

# PROSPECTS

## IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(4), 39-43  
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review Article

### EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PLATELET-RICH PLASMA THERAPY IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS COMPARED TO OTHER TREATMENT METHODS

Magdalena Makarewicz<sup>1</sup>, Anna Łysiak<sup>2</sup>, Katarzyna Łysiak\*<sup>3</sup>, Barbara Maziarz<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Puławy Hospital - Independent Public Health Care Institution, Józefa Bema 1, 24-100 Puławy, Poland.

<sup>2</sup> Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Doktora Kazimierza Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Poland.

<sup>3</sup> Stefan Cardinal Wyszyński Provincial Specialist Hospital Independent Public Health Care Center in Lublin, al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin, Poland.

<sup>4</sup> Independent Public Clinical Hospital named after Prof. Orłowski, Center for Postgraduate Medical Education in Warsaw, Czerniakowska 231, 00-416 Warsaw, Poland.

\* Correspondence, e-mail: kas.lysiak@gmail.com

Received: 11.06.2024 / Accepted: 12.09.2024 / Published: 29.10.2024

#### ABSTRACT

Osteoarthritis is a common condition affecting a large proportion of the population. It is associated with a significant reduction in quality of life due to pain and limited joint mobility. There are many methods of treatment, among them conservative methods, pharmacological or surgical treatment can be mentioned. The purpose of this article is to analyze the effectiveness of intra-articular injections of platelet-rich plasma (prp) compared to other methods. Platelet-rich plasma is widely used in the treatment of osteoarthritis. Many sources prove its effectiveness in reducing pain, compared to injections of other substances, but there are also studies about the lack of sufficient evidence or the effect of prp similar to the placebo effect. The use of platelet-rich plasma is a promising method of treating osteoarthritis, however, further research and long-term observations are needed to introduce this method to the standards of treatment. The article was based on scientific publications in the Pubmed database. The database was searched on July 28 2023 using the phrases 'osteoarthritis', 'PRP', 'Platelet-rich plasma'. After reading the titles of found articles, 39 publications were selected. After the pre-analysis of the abstracts, 15 full-text works were selected to prepare the article.

**KEYWORDS:** osteoarthritis; PRP; platelet-rich plasma.

Article is published under the CC BY license.

#### 1. Wstęp

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest bardzo częstym schorzeniem dotykającym około 10% światowej populacji. Jest to jedna z pięciu najbardziej upośledzających chorób, która dotyka ponad jedną trzecią populacji osób starszych po 65 roku życia. Dotyczy chrząstki stawowej i wiąże się z występowaniem zmian przerostowych kości [1,2]. Na częstość jej występowania ma wpływ wiele czynników ryzyka, w tym predyspozycje genetyczne, płeć żeńska, wiek pacjenta, przebyte urazy, otyłość [3]. Utrata i zniszczenie chrząstki stawowej jest etapem końcowym choroby, jednak należy pamiętać, że cały proces obejmuje połączenie procesów mechanicznych, komórkowych i biochemicznych. Destrukcja stawów powoduje zaburzenia równowagi mediatorów stanu zapalnego w stawie, czego skutkiem jest dalsza degeneracja chrząstki, degeneracja

macierzy pozakomórkowej, apoptoza chondrocytów, zapalenie ogólnoustrojowe, przebudowa kości i powstawanie osteofitów [4]. Wśród najczęściej występujących objawów możemy wyróżnić przede wszystkim ból stawów. Jest to symptom, który skłania pacjenta do zgłoszenia się do specjalisty. Ból nasila się wraz ze wzrostem aktywności. Pacjenci zgłaszają występowanie sztywności porannej, czyli uczucia usztywnienia i blokady stawu zaraz po obudzeniu. Ten objaw utrzymuje się do około 30 minut po przebudzeniu, następnie zmniejsza się w ciągu dnia. Odróżnia to chorobę zwyrodnieniową stawów od reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) gdzie sztywność może utrzymywać się ponad 45 minut. Występowanie tych objawów obniża jakość życia i ogranicza wykonywanie codziennych czynności [5].

Choroba zwyrodnieniowa stawów najczęściej

występuje w mocno obciążonych stawach, takich jak kolana, biodra, kręgosłup, stawy dłoni i palców, ale może dotknąć każdy staw. Diagnozę stawia się na podstawie badania klinicznego oraz badań obrazowych, wśród których najpowszechniejsze są zdjęcia z badania rentgenowskiego (RTG). Na zdjęciach RTG można zauważyć zmiany w postaci torbieli, stwardnień podchrzęstnych, osteofity brzeżne i zwężenie szpar stawowych [6].

Wśród metod leczenia można wyróżnić metody: a) nefarmakologiczne, takie jak edukacja pacjenta i nauka samodzielnego radzenia sobie z czynnikami ryzyka choroby, ćwiczenia fizyczne, utrata wagi, fizjoterapia, stosowanie ortez; b) farmakologiczne, do których należy podawanie środków przeciwbólowych i przeciwzapalnych w formie doustnej lub dostawowej (kortykosteroidy), suplementacja kwasem hialuronowym (HA), podawanie osocza bogatopłytkowego (PRP) oraz autologicznych mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC), miejscowe stosowanie żeli przeciwzapalnych, zażywanie suplementów diety, takich jak glukozamina i siarczan chondroityny oraz c) chirurgiczne takie jak operacja artroskopowa, osteotomia i endoprotezoplastyka stawu kolanowego [6]. Czasami zdarza się, że z obawy lub ze względów zdrowotnych pacjenci nie mogą sobie pozwolić na zabieg chirurgiczny, dlatego tak ważne jest znalezienie alternatywnych rozwiązań i możliwości uśmierzania bólu.

## 2. Alternatywne formy leczenia

Wśród najczęściej stosowanych metod uśmierzania bólu i poprawy jakości życia należą iniekcje dostawowe. Dostawowe podawanie leków ma wiele zalet, wśród których należy wymienić zwiększoną lokalną biodostępność, zmniejszoną ekspozycję ogólnoustrojową, mniej działań niepożądanych i obniżony koszt terapii [7]. Iniekcje powinny być jak najmniej bolesne, dlatego należy wybrać właściwe miejsce wstrzyknięcia. W badaniach stwierdzono, że iniekcje w część przyśrodkową podrzepkową i nadrzepkową są bardziej bolesne niż iniekcja podrzepkowa po stronie bocznej. Wynika to z tego, że po stronie przyśrodkowej tkanki miękkie tworzą cieńszą warstwę oraz konieczne jest przejście przez mięsień obszerny przyśrodkowy skośny. Podczas iniekcji po stronie bocznej pacjent powinien leżeć na plecach z lekko zgiętym stawem. Igłę wprowadza się między rzepkę a kłykcie kości udowej. W przypadku ciężkiej choroby zwyrodnieniowej przedziału rzepkowo-udowego lub otyłości zaleca się dostęp przedni przyśrodkowy lub boczny w stosunku do ścięgna rzepki. Planowanie przebiegu igły, znalezienie miejsca docelowego i ominięcie sąsiadujących ścięgien i struktur nerwowo-naczyniowych są niezwykle ważne, dlatego istotna jest umiejętność rozpoznania różnych napotkanych typów tkanek podczas wkłuwania igły.

Do głównych czynników ryzyka powikłań iniekcji dostawowych można zaliczyć operacje stawów, RZS i inne choroby stawów, cukrzycę, infekcje w planowanym miejscu wstrzyknięcia, zaawansowany wiek i stosowanie leków immunosupresyjnych. Planowe wstrzyknięcia należy odłożyć, jeśli pacjent może być narażony na jakiś rodzaj zakażenia [8].

## 3. Osocze bogatopłytkowe (PRP)

Osocze bogatopłytkowe (PRP) to preparat uzyskiwany poprzez odwirowanie krwi pacjenta, zawierający znaczną ilość płytek krwi (co najmniej dwukrotnie większą niż

w pełnej krwi). Płytki krwi, będące fragmentami megakariocytów, odgrywają istotną rolę w utrzymaniu równowagi tkankowej, regulacji reakcji zapalnych oraz procesu krzepnięcia. Mają one zdolność do hamowania apoptozy chondrocytów, wspierania odbudowy tkanek kostnych i naczyń krwionośnych, modulacji stanu zapalnego oraz stymulacji syntezy kolagenu [4,9,10]. Te działania są możliwe dzięki obecności czynników wzrostu, uwalnianych z ziarnistości alfa płytek krwi [11]. Płytki krwi posiadają trzy rodzaje ziarnistości:  $\alpha$ -granule, gęste granule i granule lizosomalne. Alfa-granule zawierają szereg czynników wzrostu, takich jak płytkopochodne czynniki wzrostu (PDGF), insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oraz transformujący czynnik wzrostu (TGF). Główną funkcją tych czynników wzrostu obecnych w osoczu jest przyciąganie i aktywacja innych komórek układu odpornościowego. Innymi czynnikami, które są zawarte w ziarnistościach  $\alpha$  są chemokiny i cytokiny (zasadowe białko proplatekcyjne, czynnik płytkowy 4 (PF4) i selektyna P), biorące udział w prowokowaniu chemotaksji, proliferacji i dojrzewaniu komórek, a także w modulowaniu cząsteczek zapalnych. Gęste ziarnistości płytek krwi zawierają substancje takie jak ADP, serotonina, ATP, dopamina, histamina, polifosforany i epinefryna, które wpływają na aktywację płytek krwi oraz proces tworzenia skrzepliny. Histamina i serotonina zwiększają przepuszczalność naczyń włosowatych, co sprzyja przenikaniu komórek zaangażowanych w proces zapalny, takich jak makrofagi, co z kolei stymuluje fibroblasty, komórki macierzyste i chondrocyty. W ziarnistościach lizosomalnych znajdują się hydrolazy, elastaza, katepsyna D i E oraz lizozym [12]. Główne czynniki, które odgrywają rolę w procesach naprawczych chrząstki i są uwalniane po podaniu osocza, to m.in.: tkankowy czynnik wzrostu B (TGF- $\beta$ ), białka morfogenetyczne kości (BMP), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), płytkopochodne czynniki wzrostu (PDGF), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) oraz czynnik wzrostu hepatocytów (HGF) [13].

Istnieją trzy metody produkcji osocza bogatopłytkowego [14].

- Filtracja krwi. Jej produktem jest osocze z wysoką liczbą płytek krwi i PDGF oraz małą liczbą leukocytów.

- Wirowanie pojedyncze, które zwiększa liczbę płytek około trzykrotnie w porównaniu do poziomu wyjściowego. Systemy takie jak autologiczne kondycjonowane osocze (ACP) (*Arthrex, Naples, Floryda*) i Cascade PRP (*MTF Biologics, Edison, New Jersey*) tworzą warstwę osocza zawierającą płytki krwi oraz oddzielną warstwę z krwinkami. Szybkie przygotowanie systemu sprawia, że są one bardziej efektywne, co eliminuje konieczność dodawania antykoagulantu.

- Wirowanie podwójne, które pozwala osiągnąć produkt z liczbą płytek nawet ośmiokrotnie wyższą niż poziom podstawowy oraz zawierający wysoką zawartość leukocytów. Systemy takie jak Biomet GPS (*Zimmer Biomet, Warszawa, Indiana*) i MagellanPRP (*Isto Biologics, Hopkinton, Massachusetts*) dzielą próbkę krwi na trzy warstwy: warstwę z erytrocytami, kożuszek z leukocytami i płytkami krwi oraz warstwę osocza uboższego w płytki krwi.

W wyniku powyższych metod można otrzymać cztery rodzaje produktów [15].

- Czyste PRP (P-PRP) z niską zawartością leukocytów, które można wstrzykiwać w postaci płynu lub żelu.
- Bogate w leukocyty PRP (L-PRP) z większym stężeniem płytek krwi. Może być stosowane w postaci aktywowanego żelu lub płynu.
- Czystą fibrynę bogatopłytkową (P-PRF), uzyskiwaną poprzez wirowanie podwójne, o postaci żelu.
- Fibrynę bogatą w leukocyty i płytki krwi (L-PRF), jest to żel bogaty w leukocyty, którego nie można wstrzykiwać i stosować miejscowo.

Osocze bogate w krwinki białe stanowi istotne źródło cytokin i enzymów, które odgrywają kluczową rolę w procesie gojenia i zapobieganiu infekcjom [16]. Jednak obecność krwinek białych może również prowadzić do uwalniania cytokin prozapalnych oraz metaloproteinaz macierzy (MMP), które mogą wywierać działanie przeciwstawne [17]. Poza tym, udowodniono pozytywny wpływ osocza na proliferację chondrocytów oraz zwiększenie produkcji kolagenu typu II [4].

#### 4. Zastosowanie osocza bogatopłytkowego - przegląd badań

Aktualnie w literaturze pojawia się wiele sprzecznych wniosków na temat skuteczności PRP w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów i łagodzeniu bólu.

W badaniu Petrella, obejmującym 150 pacjentów z sześciomiesięcznym okresem obserwacji, podzielono kohortę na trzy grupy: leczonych aktywowanym PRP, pojedynczą dawką wysokocząsteczkowego kwasu hialuronowego (HMWHA) i niskocząsteczkowym kwasem hialuronowym (LMWHA). Wyniki wysunięto na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS), oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (EQ VAS) oraz oceny funkcji kolana przy użyciu wskaźnika *International Knee Documentation Committee* (IKDC). Lepsze rezultaty odnotowano u pacjentów leczonych osoczem bogatopłytkowym ( $p < 0,005$ ). Warto również zaznaczyć, że we wszystkich grupach odpowiedź była lepsza u młodszych pacjentów oraz u tych z krótszą historią choroby [18].

W pracy Cerza i wsp. opisano randomizowane badanie kontrolne (RCT), które wykazało znacząco lepsze wyniki po miejscowym wstrzyknięciu PRP w porównaniu z kwasem hialuronowym ( $p < 0,001$ ) do 24 tygodni po iniekcji. W badaniu wzięło udział 120 uczestników [19].

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez Dold i wsp. przeanalizowano dziesięć badań dotyczących zastosowania osocza bogatopłytkowego w leczeniu zwyrodnieniowej choroby stawu biodrowego lub kolanowego. Odnotowano poprawę w zakresie odczuwanego bólu oraz funkcji stawów po sześciu miesiącach, co zgłaszali pacjenci. Warto podkreślić, że żadne z badań nie wykazało pogorszenia wyników leczenia. Istotnym mankamentem jest jednak brak długoterminowych obserwacji w dostępnych badaniach [20].

Biorąc pod uwagę dowody zarówno za, jak i przeciw terapii dostawowej, należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, że iniekcje dostawowe cechują się silnym efektem placebo. Wszystkie subiektywne odczucia, takie jak ból

i sztywność, zgłaszane przez pacjentów mogą być wrażliwe na efekt placebo [21].

W randomizowanym badaniu klinicznym RESTORE z 2021 r., w którym uczestniczyło 269 pacjentów, uczestników podzielono na dwie grupy. W obu grupach zastosowano 3 dostawowe wstrzyknięcia w odstępach tygodniowych. W pierwszej grupie były to iniekcje PRP ubogiego w leukocyty, a w drugiej iniekcje z soli fizjologicznej. Po 12 miesiącach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie objawów ani struktury stawu [22].

Według metaanalizy przeprowadzonej przez Filardo i wsp. z 2021 r. głównym wynikiem był ogólny wynik WOMAC (*ang. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) oceniany 6 i 12 miesięcy po wstrzyknięciu. W badaniach objętych metaanalizą, 1403 pacjentów otrzymało iniekcje osocza bogatopłytkowego, a 1426 było w grupach kontrolnych. Wyniki analizy wskazują na brak istotnych różnic w pierwszych miesiącach po wstrzyknięciu, ale wykazują korzyści od 6. miesiąca aż do 12-miesięcznej obserwacji. W porównaniu z innymi terapiami dostawowymi, PRP wykazuje przewagę głównie dzięki trwalszym efektom, które stają się widoczne z czasem, gdy efekty placebo lub innych terapii dostawowych zanikają [23].

Wśród terapii dostawowych często porównuje się skuteczność osocza bogatopłytkowego z kwasem hialuronowym lub glikokortykosteroidami. Metaanaliza przeprowadzona przez Zhao i wsp., uwzględniająca siedem badań (w tym pięć randomizowanych i dwa kohortowe) z udziałem łącznie 941 pacjentów, wykazała, że dostawowe wstrzyknięcie PRP w porównaniu z iniekcją kwasu hialuronowego może łagodzić ból kolana i poprawiać funkcję u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Dodatkowo, niektóre badania sugerują, że jednoczesna aplikacja PRP i HA może wspierać naprawę zwyrodnienia chrząstki i opóźnić postęp choroby [24].

Raieissadat i wsp., w swoim badaniu obejmującym 238 pacjentów z łagodną do umiarkowanej chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, podzielili uczestników na 4 grupy. Jedna grupa otrzymywała kwas hialuronowy (3 dawki co tydzień), druga PRP (2 dawki w odstępie 3 tygodni), trzecia osocze bogate w czynnik wzrostu - PRGF (2 dawki w odstępie 3 tygodni), a czwarta ozon (3 dawki tygodniowo). Analiza wyników wykazała, że wstrzyknięcia ozonu przyniosły szybkie efekty i lepsze wyniki po 2 miesiącach, jednak efekty terapeutyczne PRP, PRGF i HA były lepsze w 6-miesięcznej obserwacji. Dodatkowo stwierdzono, że tylko u pacjentów z grup PRP i PRGF poprawa utrzymywała się przez 12 miesięcy [25].

W badaniu Bansal i wsp. również porównano wyniki terapii PRP z kwasem hialuronowym. Obserwacjami objęto 150 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej osocze bogatopłytkowe (preparaty wystandaryzowane: 10 miliardów płytek krwi i bez leukocytów) lub kwas hialuronowy (HA; 4 ml), po 75 pacjentów w każdej grupie. Obserwacje prowadzono przez rok. Wyniki wykazały większą skuteczność terapii PRP w porównaniu z HA w zakresie zmniejszenia bólu. Ponadto po roku prowadzenia terapii, leczenia doraźnego co najmniej raz w tygodniu wymagało 24 pacjentów (37,5%) z grupy PRP i 36 pacjentów (52,9%) z grupy kontrolnej. Dodatkowo w grupie PRP odnotowano 26% redukcję

stosowania paracetamolu w porównaniu z grupą kontrolną stosującą kwas hialuronowy. Jednak w żadnej z grup nie zauważono wzrostu grubości chrząstki w badaniu rezonansem magnetycznym. W pracy stwierdzono także trudności w porównywaniu wyników z innymi badaniami z powodu braku wystandaryzowanych dawek PRP, które mogą się różnić w zależności od metody uzyskania preparatu [2].

W badaniu przeprowadzonym przez Jubert i wsp. porównano pojedynczą iniekcję kortykosteroidu z pojedynczą iniekcją LP-PRP u pacjentów z późnym stadium choroby zwyrodnieniowej stawów. Według autorów PRP skutecznie łagodzi ból i poprawia jakość życia pacjentów; jednak w przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą efekty PRP były porównywalne z efektami kortykosteroidów [26].

Phillips i wsp. dokonali przeglądu systematycznego 27 wytycznych praktyki klinicznej (CPG) na temat zapobiegania, diagnozowania i leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Pozwoliło to na sformułowanie nowych wniosków dotyczących skuteczności iniekcji dostawowych. Badanie ujawniło różne CPG w zależności od położenia geograficznego, uwzględniając czynniki kulturowe i ekonomiczne. Z analiz wynika, że stosowanie iniekcji kwasu hialuronowego było najczęściej kwestionowane w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego z powodu licznych sprzecznych zaleceń. Zbadano także iniekcje kortykosteroidów (CS) oraz wstrzyknięcia osocza bogatopłytkowego (PRP). Badacze wykazali istnienie 20 zaleceń przemawiających za stosowaniem HA, 21 zaleceń przemawiających za stosowaniem kortykosteroidów oraz 9 zaleceń, które były niejednoznaczne lub nie były w stanie wydać formalnego zalecenia za lub przeciw stosowaniu osocza bogatopłytkowego. Większość przytoczonych zaleceń dotyczy stosowania HA i kortykosteroidów w celu złagodzenia objawów, gdy inne możliwości nieoperacyjne są nieskuteczne. Stwierdzono, że kortykosteroidy zapewniają szybkie i krótkotrwałe złagodzenie objawów ostrych epizodów zaostrzenia choroby, natomiast kwas hialuronowy może wykazywać długotrwałe i opóźnione działanie. W przytoczonej pracy wspomniano także o braku wystarczających dowodów, aby wydać jednoznaczne zalecenie za lub przeciw stosowaniu osocza bogatopłytkowego [27].

W maju 2014 r. Wielka Brytania za pośrednictwem NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) opublikowała wytyczne na temat wstrzyknięć osocza bogatopłytkowego w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Stwierdzają one, że obecne dowody dotyczące iniekcji PRP nie budzą wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa. Natomiast dowody na skuteczność są niewystarczające pod względem jakości. W związku z tym NICE zaleca, aby procedura ta była stosowana wyłącznie w specjalnych przypadkach [28].

## 5. Wnioski

Zastosowanie osocza bogatopłytkowego może sprzyjać zmniejszeniu dolegliwości bólowych w chorobie zwyrodnieniowej stawów i wykazuje dobre działanie w porównaniu do innych środków. Wciąż jednak brakuje konsensusu co do przygotowania wystandaryzowanego dawkowania o odpowiedniej bezwzględnej liczbie płytek

krwi oraz wystarczających dowodów na wprowadzenie go do standardów leczenia. Zatem wymagane są kolejne badania, szczególnie o dłuższym okresie obserwacji.

**Wkład autorów:** opracowanie koncepcji, M.M, A.Ł.; metodologia, A.Ł, B.M; walidacja K.Ł; proces badawczy, M.M, A.Ł, K.Ł; materiały M.M, A.Ł, K.Ł, B.M; zasoby, B.M, K.Ł; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, M.M, A.Ł; recenzja i redakcja, K.Ł; wizualizacja A.Ł, B.M; nadzór M.M. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję artykułu.

**Finansowanie:** Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

**Konflikt interesów:** Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## References

1. Goodman, S. Osteoarthritis. In *Expert Guide to Rheumatology*, Yee, A., Paget, S., Eds.; American College of Physicians: Philadelphia, PA, USA, 2005; pp. 269-283.
2. Bansal, H.; Leon, J.; Pont, J.L.; Wilson, D.A.; Bansal, A.; Agarwal, D.; Preoteasa, I. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. *Sci. Rep.* 2021, 11, Art. No: 3971. DOI: 10.1038/s41598-021-83025-2. Erratum in: *Sci. Rep.* 2021, 11, Art. No: 18612.
3. DiCesare, P.E.; Abramson, S.; Samuels, J. Pathogenesis of osteoarthritis. In *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th ed.; Firestein, G.S.; Kelley, W.N., Eds.; Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2009; pp.1685-1704.
4. Cook, C.S.; Smith, P.A. Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2018, 11, 583-592. DOI: 10.1007/s12178-018-9524-x.
5. Manek, N.J.; Lane, N.E. Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management. *Am. Fam. Physician.* 2000, 61, 1795-1804.
6. Sinusas, K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician.* 2012, 85, 49-56. Erratum in: *Am. Fam. Physician.* 2012, 86, 893.
7. Emami, A.; Tepper, J.; Short, B.; Yaksh, T.L.; Bendele, A.M.; Ramani, T.; Cisternas, A.F.; Chang, J.H.; Mellon, R.D. Toxicology Evaluation of Drugs Administered via Uncommon Routes: Intranasal, Intraocular, Intrathecal/Intraspinal, and Intra-Articular. *Int. J. Toxicol.* 2018, 37, 4-27. DOI: 10.1177/1091581817741840.
8. Testa, G.; Giardina, S.M.C.; Culmone, A.; Vescio, A.; Turchetta, M.; Cannavò, S.; Pavone, V. Intra-Articular Injections in Knee Osteoarthritis: A Review of Literature. *J. Funct. Morphol. Kinesiol.* 2021, 6, Art. No: 15. DOI: 10.3390/jfmk6010015.
9. Jones, I.A.; Togashi, R.; Wilson, M.L.; Heckmann, N.; Vangsness, C.T. Jr. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2019, 15, 77-90. DOI: 10.1038/s41584-018-0123-4.

10. El-Kadiry, A.E.; Lumbao, C.; Salame, N.; Rafei, M.; Shammaa, R. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet-rich plasma for treating knee osteoarthritis: a one-year non-randomized retrospective comparative study. *BMC Musculoskelet Disord.* **2022**, *23*, Art. No: 23. DOI: 10.1186/s12891-021-04910-5.
11. Xie, X.; Zhang, C.; Tuan, R.S. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res. Ther.* **2014**, *16*, Art. No: 204. DOI: 10.1186/ar4493.
12. Szwedowski, D.; Szczepanek, J.; Paczesny, Ł.; Zabrzynski, J.; Gagat, M.; Mobasher, A.; Jeka, S. The Effect of Platelet-Rich Plasma on the Intra-Articular Microenvironment in Knee Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, Art. No: 5492. DOI: 10.3390/ijms22115492.
13. Khoshbin, A.; Leroux, T.; Wasserstein, D.; Marks, P.; Theodoropoulos, J.; Ogilvie-Harris, D.; Gandhi, R.; Takhar, K.; Lum, G.; Chahal, J. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Systematic Review With Quantitative Synthesis. *Arthroscopy.* **2013**, *29*, 2037-2048. DOI: 10.1016/j.arthro.2013.09.006.
14. Marmotti, A.; Rossi, R.; Castoldi, F.; et al. PRP and articular cartilage: a clinical update. *Biomed. Res. Int.* **2015**, *2015*, Art. No: 542502. DOI: doi: 10.1155/2015/542502
15. Dohan Ehrenfest, D.M.; Andia, I.; Zumstein, M.A.; Chang-Qing, Z.; Pinto, N.R.; Bielecki, T. 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.
16. Filardo, G.; Kon, E.; Pereira Ruiz, M.; Vaccaro, F.; Guitaldi, R.; Di Martino, A.; et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **2011**, *20*, 2082-2091. DOI: 10.1007/s00167-011-1837-x.
17. Braun, H.; Kim, H.; Chu, C.; Drago, J. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes. *Am. J. Sports Med.* **2014**, *42*, 1204-1210. DOI: 10.1177/0363546514525593.
18. Petrella, R.J.; Petrella, M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.* **2006**, *33*, 951-956.
19. Cerza, F.; Carni, S.; Carcangiu, A.; Di Vavo, I.; Schiavilla, V.; Pecora, A.; De Biasi, G.; Ciuffreda, M. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am. J. Sports Med.* **2012**, *40*, 2822-2827. DOI: 10.1177/0363546512461902.
20. Dold, A.P.; Zywił, M.G.; Taylor, D.W.; Dwyer, T.; Theodoropoulos, J. Platelet-rich plasma in the management of articular cartilage pathology: a systematic review. *Clin. J. Sport Med.* **2014**, *24*, 31-43. DOI: 10.1097/01.jsm.0000432855.85143.e5.
21. Abhishek, A.; Doherty, M. Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* **2013**, *21*, 1229-1235. DOI: 10.1016/j.joca.2013.04.018.
22. Bennell, K.L.; Paterson, K.L.; Metcalf, B.R.; Duong, V.; Eyles, J.; Kasza, J.; Wang, Y.; Cicuttini, F.; Buchbinder, R.; Forbes, A.; Harris, A.; Yu, S.P.; Connell, D.; Linklater, J.; Wang, B.H.; Oo, W.M.; Hunter, D.J. Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* **2021**, *326*, 2021-2030. DOI: 10.1001/jama.2021.19415.
23. Filardo, G.; Previtali, D.; Napoli, F.; Candrian, C.; Zaffagnini, S.; Grassi, A. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cartilage.* **2021**, *13*, 364S-375S. DOI: 10.1177/1947603520931170.
24. Zhao, J.; Huang, H.; Liang, G.; Zeng, L.F.; Yang, W.; Liu, J. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* **2020**, *21*, Art. No: 224. DOI: 10.1186/s12891-020-03262-w.
25. Raeissadat, S.A.; Ghazi Hosseini, P.; Bahrami, M.H.; Salman Roghani, R.; Fathi, M.; Gharooee Ahangar, A.; Darvish, M. The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* **2021**, *22*, Art. No: 134. DOI: 10.1186/s12891-021-04017-x.
26. Joshi Jubert, N.; Rodríguez, L.; Reverté-Vinaixa, M.; Navarro, A. Platelet-rich plasma injections for advanced knee osteoarthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Orthop. J. Sports Med.* **2017**, *5*, Art. No: 232596711668938. DOI: 10.1177/2325967116689386.
27. Phillips, M.; Bhandari, M.; Grant, J.; Bedi, A.; Trojian, T.; Johnson, A.; Schemitsch, E. A Systematic Review of Current Clinical Practice Guidelines on Intra-articular Hyaluronic Acid, Corticosteroid, and Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: An International Perspective. *Orthop. J. Sports Med.* **2021**, *9*, Art. No: 23259671211030272. DOI: 10.1177/23259671211030272.
28. Shahid, M.; Kundra, R. Platelet-rich plasma (PRP) for knee disorders. *EFORT Open Rev.* **2017**, *2*, 28-34. DOI: 10.1302/2058-5241.2.160004.