



lek. med. Przemysław Styczeń

Gabinet Medycyny Estetycznej w Warszawie

Osocze bogatopłytkowe w leczeniu łysienia androgenetycznego

Mocne, gęste i zadbane włosy kojarzą się powszechnie ze zdrowiem i witalnością. Ich długość, kolor i połysk są źródłem silnych bodźców o znaczeniu społecznym i seksualnym. Wypadanie włosów, niezależnie od wieku, wiąże się z dużym dyskomfortem i z reguły stanowi poważny problem estetyczny i psychologiczny. Najczęstszą przyczyną utraty włosów u obu płci jest łysienie androgenetyczne, a jedną z najnowszych metod jego leczenia – osocze bogatopłytkowe.

Włosy na głowie nie spełniają u współczesnego człowieka żadnej istotnej biologicznej funkcji^[1]. Ich wypadanie jest jednak, szczególnie dla kobiet, powodem dużego dyskomfortu, stresu i psychicznego cierpienia^[2-4]. Najczęstszą przyczyną utraty włosów – zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet – jest łysienie androgenetyczne (ang. *androgenetic alopecia* – AGA)^[1,5].

Standardową metodą leczenia AGA – poza przeszczepami włosów – jest terapia miejscowa (minoksydyl) i/lub ogólnoustrojowa (finasteryd)^[6]. W Stanach Zjednoczonych tylko te dwa leki zostały zatwierdzone przed FDA (ang. *Food and Drug Administration*) do stosowania w tym wskazaniu^[7]. Leczenie za pomocą wcierek oraz leków ogólnoustrojowych nie zawsze jednak wykazuje wystarczającą skuteczność. Jest często również niemożliwe,

głównie ze względu na liczne przeciwwskazania, skutki uboczne oraz wysokie koszty^[6,8].

Środowisko naukowe od wielu lat bacznie przygląda się nowym opcjom terapeutycznym, które poszerzają zakres dostępnych metod. Wśród nich na uwagę zasługuje przede wszystkim osocze bogatopłytkowe (ang. *platelet rich plasma* – PRP).

Celem niniejszej publikacji jest przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego skuteczności PRP w leczeniu łysienia androgenetycznego oraz omówienie zasadności i wartości jego stosowania w tym wskazaniu.

Łysienie androgenetyczne

Łysienie androgenetyczne to nadzwyczaj często spotykana, przewlekła choroba. Po-

mimo postępującego charakteru może być ona, dzięki odpowiedniemu leczeniu, częściowo odwracalna^[1].

AGA stanowi najczęstszą przyczynę utraty włosów u obu płci, ale o wiele częściej dotyczy mężczyzn, szczególnie rasy białej. Występowanie tej postaci łysienia zwiększa się z wiekiem – cierpi na nie około 30% mężczyzn w wieku 30 lat, 50% w wieku 50 lat i aż 70-80% w 8. dekadzie życia^[9-12]. W jakimś stopniu występuje więc u prawie każdego mężczyzny^[1]. U kobiet AGA dotyczy około 6% populacji w wieku poniżej 50 lat oraz 30-40% w 8. dekadzie życia^[5].

Łysieniu androgenetycznemu może towarzyszyć wzmożona utrata włosów związana z innymi przyczynami, np. z niedoborami pokarmowymi (białko, Fe, wit. B₁₂), przyjmowanymi lekami (hormonalne, przeciwmiażdżycowe, przeciwdepresyjne) lub niektórymi chorobami ogólnoustrojowymi (choroby zakaźne, gorączkowe, autoimmunologiczne). W każdym przypadku niezbędna jest więc szczegółowa diagnostyka. W podeszłym wieku łysieniu androgenetycznemu towarzyszy także łysienie starcze, związane ze starzeniem się całego organizmu.

Sposób, czyli wzorzec łysienia androgenetycznego, jest zależny od płci. U mężczyzn łysienie najczęściej zaczyna się w obrębie kątów czołowo-skroniowych (zakola) oraz na szczycie głowy (tonsura). Utrata włosów następuje stopniowo, a linia włosów z biegiem czasu przesuwa się do tyłu. Łysienie w około 80% przypadków postępuje według tego samego wzorca, a do określenia jego stopnia u mężczyzn używa się najczęściej skali Hamilton'a i Norwood'a^[1,13,14].

U kobiet sposób łysienia androgenetycznego jest inny. Rozłana utrata i mniejsze lub większe przerzedzenie włosów następują z reguły w okolicy ciemieniowej, przy zachowanej linii czołowej owłosienia. Charakterystycznym objawem wczesnej postaci AGA u kobiet jest „objaw choinki” polegający na tym, że przedziałek robiony na głowie pacjentki staje

się z biegiem czasu coraz szerszy. U kobiet po menopauzie przerzedzenie włosów może występować również w okolicy skroniowej, chociaż jest to zjawisko stosunkowo rzadkie^[1]. Do całkowitego wytłuszczenia jakiegoś obszaru skóry głowy, co jest standardem u mężczyzn, praktycznie nie dochodzi u kobiet nigdy. Stopień utraty włosów u kobiet opisuje się najczęściej za pomocą skali Ludwig'a i Savin'a^[15,16].

Istotą łysienia androgenetycznego jest utrata włosów, postępująca miniaturyzacja mieszków włosowych oraz skrócenie czasu trwania fazy wzrostu włosów, czyli anagenu^[5].

Etiologia i patogeneza

Łysienie androgenetyczne u obu płci cechuje rodzinne występowanie i jest dziedziczone w sposób wielogenowy^[17]. Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet postępuje pod wpływem tych samych czynników i na skutek podobnych mechanizmów. W etiologii najważniejsza wydaje się być predyspozycja genetyczna określająca ekspresję receptorów androgenowych (ang. *androgen receptor* – AR) zlokalizowanych na komórkach brodawki włosa (ang. *hair bulb*) oraz aktywność enzymów konwertujących testosteron – 5- α -reduktazy i aromatazy^[18].

Pod wpływem androgenów te brodawki i mieszki włosowe (ang. *hair follicle*), które są wrażliwe na ich działanie, ulegają ciągłemu uszkodzeniu i przechodzą regresywną metamorfozę^[1]. Prowadzi to do systematycznego skracania się anagenu i do ich miniaturyzacji. To z kolei powoduje w pewnych regionach głowy stopniowe zastępowanie włosów terminalnych małymi włoskami mieszkowymi (*vellus*). Te drugie są odbarwione i ledwie widoczne, co skutkuje zmniejszeniem się gęstości włosów. Androgeny opóźniają także rozpoczęcie kolejnej fazy anagenu i powodują, że mieszki włosowe znacznie dłużej pozostają nieaktywne.

Dowodem na kluczowe znaczenie androgenów w patogenezie AGA jest fakt, że

u kastratów łysienie androgenetyczne nie występuje nigdy. Zaczyna się natomiast często pojawiać, gdy podaje się im testosteron.

Dla komórek brodawek i mieszków włosowych o wiele bardziej niekorzystny niż testosteron jest jego pochodna – dihydrotestosteron (DHT). DHT jest aktywnym hormonem łączącym się z receptorami androgenowymi i jest odpowiedzialny za miniaturyzację mieszków włosowych^[19]. Konwersja testosteronu do dihydrotestosteronu następuje pod wpływem enzymu 5- α -reduktazy. Wykazano, że mężczyźni, którzy mają wrodzony brak enzymu 5- α -reduktazy nie łysieją androgenetycznie^[20]. Inhibicja tego enzymu powoduje zatem spadek stężenia DHT i jest powszechnie wykorzystywana w leczeniu AGA (finasteryd)^[19].

W patogenezie łysienia androgenetycznego ważną rolę odgrywa także aktywność aromatazy. Jest to enzym, który przekształca androgeny w estrogeny. Te drugie działają ochronnie na włosy, czego przykładem jest ich bardzo dobra kondycja w trakcie ciąży lub terapii hormonalnej, gdy uwzględnia ona ich stosowanie. Wypadanie włosów nasila się natomiast u kobiet w okresie menopauzy, kiedy maleje produkcja estrogenów. Niedobór aromatazy u kobiet powoduje objawy hiperandrogenizmu, którego objawami są m.in. łojotok, trądzik, zwiększenie masy mięśniowej, hirsutyzm oraz utrata włosów na głowie. Również kobiety, które przyjmują inhibitory aromatazy, np. podczas leczenia raka piersi, skarżą się często na łysienie androgenetyczne.

W fizjologicznym procesie regulacji cyklu wzrostowego włosów bardzo ważną rolę odgrywają nie tylko androgeny i estrogeny, ale również cytokiny, w tym czynniki wzrostu (ang. *growth factors*)^[21,22]. Przedwczesne kończenie anagenu w łysieniu androgenetycznym wydaje się być związane ze zmniejszeniem stężenia cytokin, które podtrzymują tę fazę wzrostu włosa^[5]. Należą do nich insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor* – IGF), czynnik wzrostu fibroblastów

(ang. *fibroblast growth factor* – FGF) oraz czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF)^[5]. W AGA obserwuje się również zwiększoną ekspresję cytokin prozapalnych, które promują apoptozę. Należą do nich m.in. transformujący czynnik wzrostu (ang. *transforming growth factor* – TGF), interleukina 1 α (ang. *interleukine 1 α* – IL-1 α) oraz czynnik martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor* – TNF α)^[5].

Leczenie

Leczenie łysienia androgenetycznego powinno zostać rozpoczęte najwcześniej, jak to jest tylko możliwe i, aby było skuteczne, powinno trwać bezustannie, czyli *ad finitum*^[1]. Jego celem jest zahamowanie wypadania włosów, zwolnienie postępującej miniaturyzacji mieszków włosowych i włosów oraz zwiększenie ich gęstości, czyli uzyskanie porostu nowych łodyg z mieszków, które włosów nie produkują. Skuteczność leczenia nie zawsze jest możliwa do przewidzenia, a rozpoznanie czynników, które zawczasu pozwalają określić jego efekty jest przeważnie niemożliwe^[6].

Lekami z wyboru w leczeniu AGA u mężczyzn są minoksydyl (miejscowo) i finasteryd (p.o.), a u kobiet minoksydyl (miejscowo).

Pozostałe dostępne opcje terapeutyczne, wszystkie stosowane *off-label*, obejmują u obu płci również dutasteryd (p.o.), analogi prostaglandyn (miejscowo), niskoenergetyczne urządzenia laserowe (ang. *low-level light therapy* – LLLT) oraz osocze bogatopłytkowe (PRP)^[6]. U kobiet zastosowanie mają również finasteryd (p.o.) oraz leki anty-androgenowe (p.o.). Anty-androgeny, takie jak cyproteron czy spironolakton, stosuje się szczególnie w przypadkach występowania oznak hiperandrogenizmu. W okresie przedmenopauzalnym, w przypadku stosowania jakiegokolwiek leku wymienionego powyżej, konieczna jest skuteczna antykoncepcja^[23].

Leczenie farmakologiczne wykazuje wiele objawów ubocznych, które powodują

często zaprzestanie terapii lub niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich^[24]. W związku z tym cały czas szuka się nowych rozwiązań i opcji terapeutycznych.

Alternatywą dla leczenia farmakologicznego lub jego wartościowym uzupełnieniem wydaje się być osocze bogatopłytkowe^[6,8,25]. Jego stosowanie jest bezpieczne, przynosi bardzo wiele wymiernych korzyści i praktycznie nie jest związane z występowaniem jakichkolwiek objawów ubocznych^[9]. Iniekcje osocza bogatopłytkowego pozwalają na dostarczenie w okolice brodawek włosów skoncentrowanych porcji czynników wzrostu obecnych w płytkach krwi, co powoduje ich skuteczną stymulację^[26].

Osocze bogatopłytkowe

Osocze bogatopłytkowe to preparat krwiopochodny otrzymywany z krwi żyłnej pacjenta, która jest od niego pobierana bezpośrednio przed zabiegiem. Najczęściej określane jest jako „zagęszczona zawiesina autologicznych płytek krwi w stosunkowo niewielkiej objętości osocza”. Pomimo licznych dyskusji nie wypracowano dotychczas jednoznacznego konsensusu dotyczącego tego, jaki stopień zagęszczenia płytek jest optymalny w danym wskazaniu i jaka jest optymalna objętość osocza potrzebna do wykonania konkretnego zabiegu.

W literaturze spotyka się różne definicje osocza bogatopłytkowego. Najczęściej przywoływaną jest definicja zaproponowana w 2001 roku przez Marx'a określająca PRP jako „osocze, które zawiera zagęszczone płytki w ilości 1 mln/mm³, a jego ilość wynosi 5 ml”^[27]. Definicja ta zakłada zagęszczenie płytek 3-5 razy w stosunku do ich ilości znajdującej się w krwi pełnej^[28,29].

Powyższa definicja została wypracowana w oparciu o liczne badania, głównie z zakresu gojenia się i leczenia urazów kości oraz tkanek miękkich^[27]. Również badania *in vitro*, w których badano np. związek pomiędzy

koncentracją płytek w osoczu i jego wpływem na aktywność ludzkich komórek śródbłonna naczyń wykazały, że ich proliferacja oraz migracja jest największa przy stężeniu płytek na poziomie 1,25 mln na 1 mm³^[30].

Dane z piśmiennictwa sugerują, że mniejsze stężenia płytek (zagęszczenie poniżej 2 razy w stosunku do ich ilości we krwi) nie przyczyniają się do szybszego gojenia się ran^[31]. Mniejsze stężenia płytek krwi i – co za tym idzie – mniejsze stężenia czynników wzrostu wydają się zatem cechować znacznie mniejszą skutecznością w porównaniu do preparatów bardziej zagęszczonych. Krytyczne głosy kierowane czasami pod adresem PRP mogą więc wynikać z nieudanych doświadczeń związanych ze stosowaniem osocza o zbyt niskim poziomie zagęszczeniach płytek^[30].

Warto zwrócić uwagę na fakt, że oprócz stopnia zagęszczenia płytek bardzo ważnym parametrem osocza jest jego objętość^[27]. Zbyt mała objętość PRP, pomimo odpowiedniego jego stężenia, może nie zapewniać optymalnej ilości płytek i czynników wzrostu potrzebnych do jego optymalnego działania.

Wielu autorów sugeruje, że w medycynie estetycznej i dermatologii niepotrzebne są aż tak duże stężenia płytek, jak w ortopedii czy chirurgii i przyjmuje inne definicje. Najbardziej „ekstremalna” z nich – „osocze bogatopłytkowe to zawiesina płytek, których koncentracja jest wyższa niż w krwi pełnej” – sugeruje, że za PRP możemy uznać każde osocze, które zawiera większą koncentrację trombocytów niż we krwi^[7]. Według zwolenników definicji Marx'a osocze zawierające płytki w stężeniu niższym niż 1 mln na 1 mm³ jest jednak osoczem ubogopłytkowym (ang. *platelet pure plasma* – PPP).

W literaturze i praktyce funkcjonują liczne dodatkowe pojęcia i definicje dotyczące osocza – np. osocze bogatopłytkowe bez leukocytów (ang. *pure platelet rich plasma* – P-PRP) czy osocze bogatopłytkowe wzbogacone o leukocyty (ang. *leukocyte platelet rich*

plasma – L-PRP)^[32]. Dodatkowe elementy, takie jak np. leukocyty, mogą w istotny sposób modyfikować aktywność osocza^[24,33-35].

Panuje powszechna zgoda dotycząca faktu, że potencjał osocza zależy nie tyle od zawartości w nim samych płytek, co zgromadzonych w ich ziarnistościach czynników wzrostu^[36,37]. Dlatego też często spotykanym w literaturze terminem, używanym alternatywnie do PRP, jest osocze bogate w czynniki wzrostu (ang. *plasma rich growth factors* – PRGF). Czynniki wzrostu zostają uwolnione z płytek podczas procesu ich aktywacji i to właśnie one są podstawą działania PRP^[32]. Do najistotniejszych czynników wzrostu zawartych w ziarnistościach trombocytów należą^[38]:

- płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor* – PDGF);
- insulinopodobny czynnik wzrostu I (ang. *insulin-like growth factor I* – IGF-I);
- czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor* – FGF);
- naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. *vascular-endothelial growth factor* – VEGF);
- nabłonkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF);
- transformujący czynnik wzrostu β 1 (ang. *transforming growth factor β 1* – TGF- β 1);

Osocze bogatopłytkowe w leczeniu AGA

Osocze bogatopłytkowe, ze względu na dużą koncentrację zawartych w nim czynników wzrostu, jest wykorzystywane w różnych dziedzinach medycyny. Najwięcej badań dotyczących jego zastosowania przeprowadzono dotychczas w stomatologii, medycynie sportowej, chirurgii, chirurgii szczękowej i ortopedii^[39-41]. W Stanach Zjednoczonych systemy do pozyskiwania PRP zyskały akceptację FDA wyłącznie do stosowania w ortopedii zabiegowej^[42]. Powszechnie wykorzystywane są jednak *off-la-*

bel w wielu innych wskazaniach, w tym w łysieniu androgenetycznym.

Czynniki wzrostu zawarte w osoczu bogatopłytkowym wpływają korzystnie na funkcje brodawek i mieszków włosowych oraz promują wzrost włosów^[26]. Zabiegi z użyciem PRP powodują zahamowanie wypadania włosów oraz zwiększenie ich gęstości, grubości oraz długości^[43].

Dostarczenie skoncentrowanych porcji czynników wzrostu pod skórę, czyli w okolicy brodawek włosowych, prowadzi do proliferacji i różnicowania się ich komórek, hamowania apoptozy, tworzenia się nowych naczyń krwionośnych i chłonnych, wzrost produkcji macierzy pozakomórkowej oraz stymuluje rozpoczęcie fazy anagenu i powoduje jej wydłużanie^[8,24,28,44-50].

Bardzo ważne z punktu widzenia regeneracji tkanek, oprócz czynników wzrostu, są również obecne w osoczu białka – fibryna, fibronektyna i vitrinektyna. One również częściowo odpowiadają za korzystne działanie PRP w leczeniu łysienia androgenetycznego^[24].

W wielu przeprowadzonych badaniach wykazano bardzo wysoki stopień zadowolenia pacjentów z AGA, którzy byli poddawani terapii osoczem. Oceniają oni efekty jego stosowania jako bardzo korzystne^[51-53].

Osocze bogatopłytkowe można stosować w leczeniu łysienia w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi metodami terapeutycznymi^[24]. Ostatnio pojawiły się doniesienia, że osocze bogatopłytkowe może przynieść korzyść i być skuteczne u pacjentów z AGA, którzy nie zareagowali na 6-miesięczną terapię minoksydylem i finasterydem^[52].

Stwierdzono również, że przeszczep włosów, podczas którego zastosowano osocze bogatopłytkowe zamiast soli fizjologicznej do inkubacji pobranych zespołów mieszkowych daje lepsze wyniki w postaci zwiększenia skuteczności zabiegu o 15%^[54]. Wykazano także wysoką skuteczność osocza bogatopłytkowego w leczeniu innych postaci łysienia, m.in. łysienia plackowatego^[55].

Pomimo licznych doniesień i publikacji liczba badań klinicznych dotyczących skuteczności stosowania osocza w leczeniu AGA, które zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (ang. *Evidence Based Medicine* – EBM) jest w dalszym ciągu stosunkowo niewielka. Badania obejmują z reguły małe grupy pacjentów, często nie są zaślepione i nie mają grup kontrolnych ani w pełni obiektywnych punktów końcowych^[8,25].

Najważniejsze badania kliniczne, z których można wnioskować o skuteczności działania osocza w łysieniu androgenetycznym zostały opublikowane przez następujących autorów: Takikawa et al. (2011), Shiovone et al. (2014), Cervelli et al. (2014), Gkini et al. (2014), Kang et al. (2014), Gentile et al. (2015) oraz Borhan et al. (2015)^[11,24,46,51,56-58].

Badania te zostały uwzględnione w opublikowanej przez Gupta et al. w 2016 roku metaanalizie^[9]. Objęła ona łącznie 13 doniesień, z czego szczegółowej analizie ilościowej poddano cztery z nich – te, które spełniały określone kryteria dotyczące m.in. randomizacji ($n=60$)^[46,51,56,58]. Metaanaliza badań klinicznych wykazała korzystne efekty stosowania osocza bogatopłytkowego w leczeniu łysienia androgenetycznego^[9]. Jej autorzy rekomendują jednak konieczność prowadzenia dalszych badań, w szczególności randomizowanych (ang. *randomised clinical trials* – RCT), z grupą kontrolną i mających w pełni obiektywne punkty końcowe.

Osocze bogatopłytkowe podaje się w leczeniu łysienia inaczej niż ma to miejsce w mezoterapii skóry nieowłosionej twarzy, szyi czy dekoltu. Wstrzykuje się je podskórnie, z reguły w stosunkowo dużych depozytach (0,2-0,3 ml), zachowując 2-3-centymetrowe odstępy. Terapii poddaje się cały obszar objęty łysieniem lub na nie podatny. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących częstotliwości wykonywania zabiegów oraz przebiegu procedury zabiegowej.

Podczas stosowania osocza bogatopłytkowego nie obserwuje się występowania skutków ubocznych^[9].

Chociaż zabieg jest bardzo bezpieczny, istnieją jednak przeciwwskazania do jego wykonania. Należą do nich: choroby nowotworowe, ciężkie choroby autoimmunologiczne, zakażenie wirusem HIV, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, ciężka anemia, przewlekłe krwawienia, zaburzenia funkcji płytek krwi, ciąża, karmienie piersią, zespoły upośledzenia odporności, sterydoterapia, tendencja do tworzenia się keloidów oraz aktywna choroba lub infekcja skóry w okolicy, którą chce się poddać zabiegowi^[51,59,60]. Przeciwwskazaniami do podania osocza bogatopłytkowego są również wszystkie postacie łysienia bliznowaciejącego oraz toczące się stany zapalne w organizmie.

Pacjent, który przychodzi na zabieg powinien być w dobrym ogólnym stanie zdrowia – nie zaleca się podawania osocza w przypadku złego samopoczucia czy przeziębienia. Dobrą praktyką jest wcześniejsze wykonanie morfologii i oznaczenie CRP oraz przeciwciał ANA-I.

Nie ulega wątpliwości, że zabiegi podawania osocza powinny być wykonywane wyłącznie przez przeszkolonych w tym zakresie lekarzy.

Kontrowersje dotyczące osocza

Stosowanie osocza bogatopłytkowego w medycynie estetycznej i dermatologii przez lata odbywało się w oparciu o doświadczenia i badania pochodzące z innych dziedzin medycyny. Niewielkie badania, opisy przypadków, opinie ekspertów oraz własne doświadczenia są niezwykle cenne, ale nie zastępują badań klinicznych prowadzonych zgodnie z EBM. Tych ostatnich nadal jest stosunkowo niewiele, dlatego istnieje tak dużo wątpliwości i pytań, na które ciągle brakuje jednoznacznych odpowiedzi.

Do chwili obecnej nie ma ogólnie akcepto-

wanego konsensusu dotyczącego wielu aspektów stosowania osocza w leczeniu AGA. Konieczne są więc w tym zakresie dalsze badania i pogłębiona, merytoryczna dyskusja.

1. Jak jest najbardziej optymalne stężenie płytek w osoczu?

Większość źródeł definiuje osocze bogatopłytkowe w taki sam sposób, jak dokonał tego Marx w 2001 roku – jako preparat, który zawiera min. 1 mln trombocytów w 1 mm³ osocza (zagęszczenie płytek 3-5 razy powyżej ich wartości początkowej we krwi) i uznaje właśnie taką ich koncentrację jako konieczną do osiągnięcia efektu terapeutycznego^[27].

Niektóre badania w przypadku łysienia androgenetycznego prowadzone były jednak przy użyciu osocza o mniejszej koncentracji płytek i takie osocze również wykazywało swoją skuteczność^[51].

Dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań bezpośrednio porównawczych (ang. *head-to-head*) w zakresie różnic w działaniu osocza o różnych stężeniach płytek.

2. Jaka ilość osocza jest potrzebna do skutecznego ostryżnięcia skóry głowy?

Dla przeprowadzenia skutecznej procedury potrzeba nie tylko odpowiedniego zagęszczenia płytek, ale również odpowiedniej ilości osocza. Trudno wykonać efektywne ostryżnięcie skóry owłosionej głowy niewielką objętością preparatu.

W przypadku łysienia androgenetycznego, ze względu na stosunkowo duży obszar zabiegowy, powinno się posiadać min. 5-6 ml osocza. Z korzyścią dla pacjenta zabieg można oczywiście przeprowadzić znacznie większymi jego ilościami (np. 10 ml i więcej)^[24].

3. Czy obecność dodatkowych składników osocza (np. leukocytów) jest korzystna czy też nie?

Istnieją różne opinie na temat dodatkowych elementów, które mogą korzystnie wpływać na skuteczność osocza. Część au-

torów uważa na przykład, że leukocyty, poprzez uwalnianie cytokin prozapalnych, mogą negatywnie wpływać na proces regeneracji tkanek^[33]. Inni natomiast świadomie preparują osocze, które zawiera białe krwinki i wskazują na ich korzystną rolę w hamowaniu infekcji, modulacji procesów immunologicznych i produkcji VEGF^[24,34,35,61-63].

Kwaśny odczyn osocza (pH 6,5-6,7) wynikający z dodania przed zabiegiem do krwi antykoagulantu oraz obecność w nim leukocytów powodują, że posiada ono działanie przeciwdrobnoustrojowe^[64]. Jest to jedna z jego korzyści w stosunku do gotowych preparatów używanych w mezoterapii igłowej, po stosowaniu których raportowano występowanie ropni^[5,65]. W zabiegach dotyczących skóry owłosionej głowy ta cecha osocza jest o tyle ważna, że procedura nie uwzględnia z reguły dezynfekcji skóry – w obecności włosów jest to po prostu bezskuteczne.

4. Jakie zestawy są preferowane przy pozyskiwaniu osocza?

Część lekarzy otrzymuje osocze przy użyciu gotowych, komercyjnych zestawów, które pozwalają na obróbkę stosunkowo dużych ilości krwi (od 40 do 540 ml) oraz pozyskiwanie stosunkowo dużych ilości osocza o wysokim stopniu zagęszczenia płytek (od 4 do 18 razy). Do takich zestawów należą m.in. system Angel (maksymalna ilość przetwarzanej krwi przy użyciu jednego zestawu – 540 ml; maksymalny stopień zagęszczenia płytek – 18 razy), GPS III, Magellan czy Proteal.

Inni preferują zestawy probówkowe – np. Mesologic (bez żelu separującego) czy Regeneris (z żelem separującym) – m.in. ze względu na niższe koszty, większą łatwość pobierania krwi oraz mniejsze ryzyko zakłucia się. W probówkach przetwarzane jest z reguły znacznie mniej krwi (10-20 ml), chociaż nie musi to być regułą. Do zabiegu można wykorzystać nawet 5-10 probówek (50-100 ml krwi), a ograniczeniem jest tutaj wyłącznie ich cena.

Zestawy próbowkowe zapewniają koncentrację płytek na poziomie 1,5-2 razy. Możliwe jest uzyskanie większych stężeń (3-4 razy) przy zastosowaniu metody podwójnego wirowania osocza (ang. *double-spin method*)^[24,66]. Do takiej procedury warto jednak użyć większej jego ilości, ponieważ zasadniczo nie niesie ona ze sobą żadnych dodatkowych korzyści, gdy drugiemu wirowaniu poddawanych jest mniej niż 10 ml osocza. W takim przypadku wydaje się znacznie korzystniej wstrzyknąć całe osocze po pierwszym wirowaniu zamiast poddawać je powtórnej obróbce i wstrzykiwać mniejszą ilość.

W zestawach próbowkowych możliwe jest również uzyskanie wyższych stężeń płytek (3-4 razy) przy pojedynczym odwirowaniu. Warunkiem jest jednak stosowanie odpowiednich parametrów wirowania pozwalających na uzyskanie wyraźnego gradientu stężenia płytek w osoczu. Wtedy z każdej próbki pobiera się tylko dolną jego frakcję (1-2 ml), która znajduje się tuż nad czerwonymi płytkami krwi. Podobnie jak w przypadku podwójnego wirowania ma to sens tylko wtedy, gdy dysponuje się większą ilością próbek (powyżej 4). Gdy do dyspozycji są wyłącznie 1-2 próbki, najlepiej podać pacjentowi całą ilość otrzymanego osocza.

Wszystkie zestawy do pozyskiwania osocza bogatopłytkowego muszą być klasyfikowane przez ich wytwórców jako wyroby medyczne do różnego przeznaczenia – klasa IIb. Nie mogą to być więc produkty, które zostały zgłoszone do rejestru wyrobów medycznych jako wyroby do diagnostyki *in vitro* lub wyroby medyczne do różnego przeznaczenia innych klas niż IIb^[67,68].

5. Czy istnieje konieczności aktywacji osocza przed jego podaniem?

Część autorów uważa, że osocze przed jego podaniem powinno zostać aktywowane, np. za pomocą chlorku wapnia. Aktywacja osocza ma na celu uwolnienie czynników

wzrostu, które znajdują się w ziarnistościach trombocytów^[48]. Degranulacja następuje gwałtownie zaraz po aktywacji, dlatego PRP musi zostać podane wtedy jak najszybciej^[61].

Inni autorzy – nie bez słuszności – uważają natomiast, że podczas wstrzykiwania osocza i kontaktu płytek krwi m.in. z włóknami kolagenu oraz innymi elementami przestrzeni pozanaczyniowej aktywacja trombocytów i tak następuje. Z tego względu warto powstrzymać się od dodawania do osocza jakichkolwiek czynników aktywujących^[58].

6. Czy istnieją grupy pacjentów, dla których osocze będzie bardziej lub mniej skuteczne?

W badaniach wykazano, że znacznie lepsze wyniki uzyskuje się u pacjentów z mniejszym stopniem zaawansowania łysienia (u mężczyzn – stopień 1-4 w skali Norwood'a; u kobiet – stopień 1-2 w skali Ludwiga) oraz krótszym czasem jego trwania (najlepiej nie dłużej niż 2-4 lata)^[28,51,53,58]. Nie znaczy to jednak, że należy odstąpić od leczenia pacjentów z bardziej zaawansowanymi stopniami łysienia czy tracącymi włosy od dłuższego czasu^[51].

7. Jaka jest rekomendowana liczba zabiegów w serii i jakie powinny być odstępy czasowe między zabiegami?

Liczba i częstotliwość zabiegów w leczeniu łysienia androgenetycznego nie została wystandaryzowana i pozostaje całkowicie w gestii lekarza prowadzącego. W protokołach przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych zakładano wykonanie od jednego do pięciu zabiegów wykonywanych z częstotliwością od tygodnia do trzech miesięcy^[8,46,51,56,58].

Po wykonaniu początkowej serii zabiegów konieczna jest oczywiście kontynuacja leczenia, lecz i tutaj nie ma żadnych konkretnych rekomendacji. Schiavone et al. postuluje konieczność wykonania zabiegu „przypominającego” po upływie 10-12 miesięcy od zakończenia serii zabiegów^[24]. Gkini et al.

wykonywała natomiast taki zabieg znacznie wcześniej, już po 6 miesiącach^[5].

W badaniu, w którym pacjenci pozostawali pod najdłuższą obserwacją (2 lata) zauważono następowe zwiększenie wypadania włosów po 12 miesiącach od zakończenia terapii osoczem^[1]. Świadczy to o tym, że pacjenci najprawdopodobniej wymagają w miarę regularnych powtórzeń zabiegów, aby skutecznie przeciwdziałać wypadaniu włosów w długiej perspektywie. Pojedyncze zabiegi warto więc, po zakończeniu pierwszej ich serii, powtarzać systematycznie co 6-12 miesięcy.

Podsumowanie

Osocze bogatopłytkowe jest coraz powszechniej stosowane w leczeniu i profilaktyce łysienia androgenetycznego. Stanowi bardzo bezpieczną i cenną opcję terapeutyczną, która może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Największym ograniczeniem na drodze do jego wprowadzenia do codziennej praktyki lekarskiej jest stosunkowo niewielka liczba odpowiedniej jakości badań randomizowanych z obiektywnymi punktami końcowymi oraz brak powszechnych standardów pozyskiwania i stosowania osocza. Pozostaje mieć nadzieję, że najbliższe lata przyniosą więcej twardych dowodów na jego skuteczność w leczeniu AGA oraz że świadomość dotycząca podstawowych pojęć, które wiążą się z jego preparatyką i stosowaniem, będzie stale rosła.

Piśmiennictwo:

1. Wolf H. Choroby włosów. W: Byrzdorf W, Plewig G, Wolff H, Braun-Falco O. (red). Dermatologia. Tom II Wyd Czelej, Lublin 2010, Wydanie II polskie.
2. Kazimierzczak M, Bielecka-Grzela S, Klimowicz A. Łysienie androgenowe u kobiet jako problem estetyczny i psychologiczny. *Annales Academiae Medicinae Stetinensis* 2008; 54(3):126-129.
3. Tabolli S, Sampogna F, di Pietro C, Mannooranparampil TJ, et al. Health status, coping strategies, and alexithymia in subjects with androgenetic alopecia: a questionnaire study. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14:139-45.
4. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Impact of different skin conditions on quality of life. *G Ital Dermatol Venereol* 2013;148:255-61.
5. Trüeb RM. Female Alopecia: Guide to Successful Management. Springer-Verlag 2013.
6. Iorizzo M, Tosti A. Treatments options for alopecia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2015, 16(15):2343-2354.
7. Alves R, Grimalt R. Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study to Assess the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg*. 2016 Apr;42(4):491-497.
8. Gupta AK, Carviel JL. Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia. *Journal of Dermatological Treatment* 2016.
9. Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenic alopecia: Pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev in Mol Med*. 2002; 4(22):1-11.
10. Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Boyle P, et al. Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: Prevalence and risk factors. *British J of Derm*, 2003; 149(6):1207-1213.
11. Gentile P, Garcovich S, Bielli A, Scioli MG, Orlandi A, Cervelli V. The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Translational Medicine* 2015; 4:1-7.
12. Santos Z, Avci P, Hamblin MR. Drug discovery for alopecia: gone today, hair tomorrow. *Expert Opin Drug Discov*. 2015;10:269-92.
13. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci* 1951; 53:708-728.
14. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J* 1975; 68:1359-1365.
15. Ludvig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97:247-254.
16. Savin R. Evaluating androgenetic alopecia in male and female patients: an improved visual method of classifying and tracking hair loss using computer-generated male and female pattern and density scales. The Upjohn Company, Kalamazoo 1994.
17. Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *BMJ* 1998; 317(7162):865-869.
18. Sacchidanand S (red). Hair and Hair Disorders: Diagnosis and Management. Jaypee 2015.
19. Yim E, Nole KL, Tosti A. 5-alpha-reductase inhibitors in androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21(6):493-498.



**Gabinet Medycyny Estetycznej
lek. med. Przemysław Styczeń**

00-773 Warszawa,
ul. Dolna 17/1 (Concept Medica)
tel. 608 555 664

e-mail: witam@drstyczen.pl
www.drstyczen.pl www.mezoterapia.pl

20. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5- α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974; 186:1213-1215.
21. Park KY, Kim IS, Kim BJ, Kim MN. Letter: Autologous fat grafting and platelet-rich plasma for treatment of facial contour defects. *Dermatol Surg*. 2012;38:1572-1574.
22. Krasna M, Domanovic D, Tomsic A, Svaiger U, Jeras M. Platelet gel stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2007;16:105-110.
23. Yip L, Sinclair R. Antiandrogen therapy for androgenetic alopecia. *Expert Rev Dermatol* 2006; 1(2):261-269.
24. Schiavone G, Raskovic D, Greco J, et al. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2014;40(9):1010-1019.
25. Lynch M, Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature. *Journal of Dermatological Treatment*. 2016; 27(3): 285-289.
26. Singhal P, Agarwal S, Dhoot PS, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in treatment of androgenetic alopecia. *Asian J Transfus Sci*. 2015;9(2):159-162.
27. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225-228.
28. Li ZJ, Choi HI, Choi DK, Sohn KC, Im M, Seo YJ, et al. Autologous platelet-rich plasma: A potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg*. 2012;38:1040-1046.
29. Giusti I, Rughetti A, D'Ascenzo S, Millimaggi D, Pavan A, Dell'Orso L, et al. Identification of an optimal concentration of platelet gel for promoting angiogenesis in human endothelial cells. *Transfusion*. 2009;49:771-778.
30. Rughetti A, Giusti I, D'Ascenzo S, Leocata P, Carta G, Pavan A, et al. Platelet gel-released supernatant modulates the angiogenic capability of human endothelial cells. *Blood Transfus* 2008;6:12-17.
31. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 2004; 62: 489-496.
32. Golos A, Trelinski J. Kliniczne zastosowanie osocza bogatopłytkowego. *Hematologia* 2014, tom 5, nr 3:252-259.
33. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am. J. Sports Med*. 2006; 34:1774-1778.
34. Cieslik-Bielecka A, Gazdzik TS, Bielecki TM, Cieslik T. Why the platelet-rich gel has antimicrobial activity? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 103:303-305.
35. Moojen DJF, Everts PAM, Schure R-M, et al. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res*. 2008 Mar; 26:404-410.
36. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: Implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114:1502-1508.
37. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002; 30:97-102.
38. 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.
39. Watt-Smith S. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. *Br Dent J*. 2005; 199:799.
40. Lin SS, Montemurro NJ, Krell ES. Orthobiologics in foot and ankle surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016; 24:113-122.
41. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg FPS*. 2002; 18:27-33.
42. Beitzel K, Allen D, Apostolakis J, et al. US definitions, current use, and FDA stance on use of platelet-rich plasma in sports medicine. *J Knee Surg*. 2015; 28:29-34.
43. Amgar G, Bouhanna P. Platelet-Rich Plasma: A Therapy for Hair Growth. *Prime* 2013; 20-31.
44. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, et al. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol*. 1989; 109:429-440.
45. Hom DB, Maisel RH. Angiogenic growth factors: their effects and potential in soft tissue wound healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992; 101:349-354.
46. Takikawa M, Nakamura S, Nakamura S, et al. Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth. *Dermatol Surg*. 2011; 37:1721-1729.
47. Li W, Enomoto M, Ukegawa M, et al. Subcutaneous injections of platelet-rich plasma into skin flaps modulate proangiogenic gene expression and improve survival rates. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 129:858-866.
48. Arsheep, Kumaran MS. Platelet-rich plasma in dermatology: boon or bane? *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2014; 80:5-14.
49. Cho JW, Kim SA, Lee KS. Platelet-rich plasma induces increased expression of G1 cell cycle regulators, type I collagen, and matrix metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts. *Int J Mol Med*. 2012; 29: 32-36.
50. Rogers N. Commentary on autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg* 2012; 38:1047-1048.
51. Gkini MA, Kouskousis AE, Tripsianis G, Rigopoulos D, Kouskousis K. Study of Platelet Rich Plasma Injections in the Treatment of Androgenetic Alopecia Through an OneYear Period. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014; 7(4):213-219.
52. Khatu SS, More YE, Gokhale NR, et al. Platelet-rich plasma in androgenic alopecia: myth or an effective tool. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014; 7:107-110.
53. Betsi E-E, Germain E, Kalbermatten DF, et al. Platelet-rich plasma injection is effective and safe for the treatment of alopecia. *Eur J Plast Surg*. 2013; 36:407-412.
54. Uebel CO, da Silva JB, Cantarelli D, Martins P. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118:1458-1466.
55. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, et al. A randomized, double-blind, placebo- and active controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol* 2013; 169:690-694.
56. Cervelli V, Garcovich S, Bielli A, et al. The effect of autologous activated platelet rich plasma (AA-PRP) injection on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. *BioMed Res Int*. 2014; art ID 760709:1-9.
57. Kang JS, Zheng Z, Choi MJ, et al. The effect of CD34+ cell containing autologous platelet-rich plasma injection on pattern hair loss: a preliminary study. *J Eu Aca Dermatol Venereol*. 2014; 28:72-79.
58. Borhan R, Gasnier C, Reygagne P. Autologous platelet rich plasma as a treatment of male androgenetic alopecia: study of 14 cases. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2015; 6:292.
59. Rinaldi F, Sorbellini E, Coscera T. The role of platelet rich plasma to control anagen phase: Evaluation in vitro and in vivo in hair transplant and hair treatment. *Int J Trichol*. 2011; 3:14-15.
60. Lopez V, Vaya A, Bautista D, Ricart JM. Autologous platelet-rich plasma as a potential therapeutic tool in androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68:SAB103.
61. Dohan Ehrenfest DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101:e51-5.
62. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol* 2007; 78:661-669.
63. Werther K, Christensen IJ, Nielsen HJ. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) in circulating blood: significance of VEGF in various leucocytes and platelets. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62:343-350.
64. Drago L, Bortolin M, Vassena C, et al. Plasma components and platelet activation are essential for the microbial properties of autologous platelet-rich plasma: an in vitro study. *PLoS One* 2014; 9:e107813.
65. Kadry R, Hamadah I, Al-Issa A et al. Multifocal scalp abscess with subcutaneous fat necrosis and scarring alopecia as a complication of scalp mesotherapy. *J Drugs Dermatol* 2008. 7:72-73.
66. Fukaya M, Ito A. A new economic method for preparing platelet-rich plasma. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014; 2:e162.
67. Styczeń P. Regulacje prawne dotyczące wyrobów medycznych (2): Klasyfikacja wyrobów medycznych. *Dermatologia Estetyczna* 2016; 2(103):341-343.
68. Styczeń P. Czym należy kierować się przy wyborze zestawów do pozyskiwania osocza bogatopłytkowego? *Aesthetica* 2016; 4(16):24-28.