

Kliniczne zastosowanie osocza bogatopłytkowego

Clinical applications of platelet-rich plasma

Aleksandra Gołos, Jacek Trelński

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Osocze bogatopłytkowe (PRP) to autologiczny preparat krwiopochodny zawierający zwiększoną liczbę płytek krwi w niewielkiej objętości osocza. Istotą działania PRP jest uwalnianie z ziarnistości α płytek czynników wzrostowych, które wspomagają regenerację uszkodzonych tkanek. Osocze bogatopłytkowe jest stosunkowo szeroko stosowane w chirurgii twarzowo-szczękowej, ortopedii, a ostatnio także w medycynie sportowej i estetycznej. W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy na temat PRP.

Słowa kluczowe: osocze bogatopłytkowe, metody produkcji, sposób działania, klasyfikacja, zastosowania kliniczne

Hematologia 2014; 5, 3: 252–259

Abstract

Platelet-rich plasma (PRP) is defined as a portion of the blood fraction having a concentrate of platelets in a small volume of plasma. Growth factors which are being released from platelets α -granules enhance the regeneration of injured tissue. PRP has been widely used in stomatology, orthopedics and recently in sport medicine and plastic surgery. The objective of this article is to present current knowledge about PRP.

Key words: platelet-rich plasma, production process, principles of action, classification, clinical applications

Hematologia 2014; 5, 3: 252–259

Wprowadzenie

Osocze bogatopłytkowe (PRP, *platelet rich plasma*) jest autologicznym preparatem krwiopochodnym zawierającym skoncentrowane płytki krwi (PLT, *platelets*), które są zawieszone w niewielkiej objętości osocza [1]. Otrzymuje się je z krwi obwodowej pobranej od pacjenta, poprzez jej wirowanie, co powoduje rozdzielenie poszczególnych elementów morfotycznych zależnie od ich ciężaru i skutkuje zagęszczeniem PLT. Osocze bogatopłytkowe cechuje znacznie zwiększone stężenie tak zwanych płytkopochodnych czynników

wzrostu, białek wydzielanych z ziarnistości α PLT w czasie ich aktywacji. Czynniki te pełnią kluczową rolę we wspomaganiu procesów regeneracyjnych tkanek, co jest istotą działania PRP. Jest ono zatem produktem inżynierii tkankowej spełniającym kryteria koncepcji ortobiologii — „modnej” obecnie dziedziny medycyny skupiającej się na wykorzystywaniu i wzmacnianiu naturalnych zdolności regeneracyjnych organizmu do leczenia różnych schorzeń. Metodę tę stosuje się od kilkunastu lat w chirurgii twarzowo-szczękowej i kardiochirurgii, a od niedawna także w innych dziedzinach medycyny, między innymi w ortopedii, dermatologii,

medycynie sportowej czy medycynie estetycznej [2]. W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie terapią za pomocą PRP, głównie za sprawą licznych doniesień w mediach o zastosowaniu tej metody przez znanych sportowców i celebrytów oraz intensywnie prowadzonej kampanii promocyjnej na rynku usług medycznych.

Największym ograniczeniem terapii z użyciem PRP jest brak wystandaryzowanych metod produkcji i wytycznych dotyczących sposobu podawania oraz następowej rehabilitacji, co niesie ze sobą duże ryzyko nadużyć. Inny mankament to niewielka liczba badań randomizowanych dobrej jakości służących ocenie skuteczności PRP.

Celem pracy jest przedstawienie obecnej wiedzy na temat klinicznych aspektów zastosowania PRP.

Sposób działania, metody produkcji i klasyfikacja

Osocze bogatopłytkowe, zależnie od metody produkcji, zawiera 2–9 razy więcej PLT w jednostce objętości niż normalna krew (ok. 1000 G/l v. 150–400 G/l) [3]. Jak wskazują dane z piśmiennictwa, mniejsze stężenia PLT ($< 2 \times$ wyjściowa liczba PLT) nie przyczyniają się do szybszego gojenia się ran [3]. Podobnie nie wykazano dal-

szej poprawy wyników leczenia po zastosowaniu preparatów PRP ze znacznie zwiększonym stężeniem PLT [4].

Koncentracja PLT niesie ze sobą znacznie zwiększoną zawartość czynników wzrostu (GF, *growth factors*) biorących udział w procesach regeneracyjnych tkanek. Białka te magazynowane w ziarnistościach α PLT w formie nieaktywnej są wydzielane, a następnie zmieniane w formy bioaktywne w momencie aktywacji PLT. Zdecydowana większość GF ($> 95\%$) ulega sekrecji już w czasie pierwszej godziny po aktywacji PLT [5]. Do najistotniejszych czynników wzrostu zawartych w PRP zalicza się: transformujący czynnik wzrostu β_1 (TGF- β_1 , *transforming growth factor β_1*), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular-endothelial growth factor*), nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) i czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) [6]. Zestawienie ich najważniejszych funkcji wpływających na proces gojenia uszkodzonej tkanki przedstawiono w tabeli 1 [7]. W uproszczeniu TGF- β_1 i PDGF stymulują proliferację komórek mezenchymalnych i produkcję macierzy pozakomórkowej, stabilizując w ten sposób uszkodzoną

Tabela 1. Czynniki wzrostu w osoczu bogatopłytkowym i ich funkcje (źródło [7])

Table 1. Growth factor in platelet-rich plasma and their cellular functions (source [7])

Czynnik wzrostu	Funkcje
Transformujący czynnik wzrostu- β_1 (TGF- β_1 , <i>transforming growth factor β_1</i>)	Promuje tworzenie macierzy pozakomórkowej Reguluje metabolizm osteoblastów
Czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, <i>fibroblast growth factor</i>)	Promuje wzrost i różnicowanie chondrocytów i osteoblastów
Płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, <i>platelet-derived growth factor</i>)	Stymuluje replikację komórek mezenchymalnych i osteoblastów Czynnik chemotaktyczny dla fibroblastów Promuje syntezę kolagenu Czynnik proangiogeny
Nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF, <i>epidermal growth factor</i>)	Czynnik chemotaktyczny dla komórek śródbłonka Reguluje aktywność kolagenozy Promuje różnicowanie i replikację komórek nabłonkowych
Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, <i>vascular-endothelial growth factor</i>)	Czynnik proangiogeny
Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, <i>insulin-like growth factor 1</i>)	Czynnik chemotaktyczny dla fibroblastów Promuje różnicowanie i replikację osteoblastów
Czynnik płytkowy 4 (PF-4, <i>platelet factor 4</i>)	Czynnik chemotaktyczny dla fibroblastów
Ludzki płytkopochodny czynnik wzrostu śródbłonka (PDGF, <i>human platelet-derived endothelial growth factor</i>)	Promuje replikację keratynocytów i fibroblastów
Czynnik wzrostu hepatocytów (HGF, <i>hepatocyte growth factor</i>)	Czynnik proangiogeny Czynnik mitogeny dla komórek śródbłonka

Tabela 2. Rodzaje osocza bogatopłytkowego (PRP) (źródło [12])

Table 2. Different types of platelet-rich plasma (PRP) (source [12])

	LR-PRP	LP-PRP
Sposób produkcji	Z kożuszka leukocyтарно-пłytkowego	Z osocza
Leukocyty	Obecne	Minimalna liczba
Liczba płytek krwi (wielokrotność wyjściowej liczby)	5–9	1,5–3

LR-PRP (*leukocyte-rich platelet-rich plasma*) — osocze bogatopłytkowe z dużą zawartością leukocytów; LP-PRP (*leukocyte-poor platelet-rich plasma*) — osocze bogatopłytkowe z minimalną zawartością leukocytów

tkankę w początkowych stadiach regeneracji [8]. Zarówno VEGF, jaki i FGF stymuluje angiogenezę, IGF-1 zaś w dużym stężeniu znacznie przyspiesza gojenie w ścięgnach [9]. Z kolei tworzenie nowych naczyń sprzyja pojawieniu się makrofagów, które — uwalniając własne cytokiny i czynniki wzrostowe — stymulują dalszą regenerację.

Pierwszym etapem w produkcji PRP jest pobranie krwi od pacjenta. Następnie wprowadza się ją (po zmieszaniu z antykoagulantem — cytrynianem sodu) do komercyjnie dostępnych probówek, z których po odwirowaniu ekstrahuje się warstwę PLT z niewielką ilością osocza [4]. Tak przygotowany produkt można podawać pacjentowi. Cały proces przygotowania PRP trwa około 20 minut. Obecnie na rynku jest dostępnych kilka gotowych systemów do produkcji PRP, na przykład Biomet GPS III. Różnice między nimi obejmują praktycznie wszystkie etapy produkcji PRP — od objętości krwi pobranej od pacjenta (9–120 ml), liczby odwirowań próbki krwi (1–2), przez stopień koncentracji PLT, do objętości uzyskanego produktu (3–32 ml), [9]. W wielu przypadkach w czasie aplikacji PRP w docelowe miejsce wstrzykuje się jednocześnie trombinę lub chlorek wapnia. Jak wykazali Harrison i wsp. [10], sposób aktywacji PLT determinuje dynamikę wydzielania zawartych w nich czynników wzrostowych. Aktywacja PLT trombiną czy chlorkiem wapnia powoduje ich natychmiastowe uwolnienie, natomiast aktywacja „naturalna”, zachodząca pod wpływem kontaktu docelowej tkanki z kolagenem, sprzyja stopniowemu uwalnianiu GF i dłuższej ekspozycji na ich stałe stężenie [10].

Według klasyfikacji zaproponowanej w 2014 roku przez Ehrenfesta i wsp. [11] obecnie wyróżnia się dwa rodzaje PRP — z dużą zawartością leukocytów (LR-PRP, *leukocyte-rich platelet plasma*) i z minimalną zawartością leukocytów (LP-PRP, *leukocyte-poor platelet plasma*); LR-PRP uzyskuje się z tak zwanego kożuszka leukocyтарно-пłytkowego poprzez szybsze prędkości odwirowania lub 2-krotne odwirowanie próbki krwi, natomiast preparaty LP-PRP wymagają mniejszych prędkości

i jednokrotnego odwirowania [12]. Różnice między nimi przedstawiono w tabeli 2 [12]. Dotychczas brakuje jednoznacznych danych na temat roli leukocytów w procesie gojenia ran i regeneracji tkanek. Cieślik-Bielecka i wsp. [13] wykazali, że zastosowanie LR-PRP przyspiesza gojenie zakażonej rany tkanek miękkich. Wskazuje na to także wykrycie w PLT peptydów o działaniu przeciwbakteryjnym, takich jak na przykład RANTES [14]. Część autorów uważa jednak, że leukocyty, poprzez uwalnianie cytokin prozapalnych, mogą negatywnie wpływać na proces regeneracji uszkodzonej tkanki [15]. Należy podkreślić, że poza preparatami PRP z krwi obwodowej uzyskuje się także preparaty płytkowe bogate w fibrynę (PRF, *platelet-rich fibrin*) [11]. Produkują je z osocza ubogopłytkowego, a znajdują zastosowanie między innymi w chirurgii twarzowo-szczękowej oraz w leczeniu trudno gojących się owrzodzeń skóry [16–18]. Ze względu na to, że występują jedynie w formie żelu, nie można ich wstrzyknąć do ścięgna czy stawu, jak ma to miejsce w medycynie sportowej w przypadku osocza bogatopłytkowego.

Zastosowanie PRP w różnych dziedzinach medycyny

Po raz pierwszy PRP zastosowali w 1987 roku Ferrari i wsp. [19] podczas operacji kardiologicznej. Użycie autologicznych koncentratów płytkowych i krwinek czerwonych znacznie zmniejszyło zapotrzebowanie na transfuzję krwi podczas zabiegu i w konsekwencji również koszty procedur [19]. W kolejnych latach badano między innymi wpływ PRP na szybkość gojenia się, a także występowanie infekcji mostka po operacjach pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass surgery*), co stanowi istotny problem kliniczny. Jak wykazali Serraino i wsp. [20] u chorych poddanych CABG, u których zastosowano PRP, obserwowano znacznie mniej głębokich i powierzchownych zakażeń mostka niż w grupie kontrolnej.

Dziedziną, w której PRP stosuje się na stosunkowo szeroką skalę jest chirurgia twarzowo-szczękowo. Najwięcej prób klinicznych dotyczyło niewielkich grup pacjentów, którym po rekonstrukcji kości szczęki lub zatok przynosowych autologicznym przeszczepem kości podawano PRP w celu uzyskania szybszego wszczepu [21]. W dotychczas przeprowadzonych randomizowanych badaniach klinicznych (także z udziałem niewielkiej liczby pacjentów) nie wykazano jednak przewagi użycia PRP w procesie gojenia po wszczepianiu implantów kości w porównaniu z grupą, która nie otrzymała PRP [22]. Podobnie w badaniu przeprowadzonym przez Raghoebar i wsp. [23] u pacjentów poddanych autologicznemu przeszczepieniu kości w celu plastyki ściany zatoki szczękowej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w procesie leczenia ani w czasie uzyskania wszczepu po zastosowaniu PRP. Istnieją jednak dane potwierdzające skuteczność PRP w leczeniu ubytków kostnych. Simonpieri i wsp. [17] porównali densytometrycznie gęstość przeszczepu kostnego po 3 i 6 miesiącach od rekonstrukcji kości zatoki szczękowej. W grupie, która otrzymała dodatkowo PRP, stwierdzono większą w porównaniu z grupą kontrolną gęstość kości po pół roku od zabiegu. Korzystne wyniki stosowania PRP w stomatologii opisano również w odniesieniu do zabiegów ekstrakcji zębów. W badaniu przeprowadzonym przez Alissa i wsp. [24] wykazano, że PRP zmniejsza obrzęk i dolegliwości bólowe w miejscu po ekstrakcji, powodując szybsze gojenie rany. Podobne wyniki uzyskano po zabiegach wszczepiania implantów kostnych oraz po operacyjnym leczeniu defektów przyzębia. Osocze bogatopłytkowe powodowało lepszą adhezję przeszczepionych tkanek i zapewniało bardziej skuteczną hemostazę niż w grupie leczonej standardowymi metodami [16].

Korzystne efekty działania PRP stwierdzono także w chirurgii plastycznej w leczeniu przewlekłych ran (m.in. stopy cukrzycowej). W większości przypadków cykliczne podawanie PRP (co ok. 2 tygodnie) doprowadziło do szybszej epitelializacji i zamknięcia rany w porównaniu z klasycznym leczeniem chirurgicznym [25]. W połączeniu z przeszczepieniem tkanki tłuszczowej PRP stosowano również w chirurgii rekonstrukcyjnej twarzy. Po trwającej rok obserwacji uzyskano lepszą korekcję konturu twarzy niż w grupie kontrolnej [26].

Z kolei Fanning i wsp. [27] opisali przeciwbólowy efekt działania PRP w prospektywnym badaniu służącym ocenie subiektywnego odczucia bólu i ilości stosowanych leków przeciwbólowych u 55 pacjentek poddanych dużym zabiegom gine-

kologicznym. Osocze bogatopłytkowe podawano w miejsce zabiegu po uzyskaniu hemostazy. Ból pooperacyjny w grupie otrzymującej PRP trwał krócej i miał mniejsze nasilenie. Zastosowano również mniej opioidowych leków przeciwbólowych [27].

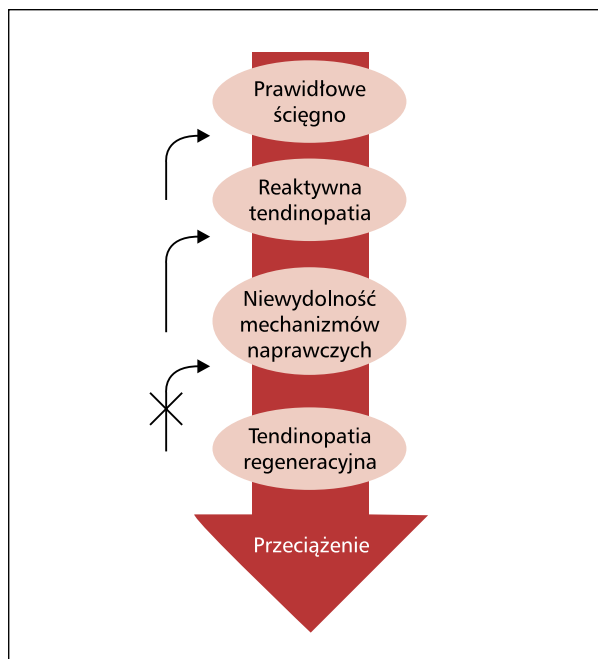
Pojedyncze próby stosowania PRP podejmowano także w operacjach bariatrycznych [28]. W fazie prób na zwierzętach są badania nad wpływem PRP na regenerację nerwów obwodowych [29].

Osocze bogatopłytkowe w ortopedii i medycynie sportowej

Osocze bogatopłytkowe w leczeniu chorych na tendinopatię

Najwięcej prób zastosowania PRP w ortopedii dotyczyło przewlekłych zwyrodnieniowych uszkodzeń ścięgien i stawów. Zgodnie ze współczesnym modelem patogenetycznym zmiany zwyrodnieniowe ścięgien to stan zejściowy w ciągu reaktywnych zmian zachodzących w tkankach pod wpływem mikrourazów i nadmiernego przeciążenia — tak zwane *tendinopathy continuum* [30]. Zmianom tym rzadko towarzyszą reakcje zapalne, które uważano za przyczynę choroby w ujęciu historycznym. W stanach fizjologii ścięgno ulega ciągłemu remodelingowi w wyniku działania mikrourazów. Przy nadmiernym i/lub ciągłym przeciążeniu dochodzi do uszkodzenia struktury włókien kolagenowych i nieprawidłowego ukrwienia okolicy przyczepu. Pośrednim stanem jest tak zwana reaktywna tendinopatia, której wyrazem histologicznym jest niezapalna proliferacja macierzy międzykomórkowej. Wyeliminowanie przeciążenia na tym etapie uszkodzenia ścięgna prowadzi do jego regeneracji. Natomiast w przypadku dalszej ekspozycji na mikrourazy dochodzi do niewydolności mechanizmów naprawczych, czego końcowym efektem jest nieodwracalna tendinopatia degeneracyjna [30]. Opisane zmiany schematycznie przedstawiono na rycinie 1 [30]. Zachowawcze metody leczenia obejmują odciążenie, ćwiczenia ekscentryczne, terapię radialnymi falami uderzeniowymi (ESWT, *extracorporeal shock wave therapy*). Ze względu na opisaną wyżej patogenezę uszkodzenia ścięgien zachowawcze metody leczenia są jednak mało skuteczne.

Do zabiegowych metod leczenia tendinopatii należą nakłuwanie ścięgna i — budzące duże nadzieje w związku z potencjałem odwrócenia zmian degeneracyjnych — podawanie PRP. Dotychczas przeprowadzono 4 randomizowane badania kliniczne z użyciem PRP w przewlekłym leczeniu



Rycina 1. Patogeneza tendinopatii regeneracyjnej
Figure 1. Pathogenesis of the tendinopathy regenerative

tendinopatii. W pierwszym, przeprowadzonym przez de Vos i wsp. [31], porównywano efekty wstrzyknięcia do ścięgna Achillesa PRP lub soli fizjologicznej u 54 pacjentów z zaawansowaną tendinopatią. Celem pierwszorzędowym badania była ocena czynnościowa i bólu w skali VISA-A (*Victorian Institute of Sport Assessment — Achilles questionnaire*). Obie grupy uzyskały klinicznie znaczącą poprawę (> 12 pkt. w skali 1–100). Nie obserwowano jednak różnic statystycznie między poszczególnymi grupami (21,7 w grupie leczenia za pomocą PRP *v.* 20,5 w grupie leczenia za pomocą 0,9-proc. NaCl) [31]. Część komentatorów uważa jednak, że wyniki te należy oceniać ostrożnie, głównie ze względu na różnice dotyczące protokołów rehabilitacji w obu grupach. W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez Peerbooms i wsp. [32] w 2010 roku wzięło udział 100 pacjentów z tendinopatią nadkłykcia bocznego kości ramiennej (tzw. łokieć tenisisty). Miejscowe wstrzyknięcie LR-PRP otrzymało 51 pacjentów, natomiast 49 — iniekcje z glikokortykosteroidów. Ocena przeprowadzona za pomocą skali DASH (*Disabilities of the Shoulder, Arm, Hand Score*). Uzyskane wyniki są istotne z punktu widzenia przebiegu klinicznego — po 4 i 8 tygodniach w grupie, która otrzymała kortykosteroidy, obserwowano mniejszy ból i lepszą

funkcję stawu niż w grupie, w której podawano PRP. Po 12 tygodniach obie grupy osiągnęły ten sam poziom poprawy czynnościowej i klinicznej. W dalszej obserwacji tylko chorzy leczeni PRP osiągnęli ciągłą poprawę, podczas gdy w grupie leczonej kortykosteroidami obserwowano nasilenie dolegliwości. W punkcie końcowym badania, po roku obserwacji, różnica redukcji w skali DASH wynosiła 73% w porównaniu z 49% na korzyść PRP [32]. W trzeciej pracy Krogh i wsp. [33] uzyskali podobne wyniki, porównując zastosowanie PRP, soli fizjologicznej i glikokortykosteroidów u 40 chorych z „łokciem tenisisty”. Wreszcie Vetrano i wsp. [27] wykazali przewagę PRP nad terapią metodą ESWT u chorych z tendinopatią okolicy rzepki.

Należy podkreślić, że we wszystkich cytowanych badaniach kryteria włączenia obejmowały stosunkowo długi okres bólu (co najmniej kilka miesięcy) oraz nieskuteczność wcześniejszych metod terapii (średnio 2–3 linie). Można więc wnioskować, że PRP jest skuteczną opcją terapeutyczną i warto po nią sięgać w przypadku wyczerpania innych metod leczenia. Przedstawione wyniki wskazują również, że korzystny efekt działania PRP pojawia się z pewnym opóźnieniem, ale może być długotrwały.

Osocze bogatopłytkowe w leczeniu chorych na choroby zwyrodnieniowe stawów

Choroba zwyrodnieniowa stawów (OA, *osteoarthritis*) ze względu na dużą częstość występowania oraz trudności terapeutyczne stanowi ogromny problem społeczny i medyczny. W jej przebiegu dochodzi do uszkodzenia wszystkich struktur anatomicznych stawu, tj. chrząstki stawowej, błony maziowej i struktur kostnych, co jest związane z powtarzającymi się urazami. W patogenezie OA istotna jest przewaga w obrębie chondrocytów, procesów katabolicznych nad anabolicznymi i uwalnianie do stawu mediatorów procesu zapalnego. U podstawy teoretycznej zastosowania PRP w OA u ludzi leży hipoteza, że zbiór czynników wzrostowych zawartych w PRP może korzystnie wpływać na mikrośrodowisko stawu, spowalniając, a nawet odwracając proces jego uszkodzenia [34]. Dodatkowo od wielu lat PRP stosuje się z dobrym efektem u koni wyścigowych z OA.

Dotychczas przeprowadzono 8 badań, w tym 2 randomizowane u chorych na OA. Wszystkie dotyczyły stawu kolanowego; wykazano w nich korzystny efekt działania PRP oraz brak działań niepożądanych. W największym przeprowadzonym przez Patela i wsp [35] badaniu uczestniczyło

150 pacjentów objętych randomizacją do trzech grup, w których zastosowano: iniekcję soli fizjologicznej, pojedynczą iniekcję PRP (z większą liczbą PLT) oraz dwukrotną iniekcję PRP (z mniejszą liczbą PLT) do zajętego stawu. Wyniki oceniano na podstawie analogowej skali bólu oraz skali WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index Score*). W ocenie po 3 i 6 miesiącach największą poprawę uzyskali pacjenci leczeni PRP. W dłuższej obserwacji różnica między badanymi grupami zmniejszyła się, zachowała się jednak istotna przewaga efektu leczenia u pacjentów, którym podano PRP [35].

Do tej pory nie przeprowadzono badań dotyczących choroby zwyrodnieniowej obejmującej inne stawy, jednak korzystne wyniki prób w stawie kolanowym mogą być przesłanką do szerszego zastosowania PRP w tym wskazaniu. Rzetelna ocena skuteczności działania PRP wymaga jednak przeprowadzenia dalszych randomizowanych badań klinicznych oraz bardziej obiektywnych metod oceny struktur stawowych przed i po zastosowaniu PRP, na przykład rezonansu magnetycznego.

Osocze bogatopłytkowe w leczeniu chorych z urazami mięśni i więzadeł

W pojedynczych doniesieniach sugeruje się korzystne działanie PRP w leczeniu chorych z urazami mięśni. W retrospektywnym badaniu z udziałem 18 wyczynowych sportowców wykazano, że zastosowanie PRP skraca o tydzień proces gojenia w porównaniu ze standardową metodą leczenia [36]. Dotychczas przeprowadzono tylko dwa randomizowane badania kliniczne nad zastosowaniem PRP w urazach więzadeł, przy czym oba dotyczyły więzadła krzyżowego przedniego (ACL, *anterior cruciate ligament*). W badaniach tych porównywano skuteczność rekonstrukcji ACL, wzmocnionej dostawowym podaniem PRP, z samą rekonstrukcją chirurgiczną. W żadnym z nich nie dowiedziono statystycznie znamiennych różnic związanych ze skutecznością i okresem leczenia [37, 38]. Zbyt mała liczba badań klinicznych i ich niejednoznaczne, czasem sprzeczne, wyniki nie pozwalają na sformułowanie ostatecznych wniosków dotyczących skuteczności PRP w ostrych urazach narządu ruchu.

Zastosowanie PRP w czasie artroskopii

W retrospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym, w którym PRP aplikowano do stawu poddanego artroskopii, wykazano, że w grupie leczonej PRP po zabiegu zużyto mniej opioidowych leków przeciwbólowych [39]. Ponadto zaobserwowano większy zakres ruchu w badanych stawach i w krót-

szym czasie po zabiegu, co mogło być związane z lepszą kontrolą bólu. Nie można jednak wykluczyć korzystnego wpływu PRP na procesy gojenia. Również Kon i wsp. [34] obserwowali zmniejszone zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe, bezpośrednio po zabiegu i do 30 dni po nim, w grupie 53 chorych z urazem stożka rotatorów leczonych artroskopowo z użyciem PRP. Poza tym grupa ta uzyskała lepsze wyniki leczenia 3. miesiącu po zabiegu, chociaż różnica ta uległa zniwelowaniu po 6 miesiącach obserwacji.

Duża liczba doniesień na temat PRP jako nowatorskiej i skutecznej metody leczenia urazów sportowych oraz jej coraz powszechniejsze stosowanie przez wyczynowych sportowców doprowadziło do uznania przez Międzynarodowy Komitet Olimpijski (MKOL) tej metody leczenia jako dozwolonej opcji terapeutycznej w leczeniu przewlekłej tendinopatii. Natomiast ze względu na zbyt małą liczbę badań MKOL nie rekomenduje stosowania PRP w leczeniu ostrych urazów mięśni i więzadeł [40].

Ograniczenia metody

Podstawą obecnej wiedzy na temat stosowania PRP w różnych dziedzinach medycyny w dużej części są wyniki badań przeprowadzonych w małych grupach pacjentów, opisy kazuistyczne i serie przypadków, a więc badania o niskiej wartości w hierarchii medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*). Dotychczas opublikowano wyniki niewielu randomizowanych badań klinicznych, głównie dotyczących leczenia przewlekłych zwyrodnieniowych uszkodzeń ścięgien i stawów, ale nawet ich metaanaliza jest utrudniona ze względu na różnice dotyczące badanych struktur anatomicznych, różnice populacyjne (sportowcy zawodowi, amatorzy), różnice dotyczące sposobu produkcji PRP, technik iniekcji, następowej rehabilitacji, a w końcu odmiennych metod oceny skuteczności leczenia (różne skale ocen). Natomiast wspólnym mianownikiem przeprowadzonych badań w tendinopatiach zwyrodnieniowych oraz OA były nieskuteczność standardowego leczenia oraz ciężki przebieg kliniczny (ból od co najmniej kilku miesięcy), co pozwala scharakteryzować grupę pacjentów mogącą odnieść korzyść z zastosowania PRP w tych chorobach.

Podsumowanie

Od pierwszego podania PRP zainteresowanie nim znacznie przekroczyło początkowe szacunki. Doprowadziło to do postępu w technologii produkcji

i poszerzenia zakresu schorzeń, w których wykonywane są próby kliniczne. Jako metoda terapii regeneracyjnej PRP stwarza nadzieje na poprawę wyników leczenia chorych na przewlekłe schorzenia degeneracyjne, w tym również z przewlekłymi trudno gojącymi się ranami. Dotychczas nie opisano niepożądanych skutków tej metody, poza związanymi z samą iniekcją. Wydaje się, że najważniejszym zadaniem środowiska naukowego na najbliższe lata w związku z PRP jest opracowanie międzynarodowych wytycznych dotyczących standaryzacji metod produkcji i sposobów jego podawania w poszczególnych schorzeniach.

Piśmiennictwo

- Marx R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001; 10: 225–228.
- Sampson S., Gerhardt M., Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2008; 1: 165–174.
- Marx R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004; 62: 489–496.
- Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am. J. Sports Med.* 2009; 37: 2259–2272.
- Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. i wsp. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1998; 85: 638–646.
- Christgau M., Moder D., Hiller K.A. i wsp. Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and their correlation to periodontal regeneration outcomes. *J. Clin. Periodontol.* 2006; 33: 837–845.
- Eppley B.L., Woodell J.E., Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 114: 1502–1508.
- Sanchez A.R., Sheridan P.J., Kupp L.I. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2003; 18: 93–103.
- Lyras D.N., Kazakos K., Agrogiannis G. i wsp. Experimental study of tendon healing early phase: is IGF-1 expression influenced by platelet rich plasma gel? *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2010; 96: 381–387.
- Harrison S., Vavken P., Kevy S. i wsp. Platelet activation by collagen provides sustained release of anabolic cytokines. *Am. J. Sports Med.* 2011; 39: 729–734.
- Dohan Ehrenfest D.M., Andia I., Zumstein M.A. i wsp. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014; 4: 3–9.
- Castillo T.N., Pouliot M.A., Kim H.J., Drago J.L. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am. J. Sports Med.* 2011; 39: 266–271.
- Cieślak-Bielecka A., Bielecki T., Gaździk T.S. i wsp. Autologous platelets and leukocytes can improve healing of infected high-energy soft tissue injury. *Transfus. Apher. Sci.* 2009; 41: 9–12.
- Tang Y.Q., Yeaman M.R., Selsted M.E. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect. Immun.* 2002; 70: 6524–6533.
- Mishra A., Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am. J. Sports Med.* 2006; 34: 1774–1778.
- Del C.M., Vervelle A., Simonpieri A. i wsp. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13: 1207–1230.
- Simonpieri A., Del C.M., Vervelle A. i wsp. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13: 1231–1256.
- Cieślak-Bielecka A., Choukroun J., Odin G., Dohan Ehrenfest D.M. L-PRP/L-PRF in esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13: 1266–1277.
- Ferrari M., Zia S., Valbonesi M. i wsp. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int. J. Artif. Organs* 1987; 10: 47–50.
- Serraino G.F., Dominijanni A., Jiritano F. i wsp. Platelet-rich plasma inside the sternotomy wound reduces the incidence of sternal wound infections. *Int. Wound J.* 2013 May 21. doi: 10.1111/iwj.12087 [złożone do druku].
- Robiony M., Polini F., Costa F., Politi M. Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible: preliminary results. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002; 60: 630–635.
- Schaaf H., Streckbein P., Lendeckel S. i wsp. Sinus lift augmentation using autogenous bone grafts and platelet-rich plasma: radiographic results. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2008; 106: 673–678.
- Raghoobar G.M., Schortinghuis J., Liem R.S. i wsp. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin. Oral Implants Res.* 2005; 16: 349–356.
- Alissa R., Esposito M., Horner K., Oliver R. The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial. *Eur. J. Oral Implantol.* 2010; 3: 121–134.
- McAleer J.P., Kaplan E., Persich G. Efficacy of concentrated autologous platelet-derived growth factors in chronic lower-extremity wounds. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2006; 96: 482–488.
- Cervelli V., Gentile P., Scioli M.G. i wsp. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation. *Tissue Eng. Part C Methods* 2009; 15: 625–634.
- Fanning J., Murrain L., Flora R. i wsp. Phase I/II prospective trial of autologous platelet tissue graft in gynecologic surgery. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007; 14: 633–637.
- Brady C., Vang S., Christensen K. i wsp. Use of autologous platelet gel in bariatric surgery. *J. Extra Corpor. Technol.* 2006; 38: 161–164.
- Yu W., Wang J., Yin J. Platelet-rich plasma: a promising product for treatment of peripheral nerve regeneration after nerve injury. *Int. J. Neurosci.* 2011; 121: 176–180.
- Cook J.L., Purdam C.R. Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *Br. J. Sports Med.* 2009; 43: 409–416.

31. de Vos R.J., Weir A., van Schie H.T. i wsp. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 144–149.
32. Peerbooms J.C., Sluimer J., Bruijn D.J., Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am. J. Sports Med.* 2010; 38: 255–262.
33. Krogh T.P., Fredberg U., Stengaard-Pedersen K. i wsp. Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Sports Med.* 2013; 41: 625–635.
34. Kon E., Buda R., Filardo G. i wsp. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2010; 18: 472–479.
35. Patel S., Dhillon M.S., Aggarwal S., Marwaha N., Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am. J. Sports Med.* 2013; 41: 356–364.
36. Wright-Carpenter T., Opolon P., Appell H.J. i wsp. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: animal experiments using a muscle contusion model. *Int. J. Sports Med.* 2004; 25: 582–587.
37. Nin J.R., Gasque G.M., Azcarate A.V., Beola J.D., Gonzalez M.H. Has platelet-rich plasma any role in anterior cruciate ligament allograft healing? *Arthroscopy* 2009; 25: 1206–1213.
38. Vogrin M., Ruprecht M., Dinevski D. i wsp. Effects of a platelet gel on early graft revascularization after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized, double-blind, clinical trial. *Eur. Surg. Res.* 2010; 45: 77–85.
39. Gardner M.J., Demetrakopoulos D., Klepchick P.R., Mooar P.A. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty. An analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int. Orthop.* 2007; 31: 309–313.
40. Engebretsen L., Steffen K., Alsousou J. i wsp. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br. J. Sports Med.* 2010; 44: 1072–1081.