (EBOO)

1.1. Introduzione

Malgrado l'efficienza dei trattamenti con Grande Auto Emo Terapia (MAHT – Mayor Auto Hemo Therapy), questi non sempre forniscono l'effetto terapeutico desiderato, soprattutto nel trattamento delle malattie infettive, per le quali è preferibile sottoporre il più possibile il sangue del paziente al trattamento con ozono. Un metodo alternativo è rappresentato dall'ossigeno-ozonizzazione extracorporea del sangue (EBOO). Questo metodo unisce il processo dell'autotrasfusione sanguigna e la sua ossigeno-ozonizzazione in un circuito esterno. Tale approccio, teoricamente, permette di ozonizzare tutto il volume di sangue circolante in una singola seduta.

L'International Society of Blood Purification riconosce la EBOO come metodo capace di ridurre la carica virale in pazienti con epatite cronica.¹ Un test clinico ha dimostrato che il trattamento con EBOO produce risultati migliori delle prostaciline nel trattamento dell'arteriopatia obliterante periferica.² Alcuni studi mostrano l'efficacia clinica della EBOO su: fascite necrotizzante³, arteriopatia obliterante periferica grave,



International Scientific Committee of Ozone Therapy

Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429
Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035,
Madrid (Spain) info@isco3.org www.isco3.org

SOP: ISCO3/MET/00/22
Version: 1 ITA
Date: 26/11/2016
Page 3 of 10

coronaropatia, embolia colesterinica, dislipidemia severa, deformità di Madelung e sordità improvvisa di origine vascolare.⁴

Sono stati eseguiti diversi interventi cardiaci con bypass cardio-polmonare in cui, durante l'operazione, è stata usata la EBOO.^{5,6} In seguito, questa tecnica è stata rifinita da un gruppo di ricercatori italiani⁷⁻⁹ e malesiani.¹⁰ Scienziati ucraini hanno sviluppato per la EBOO un contattore a film rotante, in vetro e polipropilene.¹¹

1.2. Obiettivi

L'obiettivo di questa procedura standard (SOP) è di descrivere il processo di trattamento extracorporeo del sangue con ossigeno e ozono (EBOO).

1.3. Ambiti

Questa procedura illustra la tecnica di raccolta del sangue, i dosaggi, il volume di gas e la frequenza delle applicazioni con ozono.

1.4. Acronimi, abbreviazioni e definizioni

BV	Volume di sangue trattato con ossigeno-ozono nel contattore (Blood Volume)
CBV	Volume di sangue circolante (Circulating Blood Volume)
EBOO	Ossigeno-ozonizzazione extracorporea del sangue (Extracorporeal Blood Oxigenation and Ozonation)
GED	Strumento di scambio gassoso (o contattore) (Gas-Exchange Device)
MAHT	Grande autoemoterapia (Major Autohemotherapy)
OOM	Miscela di ossigeno-ozono (Ozone Oxygen Mixture)
SOP	Procedura standard (Standard Operation Procedure)
Total dose	Ammontare totale, in microgrammi, di ozono per sessione, calcolato come volume in mL moltiplicato per la concentrazione in µg/mL

2. Responsabilità

Medici

Compilare la cartella clinica (ISCO3/REC/00/02).

Valutare le indicazioni e le controindicazioni

Richiedere il consenso informato (ISCO3/QAU/00/21) e quello riguardante la privacy

Impiego e monitoraggio delle terapie

Prescrivere indagini per stabilire l'efficacia del trattamento (es. esami microbiologici o immunologici)

Riportare qualunque complicazione a lungo termine (ISCO3/REC/00/03)

Follow-up del paziente

Infermieri

Accoglienza



Preparazione della procedura clinica
Supervisione del paziente e controllo dei segni vitali
Individuare anomalie da eventuali reazioni avverse e allertare i medici
Notificare le possibili complicazioni

La procedura EBOO deve essere eseguita da un medico specializzato in ozonoterapia e addestrato alla procedura EBOO. Il protocollo della EBOO prevede anche la presenza di un assistente o infermiere specificamente addestrato, specialmente durante le fasi iniziali e finali della procedura.

Detta procedura è attuabile esclusivamente in centri autorizzati a eseguire procedure di emofiltrazione o dialisi.

3. Procedura

3.1 Indicazioni

- ✓ Arteriopatia obliterante periferica grave
- ✓ Ischemia cardiaca
- ✓ Dislipidemia grave
- ✓ Fascite necrotizzante³
- ✓ Infezioni batteriche gravi resistenti agli antibiotici
- ✓ Ictus ischemico
- ✓ Insufficienza cardiaca cronica
- ✓ Epatiti virali di tipo A, B e C
- ✓ Immunodeficienza acquisita
- ✓ Processi infiammatori cronici
- ✓ Pre-trattamento in pazienti destinati a terapia antivirale

3.2 Controindicazioni

Controindicazioni assolute: Favismo: carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo, anemia emolitica acuta).

In gravidanza, soltanto per malattie gravi per la madre, laddove altri approcci abbiano fallito o non siano disponibili.

Controindicazioni relative / casi particolari:

- ✓ Diabete scompensato
- ✓ Infarto miocardico acuto recente
- ✓ Ipertiroidismo tossico non compensato - Basedow Graves status
- ✓ Trombocitopenia al di sotto di 50.000 e seri disordini della coagulazione
- ✓ Grave instabilità cardiovascolare
- ✓ Intossicazione alcolica acuta
- ✓ Emorragia massiva e acuta
- ✓ Durante stati convulsivi



- ✓ Emocromatosi
- ✓ Pazienti in trattamento con rame o ferro.

3.3. Intervalli di dose consigliati

Per ogni procedura con EBOO si consiglia di trattare dai 2.5 L ai 7.5 L di sangue, che corrispondono a 0.5 - 1.5 CBV. BV dipende dalle condizioni del paziente, dall'equilibrio tra la velocità ottimale di flusso sanguigno in uscita/entrata per il paziente e dalla durata totale della procedura.

L'esperienza ha dimostrato che la durata dell'intera procedura, inclusa la fase di preparazione, non dovrebbe eccedere le 2 h. Quando la velocità di flusso sanguigno raggiunge i 20 mL/min – 50 mL/min (velocità ottimale 30-35 mL/min), attraverso il contattore della EBOO passano da 1.2 a 3.0 L (alla velocità ottimale 1.8 L – 2.1 L) di sangue.

Il contattore (patentato e descritto alla nota 10), consiste in un recipiente di vetro che ruota a bassa velocità (la velocità di rotazione può variare dai 5 ai 35 giri/min, dipendentemente dal grado di sostituzione del sangue nel contattore). La miscela gassosa di ossigeno-ozono entra nel contattore alla velocità costante di 300 mL/min con una concentrazione di ozono impostata tra 0.1 µgN/mL e 0.4 µgN/mL. A un flusso di 300 mL/min per 1 h passano per il contattore 18 L di miscela ossigeno-ozono. Se la concentrazione di ozono è di (0.1 - 0.4) µgN/mL, l'ammontare totale di ozono sarà di (1.8 - 7.2) mg. Se si prevede di trattare grandi volumi di sangue, ad esempio per procedure che durano più di 1 h, si adopererà una concentrazione di ozono di (0.1 – 0.3) µgN/mL, e la dose di ozono per 2 h sarà (3.6 - 10.8) mg. La durata del trattamento per più di due ore non è consigliata, specialmente se la concentrazione di ozono selezionata è superiore a 0.3 µgN/mL. Il sangue viene a contatto con le pareti del contattore nel punto in cui quest'ultimo è esposto alla saturazione di ossigeno e ozono. Sulle pareti si crea un sottile strato di film, dove la saturazione ha luogo. Alla velocità massima di rotazione, l'area di saturazione del sangue raggiunge una superficie di 2.5 m² / min.

È sconsigliato trattare più di 1.5 CBV a settimana. Si consiglia di effettuare la EBOO da 1 volta a settimana a 1 volta al mese, a seconda del ciclo terapeutico prescritto. Ogni ciclo dura solitamente un massimo di 4 trattamenti (con 1 trattamento a settimana). La frequenza ottimale delle sedute è di circa 2 volte l'anno.

Durante la procedura di EBOO, il volume di sangue esterno (extracorporeo) non dovrebbe eccedere i 200 mL, per prevenire ogni rischio d'instabilità emodinamica, ed è opportuno mantenere una temperatura del sangue extracorporeo di 37° C, per evitare l'ipotermia nel paziente.

3.4 Valutazione clinica

Una valutazione clinica e/o di laboratorio è necessaria per stabilire una diagnosi accurata e permette un confronto tra lo stato del paziente prima, durante e dopo l'ozonoterapia. L'attenzione dovrebbe anche essere rivolta ai dati soggettivi forniti dal paziente (es. “mi sento più energico e meno stanco”).



3.5 Operazioni preliminari

Il paziente deve essere pienamente informato del metodo in sé, di tutti i passaggi della procedura, degli effetti desiderati e dei possibili effetti collaterali indesiderati. Inoltre, prima della procedura di EBOO, il paziente (o un suo rappresentante legale) dovrebbe leggere, capire e firmare un modulo di consenso scritto.

La durata della procedura è di almeno 1 h, quindi il paziente dovrebbe giacere su un divano o su un lettino, badando che si abbia libero accesso a entrambi i lati del letto. La fase preparatoria di questa procedura non differisce dalle altre procedure standard di emofiltrazione.

Requisiti: cateteri intravenosi periferici, misura 20G (1 mm di diametro) oppure 22G (0.8 mm di diametro). Soluzione eparinica (5000 IU in 1 mL).

3.6 Strumentazione

L'obiettivo primario della procedura di EBOO è quello di esporre una grande quantità di sangue al trattamento con ozono. La principale difficoltà nel far ciò è la necessità di adoperare contattori eterofasici di flusso altamente efficienti (interfaccia gas-liquido), capaci di operare efficientemente e in sicurezza con un gas così reattivo come l'ozono.

Tutti i componenti del contactore dovrebbero essere materiali resistenti all'ozono, per esempio vetro o polipropilene. Non bisogna adoperare dializzatori costruiti per l'emodialisi, poiché realizzati con polisulfone, acrilonitrile, metilmetacrilato, polisintani e/o altre plastiche sensibili all'ozono. L'ozono cambia significativamente le proprietà di scambio gassoso di questi filtri. Esporre questi filtri all'ozono, può portare a contaminazione del sangue da parte di prodotti di degradazione.⁶⁻⁹

Attualmente, ci sono due tipi di contattori che soddisfano i requisiti di un'ossigeno-ozonizzazione sicura per grandi volumi di sangue nel circuito esterno:

- 1 – uno speciale contactore in polipropilene sviluppato in Italia.⁸
- 2 – un contactore a film rotante, sviluppato in Ucraina, composto di vetro e polipropilene.^{11,12}

Il contactore descritto alla nota 6, contiene le fibre di polipropilene, vuoto all'interno e rivestito all'esterno di fosforilcolina. Il sangue viene a contatto con l'esterno delle fibre. La miscela di ossigeno-ozono passa all'interno delle fibre e si muove in direzione opposta. È composta per il 99% di ossigeno e per l'1% di ozono. Attraverso la parete delle fibre, spesso 50 micron, il gas entra in contatto col sangue. La superficie di contatto si stima essere di 0.22 m².

3.7. Procedura principale

I cateteri venosi periferici vengono introdotti nella vena cubitale e viene applicato un bendaggio stretto. Si lava con soluzione eparinica; 0.5 mL di eparina, 5000 IU in 1 mL (5 000 IU in totale). Il contactore e le



International Scientific Committee of Ozone Therapy

Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429
Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035,
Madrid (Spain) info@isco3.org www.isco3.org

SOP: ISCO3/MET/00/22

Version: 1 ITA

Date: 26/11/2016

Page 7 of 10

linee per il sangue vengono riempite con soluzione salina ed eparina, 2500 IU / 100 mL (circa 100-200 mL di soluzione, cioè aggiungendo 2 500 IU - 5 000 IU e comunque per un massimo di 10 000 IU).

Una volta posizionati i cateteri, possiamo iniziare ad aspirare e portare il sangue nel contattore. Dopo la saturazione con ossigeno-ozono, il sangue ritorna al corpo attraverso un'altra vena. Il medico dovrebbe osservare la procedura per tutta la sua durata. Poiché il tempo di dimezzamento dell'eparina (cioè il tempo in cui si inattiva al 50%) è di 30 minuti, dopo un'ora solo il 25% dell'eparina sarà attiva. Se si desidera continuare con la procedura o si notano segni di trombosi nel contattore (ad esempio intasamento del filtro nella linea di ritorno del sangue), sarà necessario introdurre ulteriori 2 000-3 000 IU di eparina.

Nel caso in cui, al termine della procedura, il livello di eparina attiva nel sangue sia superiore a 5 000 IU, questa deve essere inattivata. Si calcoli l'ammontare di eparina residua e si inietti protamina solfato soluzione all'1% per un totale di 1,5 mg (0,15 mL di soluzione all'1%) per 100 IU di eparina, ma non più di 5 mL di soluzione all'1% alla volta. La protamina va iniettata lentamente. Iniettare più protamina del necessario causerà una diminuzione della coagulazione, quindi si presti attenzione nel calcolare i dosaggi. Nei casi in cui l'eparina attiva è inferiore a 2 000 IU, è preferibile non usare la protamina.

3.8 Raccomandazioni

Evitare:

- ✓ Iniezioni e trasfusioni intravenose a pressione (che potrebbero causare emboli gassosi).

3.9. Follow-up del paziente

I pazienti possono essere seguiti e rivalutati di tanto in tanto, dal punto di vista clinico/soggettivo e/o con esami di laboratorio e/o immagini.

3.10 Contingenze; azioni correttive

Alcuni pazienti sono molto sensibili al dolore causato dall'infissione dell'ago. Potrebbero avvertire vertigini, sudare profusamente o anche svenire. È molto utile servirsi di un lettino elettrico che permetta la posizione di Trendelenburg. Si dovrebbe poter disporre di flaconi d'emergenza di soluzione salina, soluzione glucosata e vitamina C iniettabile. In casi estremi, può rendersi necessaria una maschera per l'ossigeno. Il paziente non dovrebbe digiunare a lungo prima della EBOO, ma nemmeno presentarsi immediatamente dopo aver consumato un pasto ricco e abbondante. L'aver ingerito sostanze alcoliche dovrebbe scoraggiare dal sottoporsi alla EBOO per le successive 24h.

Nell'eventualità di altri effetti collaterali, seguire le istruzioni fornite in ISCO3/CLI/00/01 "First Aids in ozone therapy (Inhalatory exposition and accidental over dose)" e riportare gli effetti collaterali usando ISCO3/REC/00/03 "The ISCO3 Safety Information and Adverse Event Reporting Program Form".

4. Meccanismo d'azione

I benefici terapeutici della EBOO si manifestano principalmente nelle seguenti aree:^{3,4,13,14} (sarebbe opportuno eseguire un trial clinico).



- a) Arti ischemici critici inoperabili (stadio III e IV di Leriche-Fontaine) quando l'amputazione rimane l'unica opzione. Le terapie mediche (infusione di iloprost, pentossifillina, stimolazione elettrica spinale, anticoagulanti, antiaggreganti, farmaci per l'aterosclerosi, ecc.) aiutano ma raramente hanno successo.³
 - b) Miocardiopatia ischemica all'ultimo stadio già operata senza successo;
 - c) Ischemia cerebrale acuta, da trattarsi con EBOO prima possibile per riossigenare l'ipoischemia (penombra) e le aree infartuate, limitando così la morte neuronale e favorendo una ripresa più rapida.
 - d) Epatiti croniche da HCV in pazienti resistenti o intolleranti ai trattamenti antivirali o che si rifiutano di eseguire le terapie ortodosse.
 - e) L'insufficienza renale cronica, che è sempre accompagnata da immunosoppressione e stress ossidativo cronico, aumenta continuamente il disordine metabolico. In tal caso si potrebbe posizionare l'ossigenatore parallelo al filtro della dialisi e usarlo a seguito della seduta di dialisi dopo un'infusione in bolo di antiossidanti per ricostituire una capacità antiossidante sufficiente, ridottasi durante la dialisi.
- In altre malattie, quali:
- f) Cancro metastatico chemioresistente e lipodistrofia grave primaria o secondaria (a trattamenti per HIV con inibitori delle proteasi), l'utilità della EBOO rimane da considerarsi a fronte della validità e dei costi-benefici di questo approccio.

5. Fonti

5.1 Fonti SOP

ISCO3/QUA/00/21. Informed Consent Form in Ozone Therapy.

ISCO3/DEV/00/01 Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator.

ISCO3/CLI/00/01. Fist Aids in ozone therapy (Inhalatory exposition and accidental over dose)

ISCO3/REC/00/03 The ISCO3 Safety Information and Adverse Event Reporting Program Form.

ISCO3/QUA/01/03. Madrid Declaration on Ozone Therapy 2015-2020 Eng. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabah F, Alvarado-Guérrez F, Bazzano-Mastrelli N, Bitkina O, Borroto-Rodríguez V, Cakir R, Clavo B, González-Sánchez E, Grechkanov G, Najm Dawood A H, Izzo A, Konrad H, Masini M, Peretiagyn S, Pereyra, V R, Ruiz Reyes D, Shallenberger F, Vongay V, Xirezhati A, Quintero-Marino, R. **Madrid Declaration on Ozone Therapy**. 2th ed. Madrid: ISCO3; ISBN 978-84-606-8312-4; 2015. 50 p.

5.2 Altre fonti

1. Karger. Annual Meeting of the International Society of Blood Purification. Blood Purification. 2001;19:73-106.
2. Di Paolo N, Bocci V, Salvo DP, et al. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO): a controlled trial in patients with peripheral artery disease. Int J Artif Organs. 2005 Oct;28(10):1039-50.
3. Di Paolo N, Bocci V, Cappelletti F, Petrini G, Gaggiotti E. Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO). Int J Artif Organs. 2002 Dec;25(12):1194-8.
4. Di Paolo N, Gaggiotti E, Galli F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. Redox Rep. 2005;10(3):121-30.
5. Перетягин СП. Техника озонотерапии. Метод. рекомендации № 91/72. Повторное издание / СП Перетягин, ГА Бояринов, ДМ Зеленев, и др - Н Новгород. 1991:30 с.
6. Бояринов ГА, Соколов ВВ. Озонированное искусственное кровообращение (экспериментальное обоснование и результаты клинического применения). . Н Новгород. 1999:318 с.



International Scientific Committee of
Ozone Therapy

Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429
Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035,
Madrid (Spain) info@isco3.org www.isco3.org

SOP: ISCO3/MET/00/22
Version: 1 ITA
Date: 26/11/2016
Page 9 of 10

7. Bocci V, Di Paolo N, Borrelli E, Larini A, Cappelletti F. Ozonation of blood during extracorporeal circulation. II. Comparative analysis of several oxygenator-ozonators and selection of one type. *Int J Artif Organs*. 2001 Dec;24(12):890-7.
8. Bocci V, Zanardi I, Travagli V, Di Paolo N. Oxygenation-ozonation of blood during extracorporeal circulation: in vitro efficiency of a new gas exchange device. *Artif Organs*. 2007 Sep;31(9):743-8.
9. Travagli V, Zanardi I, Gabbrielli A, Paccagnini E, Bocci V. Are dialysis devices usable as ozone gas exchangers? *Artif Organs*. 2010 Feb;34(2):170-5.
10. Пат.; PI 20030583, assignee. An Apparatus For Using Ozone in the treatment of coronary artery disease. Malaysia. 2003.
11. Пат.; Установка для лікування вірусних гепатитів з використанням медичного озону (Варіанти) / Назаров Е.И., Глухенькая Т.А.; заявители и патентообладатели. 2012.
12. Шмакова П, Назаров ЄІ, Бархоткіна ТМ. Методики застосування озону в медицині. Одеський національний медичний університет МОЗ України. 2014;Київ:11-2.
13. Bocci V, Paolo ND. Oxygenation-Ozonization of Blood During Extracorporeal Circulation (EBOO). Part III: A New Medical Approach. *Ozone: Science & Engineering*. 2004;26(2):195.
14. Di Paolo N, Bocci V, Garosi G, et al. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO) in man. preliminary report. *Int J Artif Organs*. 2000 Feb;23(2):131-41.



**International Scientific Committee of
Ozone Therapy**

Tel/Fax (+34) 913515175. Cell Phone (+34) 669685429
Avenida Juan Andrés 60. Local 1 – Bajo Izquierdo 28035,
Madrid (Spain) info@isco3.org www.isco3.org

SOP: ISCO3/MET/00/22
Version: 1 ITA
Date: 26/11/2016
Page 10 of 10

6. Cronologia delle modifiche

Numero SOP	Data Effettiva	Modifiche significative	Precedente numero SOP
ISCO3/MET/00/23	22/03/2016	Bozza.	Prima versione
	15/07/2016	La bozza 1 è stata modificata secondo i suggerimenti (principalmente tipografici). I punti critici evidenziati in rosso rimangono poco chiari. Documento inviato al forum di discussione, ci si aspetta venga approvato a Settembre 2016	Bozza 2
	03/10/2016	La bozza 2 è stata modificata secondo i suggerimenti. I punti critici circa i dosaggi e l'uso degli anticoagulanti, evidenziati in rosso, restano poco chiari. Documento inviato al forum di discussione, ci si aspetta venga approvato a Ottobre 2016.	Bozza 3

7. Registro dei documenti

	Nome	Titolo	Firma	Data
Autore	Eugene Nazarov, D.Sci SPE "Ekonika" Odessa, Ukraine einazarov@hotmail.com	Esperto ISCO3	Bozza	22/03/2016
	Veronika Vongai, Ph.D. SPE "Ekonika" Odessa, Ukraine veronikavongai@mail.ru	Membro ISCO3	Bozza	22/03/2016
Revisore				
Autorizzato / Approvato da	ISCO3 Board and members 2015-2020	Tutti i membri		30/11/2016