

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FAKULTA TĚLESNÉ VÝCHOVY A SPORTU

Vliv léků ze skupiny SYSADOA na gonartrózu

Diplomová práce

Vedoucí práce:

Ing. Petr Kubový

Vypracovala:

Ing. Lenka Pavlová

Praha, září 2014

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 5. 9. 2014

.....

podpis diplomanta

Evidenční list

Souhlasím se zapůjčením své diplomové práce ke studijním účelům. Uživatel svým podpisem stvrzuje, že tuto diplomovou práci použil ke studiu a prohlašuje, že ji uvede mezi použitými prameny.

Jméno a příjmení:

Fakulta / katedra:

Datum vypůjčení:

Podpis:

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu své diplomové práce Ing. Petru Kubovému za pomoc s realizací jednotlivých měření a za jeho rady a připomínky.

Abstrakt:

Název: Vliv léků ze skupiny SYSADOA na gonartrózu

Cíle: Cílem této diplomové práce je určení vlivu tříměsíčního užívání farmak ze skupiny SYSADOA na subjektivní vnímání obtíží spojených s gonartrózou a na změnu reologických vlastností osteoartritického kolenního kloubu.

Metody: Ve spolupráci s rehabilitačními a ortopedickými pracovišti bylo získáno 18 probandů s gonartrózou II. stupně. Tito probandi byli rozděleni do dvou skupin - do skupiny experimentální (kde užívali preparát Proenzi 3 plus) a do skupiny kontrolní (kde užívali placebo). U všech pacientů bylo v rámci výzkumu provedeno vstupní klinické vyšetření, odběr anamnézy, vyplnění WOMAC dotazníku a měření na kloubním reometru. Po dvanácti týdnech užívání preparátů bylo provedeno kontrolní měření a byly vyhodnoceny změny subjektivního vnímání obtíží a změny reologických vlastností postiženého kolenního kloubu.

Výsledky: Výsledky objektivně měřených parametrů jasně ukázaly, že má přípravek Proenzi 3 plus pozitivní vliv na reologické vlastnosti kolenního kloubu s gonartrózou. U experimentální skupiny došlo, narozdíl od skupiny kontrolní, ke statisticky významnému zlepšení obou měřených parametrů.

Co se týče výsledků subjektivního hodnocení probandů, byly výsledky obou skupin podobné. Statisticky signifikantní zlepšení bylo patrné pouze u jednoho ze tří parametrů. Tento fakt poukazuje na výrazný placebo efekt kontrolní skupiny.

Klíčová slova: gonartróza, SYSADOA, reologie, WOMAC

Abstract:

Title: The influence of pharmacological substances from the SYSADOA group on knee osteoarthritis.

Objectives: The aim of this work is to determine the effect of three - month usage of pharmacological substances from the SYSADOA group on the subjective perception of the difficulties associated with the knee osteoarthritis and on the rheological changes in the joint.

Methods: In collaboration with rehabilitation and orthopedic centres 18 probands with knee osteoarthritis in the second degree were obtained. These probands were divided into two groups - the experimental group (including those who have taken Proenzi 3 plus) and the control group (including those who have taken placebo). With all the patients the input clinical examination and the medical history were done. Probands had been using these preparations for twelve weeks. After this time, the changes in the subjective perception using the WOMAC test and rheological changes in the joint were evaluated, using a special knee rheometer.

Results: The results of objectively measured parameters clearly proved that the Proenzi 3 plus has a positive effect on the rheological properties of the knee osteoarthritis. The experimental group had a statistically significant improvement in both of these parameters, as opposed to the control group. Concerning subjective evaluation, the results were similar in both groups. Statistically significant improvement was seen in only one of the three measured parameters. This fact shows strong placebo effect in the control group, which is almost the same as the values obtained in the experimental group.

Keywords: knee osteoarthritis, SYSADOA, rheology, WOMAC

Obsah

Úvod.....	8
1 Přehled současného stavu problematiky	9
1.1 Kolenní kloub	11
1.1.1 Artikulující kosti	11
1.1.1.1 Femur	11
1.1.1.2 Tibie	11
1.1.1.3 Patela.....	11
1.1.2 Vazivový aparát	12
1.1.2.1 Kloubní pouzdro	12
1.1.2.2 Menisky	13
1.1.2.3 Vazy	13
1.1.3 Synoviální membrána a tekutina.....	14
1.1.4 Chrupavka.....	15
1.1.4.1 Složení chrupavky.....	16
1.1.4.2 Struktura chrupavky.....	17
1.1.4.3 Změny kloubní chrupavky	18
1.1.5 Kineziologie kolenního kloubu.....	19
1.1.5.1 Pohyby kolenního kloubu	19
1.1.5.2 Svaly zajišťující pohyb kolenního kloubu	20
1.1.6 Biomechanika kolenního kloubu	20
1.2 Osteoartróza	21
1.2.1 Epidemiologie	22
1.2.2 Etiopatogeneze.....	22
1.2.3 Rizikové faktory	23
1.2.4 Symptomatologie nemoci	24
1.2.5 Gonartróza	24
1.2.6 Vyšetření	25
1.2.7 Stádia osteoartrózy dle RTG.....	25
1.2.8 Léčba osteoartrózy	26
1.2.8.1 Konzervativní terapie.....	26
1.2.8.2 Ortopedické operace	27
1.3 Léky ze skupiny SYSADOA	28
1.3.1 Glukosamin sulfát	29
1.3.2 Chondroitin sulfát	29
1.3.3 Kyselina hyaluronová	29
1.3.4 Diacerein.....	30
1.3.5 ASU (avocado and soybean unsaponifiables)	31
1.4 Reologie a reologické vlastnosti	31
2 Cíle práce a hypotézy.....	32
3 Zvolené metody zpracování.....	33
3.1 Výzkumný soubor.....	33
3.2 Použitý preparát ze skupiny SYSADOA	33

3.3	Provedení	34
3.3.1	Průběh realizace výzkumu	35
3.3.2	Anamnestický dotazník.....	35
3.3.3	Klinické vyšetření	36
3.3.4	WOMAC dotazník.....	36
3.3.5	Vyšetření na kolenním reometru.....	37
3.3.5.1	Analýza výsledků z reometru	39
4	Výsledky	42
4.1	Užívání placebo tablet a přípravku Proenzi 3 plus	42
4.2	Výsledky reologického měření	42
4.3	Výsledky WOMAC dotazníků.....	43
4.4	Celkové shrnutí výsledků.....	43
5	Diskuze	49
5.1	Potvrzení hypotéz	49
5.2	Porovnání výsledků s dalšími autory	50
5.3	Komentář k jednotlivým metodám měření	51
5.4	Omezení studie	52
6	Závěr	53
	Seznam obrázků	62
	Seznam grafů.....	62
	Seznam tabulek	62
	Seznam příloh:	63

Seznam použitých symbolů a zkratek

GAG - glykosaminoglykan

GS - glukosamin sulfát

CHS - chondroitin sulfát

m. - musculus

OA - osteoartróza

RTG - rentgen

SYSADOA - symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis

TEP - totální endoprotéza

WOMAC - west ontario and McMaster osteoarthritis index

Úvod

Osteoartróza v posledních letech obsadila post nejčastějšího kloubního onemocnění. Vyskytuje se u více než 15 % populace a stává se nejdiskutovanějším tématem v řadách ortopedů. Jejich ordinace jsou zaplněny pacienty přicházejícími nejen pro pocity bolesti a zhoršení funkce kloubů, ale i z důvodu pracovních a sociálních omezení. Populace starší 65 let trpí obtížemi spojenými s osteoartrózou nosných kloubů až z 50 %. Prevalence onemocnění i nadále stoupá ve spojitosti se stárnutím obyvatelstva a s přibývajícím rizikovými faktory.

Na osteoartrózu je nutno pohlížet jako na následek složité mechanické, biologické a biochemické interakce. S tímto pohledem by se mělo přistupovat i k samotné léčbě. Ta by měla být vždy komplexní a měla by zahrnovat jak prostředky nefarmakologické, například režimová opatření nebo fyzioterapii, tak i prostředky farmakologické. Tato diplomová práce byla sepsána ve snaze odpovědět na otázku účinnosti používaných chorobu modifikujících léků ze skupiny SYSADOA.

Cílem práce je určit vliv tříměsíčního užívání farmak ze skupiny SYSADOA na subjektivní vnímání obtíží spojených s gonartrózou a na změnu reologických vlastností postiženého kolenního kloubu. Pro splnění těchto cílů byla nejprve v diplomové práci popsána problematika biomechaniky a kineziologie kolenního kloubu a problematika osteoartrózy. Dále byly nastudovány zástupci skupiny symptomaticky pomalu působících léků a jejich účinnost, která byla již mnohokrát zkoumána v zahraničních studiích.

Poprvé v České Republice i v zahraničí byla pro realizaci výzkumu využita kombinace všech dostupných měřících metod - metoda subjektivního hodnocení pomocí dotazníků WOMAC, měření na unikátním reometru i měření velikosti kloubní štěrbin z RTG snímků. Předmětem této diplomové práce bude shrnutí změn subjektivního hodnocení obtíží a změn reologických vlastností naměřených na reometru. Vyhodnocení RTG snímků není součástí této práce, neboť přesahuje její rámec.

1 Přehled současného stavu problematiky

Vlivem léků ze skupiny SYSADOA na gonartrózu se zabývalo již velké množství zahraničních autorů, výsledky studií jsou však různé.

Účinky glukosamin sulfátu (jakožto nejznámějšího zástupce této skupiny) v terapii osteoartrózy byly dokázány v řadě studií. Skupina Cochrane Collaboration vydala v roce 2005 aktualizovanou meta - analýzu randomizovaných kontrolovaných studií. Dvacet randomizovaných studií potvrdilo pozitivní účinky GS oproti placebo v parametrech bolesti (o 28%) a v parametru funkce kloubu v Lequesneho indexu (o 21%). Dalšíh pět studií statisticky významné účinky GS oproti placebo neprokázalo (56).

Následující dvě studie již neporovnávaly pouze subjektivní pocity pacienta, ale měřily také progresi osteoartrózy na zužování kloubní štěrbiny z opakovaných rentgenových snímků. Studie J. S. Reginstera sledovala, zda bude mezi léčenou skupinou a placebo skupinou po třech letech rozdíl v progresi úbytku kloubní štěrbiny. Výsledkem byla významná progese u placebo skupiny, kde byla průměrná ztráta 0,31 mm, oproti minimální progresi u skupiny užívající glukosamin sulfát - zde byl úbytek 0,06 mm. Také ve WOMAC skóre bylo pozorováno výrazné zlepšení subjektivního vnímání u léčené skupiny, zatímco u placebo skupiny se dokonce subjektivní příznaky zhoršily (50).

V Pavelkově studii, která se také věnovala progresi úbytku kloubní štěrbiny, se potvrdila progese u placebo skupiny a nevýrazný úbytek u skupiny užívající glukosamin sulfát. Průměrná progese u skupiny s placebem zde byla 0,19 mm, zatímco progese u léčené skupiny jen 0,04 mm. Předdefinované hodnoty zúžení (0,5 mm) dosáhlo 14% pacientů užívajících placebo a 5% pacientů léčených přípravkem. Závěrem bylo též potvrzené zpomalení progese osteoartrózy kolenního kloubu při užívání léků ze skupiny SYSADOA (47).

Účinky kombinace glukosamin sulfátu s chondroitin sulfátem se zabývala komplexní meta - analýza University Liège v Belgii. Ta shrnuje výsledky randomizovaných kontrolovaných studií v rozmezí let 1980 - 2002. Závěrem meta - analýzy je velmi významná účinnost GS i CHS ve všech sledovaných parametrech (52).

Studie O. Clegga však naopak upozornila, že dle jejich výsledků nemají léky ze skupiny SYSADOA lepší účinky na subjektivní vnímání pacientů v porovnání se skupinou užívající placebo. Pozoruhodným aspektem této studie však byl obrovský placebo efekt - 60% pacientů zaznamenalo dvacetiprocentní pokles WOMAC skóre od výchozího stavu po 24. týden. Výsledky se lišily u mírné a těžší formy osteoartrózy. U mírné formy nebyly zaznamenány značné rozdíly mezi placebo skupinou a léčenou skupinou. U těžší formy byly rozdíly o něco významnější, avšak pro autora stále nedostatečné (6).

Samotnou účinností CHS u gonartrózy se zabývala Mazzierova dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie. Stotřicet pacientů bylo sledováno při užívání CHS po dobu 3 měsíců. Hodnocen byl Lequesneho index, spotřeba analgetik a subjektivní hodnocení progresu bolesti v klidu a při běžných denních činnostech. Výsledky prokázaly nesignifikantní zlepšení ve všech parametrech u skupiny s terapií CHS (39).

Většina těchto studií využila pouze hodnocení subjektivních obtíží pacientem (pomocí dotazníků WOMAC nebo Lequesneho indexu). Pouhé dvě studie použily objektivní hodnocení měření velikosti kloubní štěrbiny z RTG snímků (47, 50).

Na FTVS UK byla v roce 2012 provedena studie, ve které byla kromě subjektivního hodnocení využita nová unikátní metoda měření změn reologických vlastností kolenního kloubu pomocí reometru. Závěrem bylo zlepšení subjektivních příznaků i zlepšení reologických vlastností kloubů u skupiny pacientů užívajících Proenzi (34).

1.1 Kolenní kloub

1.1.1 Artikulující kosti

Kolenní kloub patří mezi velice složité systémy. V lidském těle představuje největší kloub a řadí se do skupiny kloubů válcovitého typu. Spojuje se zde distální část femuru, proximální část tibie a patela (7, 53).

1.1.1.1 Femur

Distální konec femuru tvoří mediální a laterální kondyly, které vytváří kontaktní plochu pro patelu. Distálně a dorzálně jsou kondyly odděleny ve fossa intercondylaris femoris. Na vnitřní a zevní ploše kondylů vyběhají epikondyly, na kterých začínají postranní vazy. V nosné části má chrupavka výšku 2 - 3 mm (43).

1.1.1.2 Tibie

Proximální část tibie je tvořena dvěma kloubními plochami oddělenými v hrbolcích eminentia intercondylaris. Kloubní plochy jsou skloněny dorzálně asi o 10°. Mediální plocha má oválný tvar a je více prohloubená než laterální, která je kruhovitá. Interkondylická eminence je tvořena dvěma hrbolky, na které se upínají zkřížené vazy. Chrupavka je v nosné části 2 - 4 mm vysoká. Pod rovinou kloubní plochy ventrálně se nachází drsnatina - tuberositas tibiae, kde se upíná šlacha m. quadriceps femoris (43).

1.1.1.3 Patela

Patela patří mezi sezamské kosti. Má trojúhelníkový tvar, velikostí je příčně i podélně dlouhá 4 - 5 cm a výška je u mužů 24 - 26 mm a u žen 22 - 24 mm. Kloubní plocha je rozdělená na dvě části. Laterální je větší a obvykle konkávní a mediální je menší konkávní či konvexní (43). Patela nemá pouze funkci zpevnění přední plochy kolenního pouzdra, ale je také jakousi kladkou, na které dochází ke změně směru tahu m. quadriceps femoris. Sval bez česky by vyvinul výrazněji menší sílu, než sval podepřený kladkou pately. Čím větší je změna tahu m. quadriceps femoris (čím více je koleno ve flexi), tím větší je síla, která tlačí česku proti přední ploše femuru. Se znalostí tohoto mechanismu můžeme porozumět tendencím k poškození u abnormálního zatížení ve

dřepu nebo v kleku například u vzpěračů. Kloubní chrupavka na vnitřním povrchu pately je nejsilnější kloubní chrupavka v lidském těle. Je vysoká 5 - 7 mm a proto její výživa difúzí z dutiny kolenního kloubu není jednoduchá (10).

K vlastnímu spojení v kolenním kloubu dochází ve třech oblastech:

- V oblasti tibiálního kondylu femuru a tibiální kloubní plochy na kosti holenní. Tento kondyl je výrazně vypouklý a má vejčitý tvar, zatímco kloubní plocha tibie je plochá. Inkongruenci kloubních ploch proto vyrovnává destička vazivové chrupavky poloměsíčitého tvaru - meniscus medialis. Tento tvar připomíná písmeno C, jehož ventrální konec se pojí vazivově s fossa intercondylica anterior. Menisky nemají po celé ploše stejnou výšku, na zevním konvexním okraji jsou vyšší než na okraji konkávním (53).
- V oblasti fibulárního kondylu stehenní kosti a fibulární kloubní plochy tibie. Zdejší inkongruence kloubních ploch je vyrovnána pomocí meniscus lateralis. Fibulární meniskus má kruhovitý tvar a je více pohyblivý, proto je méně často traumaticky poraněn. Oba menisky spojuje příčný vaz ligamentum transversum genus (53).
- A na závěr v patelofemorálním spojení, které je tvořeno ploškou mezi styčnými plochami mediálního a laterálního kondylu femuru, ve které klouže patela (53).

1.1.2 Vazivový aparát

1.1.2.1 Kloubní pouzdro

Kloubní pouzdro se na femuru upíná 1 až 1,5 cm od kloubních ploch a ventrálně vybíhá několik centimetrů proximálně v recessus suprapatellaris. Na tibií se upíná těsně vedle kloubní plochy a stejně jako na femuru vybíhá ventrálně, tentokrát distálním směrem k tuberositas tibiae (43). Vpředu po stranách pately se mezi synoviální vrstvu a zevní vrstvu pouzdra vsouvá tuková vrstva, která tvoří při extendovaném kolenním kloubu dva měkké valy po stranách. Pouzdro je zesíleno vazy. Vpředu pomocí ligamentum patellae, které je konečným úponem m. quadriceps femoris. Jeho povrchová část přechází přes patelu a je od kloubu oddělena Hoffovým tělesem (53).

Inervace kloubních pouzder je dvojitá - senzitivní a autonomní. Pro inervaci kloubů byl stanoven tzv. Hiltonův zákon, dle kterého periferní nerv, který inervuje sval vykonávající pohyb v kloubu, inervuje zároveň i kůži a kloubní pouzdro. V kloubních pouzdrech a zesilujících kloubních vazech můžeme najít čtyři typy receptorů:

- Golgiho tělíska reagující na zvýšené napětí pouzdra nebo vazů - tyto receptory mají za úkol chránit pouzdro před přepětím.
- Ruffiniho tělíska registrující polohu kloubu a rychlost pohybu.
- Vater - Paciniho tělíska citlivá na vibrace - receptory tohoto typu registrují pohyb, ale nerozpoznávají jeho směr.
- Volná nervová zakončení zaznamenávající bolest a tlak (10).

1.1.2.2 Menisky

Inkongruenci kloubních ploch vyrovnávají již zmíněné menisky. Meniscus medialis et lateralis jsou vlastně lamely složené po obvodu z hustého vaziva, které dále přechází ve vazivovou chrupavku (10). Tyto srpkovité útvary doplňují kloubní plochy tibie po okrajích tak, aby měly konkávní tvar odpovídající konvexitám kondylů femuru (43).

- Meniscus medialis - je větší a má poloměsíčitý tvar. Jeho cípy jsou upnuty do area intercondylaris anterior et posterior. Mediální meniskus je uprostřed pevně srostlý s částí vnitřního kolaterálního vazů a je tedy fixovaný třemi body (dva cípy a střed). Dle jeho anatomických proporcí je patrné, že je i méně pohyblivý než meniscus lateralis. To sebou ale přináší také větší množství traumatizací (10, 43).
- Meniscus lateralis - má kruhový tvar a pokrývá téměř celou plochu zevního kondylu holenní kosti. Přední cíp je uchycen v blízkosti předního zkříženého vazů, zatímco zadní cíp se upíná v area intercondylaris posterior. Přední a zadní cíp se ve skutečnosti téměř dotýkají, proto je zevní meniskus značně pohyblivější (43).

1.1.2.3 Vazy

Vazivový aparát kolenního kloubu je velmi důmyslný a je také nejsložitějším vazivovým systémem všech velkých kloubů (43). Nejdůležitějšími jsou vazy postranní, zkřížené a tractus iliotibialis (10, 29).

- Zkřížené vazy jsou umístěny ve fossa intercondylaris. Ligamentum cruciatum anterius začíná na vnitřní ploše zevního kondylu femuru dorzálně, směřuje ventro - medio - distálním směrem a upíná se na přední část area intercondylaris anterior. Ligamentum cruciatum posterius začíná od přední části laterální plochy mediálního kondylu, dále směřuje dorzo - latero - distálním směrem a upíná se do area intercondylaris posterior (43, 53).

Obě ligamenta cruciata jsou přibližně stejně dlouhá, ale ligamentum cruciatum posterius je zhruba o třetinu silnější a je tak i nejsilnějším vazem kolenního kloubu. Oba vazy fungují jako stabilizátory kolenního kloubu a také brzdí vnitřní rotaci (10).

- Po stranách je kloubní pouzdro zpevněno pomocí ligamentum collaterale tibiale et fibulare. Vnitřní postranní vaz začíná na vnitřním epikondyly femuru a upíná se na vnitřním a zadním okraji tibie. Srůstá s kloubním pouzdrem a tím také s vnitřním meniskem. Zevní postranní vaz se táhne od zevního epikondyly femuru po caput fibulae lýtkové kosti (29, 53).
- Tractus iliotibialis je zesílením povrchové fascie stehna v jeho laterální části. Má složité upevnění. Částečně se upíná do oblasti distálního femuru, částečně do oblasti laterálního okraje pately a největším podílem anterolaterálně na proximální část tibie (43).

1.1.3 Synoviální membrána a tekutina

Synoviální tekutina je derivátem krevní plazmy produkovaným synoviální membránou, která vystýlá kloubní pouzdro (24). Synoviální membránu tvoří nesouvislá vrstva plochých buněk - synovialocytů. Mezi synovialocyty jsou mezery, kterými prosvítají hluboko uložené buňky a kolagenní vlákna hlubokých vrstev kloubního pouzdra. Tyto buňky zodpovídají za tvorbu kyseliny hyaluronové a lubricínu zajišťujících klouzavost kloubních ploch. Synovialocyty produkují čirou až lehce nažloutlou synoviální tekutinu. Ta má v kloubu tři základní funkce:

- Zabezpečuje výživu a určitou měrou i reparaci bezcévných kloubních chrupavek (disků a menisků).
- Udržuje pružnost chrupavek.
- Snižuje tření kloubních povrchů (10).

Patologické procesy v kolenním kloubu mění složení synoviální tekutiny a tím i její vlastnosti. Výsledkem je poté obvykle poškození chrupavek (10).

1.1.4 Chrupavka

Tvar kloubních hlavic a jamek je dotvářen pomocí kloubních chrupavek (10). Ta je vlastně specializovanou mezenchymální tkání, ve které má mezibuněčná hmota pevnou konzistenci. Mezibuněčná hmota dává chrupavce pevnost a pružnost a tím umožňuje odolat mechanickým nárazům bez trvalých deformací. Pružná a hladká chrupavka tlumí nárazu při dopadu a zprostředkovává kostním strukturám hladký klouzavý pohyb (16).

Rozeznáváme několik druhů chrupavek:

- Buněčná chrupavka - vyskytuje se pouze v embryonálním stádiu.
- Hyalinní (sklovitá) chrupavka - chondrocyty mají kulovitý tvar. V embryonálním stádiu vytváří podstatnou část skeletu. Později se vyvíjí v kloubní chrupavku, konce žeber, mečovitý výběžek hrudní kosti, nosní přepážku, chrupavku hrtanu, průdušnici a průdušky.
- Elastická chrupavka - oproti hyalinní chrupavce je méně průhledná a obsahuje větší množství elastických a kolagenních fibril, proto je také velmi pružná. Tento typ se vyskytuje na ušním boltci a v drobných průduškách.
- Chrupavka vazivová - má bílou barvu a obsahuje kolagenní vlákna, mezi kterými se nacházejí chondrocyty. Vyskytuje se v nitrokloubních a meziobratlových discích a v čelistním a akromioklavikulárním kloubu (33).

Intraartikulární chrupavka je hyalinního typu. Neobsahuje cévy ani nervy, na jejím povrchu je tzv. chondrální membrána, což je vlastně vrstva polysacharidů, která svým lubrikačním efektem snižuje tření. Výživa chrupavky je zabezpečena ze synoviální tekutiny pomocí difuze a ze subchondrálních cév. Typickým rysem je pro chrupavku nízká koncentrace kyslíku a anaerobní mechanismus. Pro metabolismus buněk je potřebná glukóza využívaná cestou anaerobní glykolýzy. Metabolismus je pomalý, což je příčinou pomalého reparačního procesu v chrupavce a dá se říci, že každé poškození chrupavky vyžaduje hojení po dobu řady měsíců. I přes tento pomalý metabolismus ale v chrupavce probíhá kontinuální náhrada a výměna buněk (16).

1.1.4.1 Složení chrupavky

Kloubní chrupavka je velmi trvanlivá a odolná tkáň, která je schopna dlouhodobě nést cyklické zatížení a vysoký konstantní tlak, který odpovídá až čtyřnásobku tělesné hmotnosti. Ve zdravé chrupavce kloubu je při normálních okolnostech přítomen pouze jeden typ buněk - chondrocyty. Ty jsou zodpovědné za syntézu a udržení stability vnitřního prostředí v extracelulárním matrix. Mezibuněčná hmota vzniká z chondrocytů, které jsou umístěny v dutinkách matrix - v tzv. lakunách. V lakunách jsou chondrocyty obsaženy po jednom, nebo ve skupinách ze dvou až osmi buněk, které vznikly z jedné mateřské buňky. Součástí matrix jsou:

- kolageny
- proteoglykany
- kyselina hyaluronová
- glykoproteiny (16).

Kolagen vytváří jakousi síťovinu, která dává chrupavce její tvar. Síťovina je tvořena převážně z kolagenu typu II. Dále se zde vyskytuje i kolagen typu IX, který ukotvuje proteoglykany v síti a kolagen typu VI, který vytváří hmotu obklopující chondrocyty a tím je chrání před mechanickým poškozením (16, 33).

Proteoglykany obsahují chondroitin - 4 - sulfát, chondroitin - 6 - sulfát, keratansulfát a také agrekan, který patří mezi proteiny vážící se na kyselinu hyaluronovou. Proteoglykany ve vazbě s kyselinou hyaluronovou vytvářejí tzv. proteoglykanové agregáty, které zvyšují odolnost proti kompresi a zlepšují pružnost chrupavky. Kyselina hyaluronová se ale vyskytuje také volně v synoviální tekutině. Zde přispívá k viskoelasticitě a stabilitě vnitřního prostředí (16).

Glykoproteiny, mezi jejichž zástupce patří spojovací protein, fibronectin a chondronektin, zvyšují přilnavost chondrocytů ke kolagenu matrix (16, 33).

Tab. 1: Složení chrupavky dle procent hmotnosti (16)

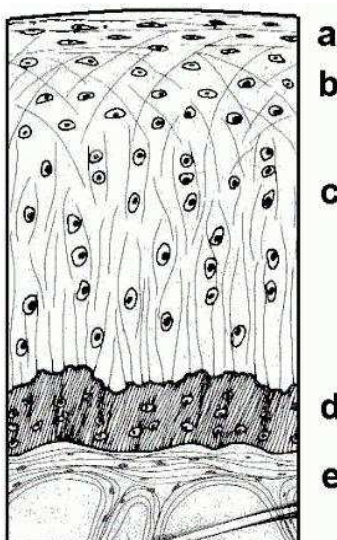
Složení extracelulární matrix	Poměrné zastoupení dle % hmotnosti
voda	65 - 80 %
kolagen typu II	10 - 20 %
ostatní kolageny	do 5 %
proteoglykany	do 5 %
další komponenty	do 5 %

Kloubní chrupavka po obvodu navazuje na již zmíněnou synoviální membránu kloubního pouzdra produkující synoviální tekutinu. Ve zdravém kolenním kloubu se fyziologicky vyskytují nejvýše 4 ml tekutiny (16).

1.1.4.2 Struktura chrupavky

Kloubní chrupavku lze rozdělit na čtyři základní vrstvy:

- povrchová vrstva (stratum superficiale)
- střední neboli přechodová vrstva (stratum intermedium)
- hluboká neboli radiální vrstva (stratum radiatum)
- vrstva kalcifikované chrupavky (stratum calcificatum) (10, 16, 33).



Obr. 1: Struktura chrupavky a) povrchová vrstva, b) přechodová vrstva, c) hluboká vrstva, d) vrstva kalcifikované chrupavky, e) subchondrální kost (44)

Jednotlivé vrstvy chrupavky mají rozdílnou morfológickou podobu a jiné mechanické vlastnosti. Buňky jednotlivých vrstev se liší tvarem, velikostí, orientací ke kloubnímu povrchu, ale i metabolickou aktivitou. Tyto zóny nejsou ostře ohraničeny, ale vzájemně se prolínají (16).

Povrchová vrstva je nejslabší. Obsahuje oploštělé chondrocyty, které jsou uloženy mezi kolagenní vlákna probíhající téměř rovnoměrně s kloubním povrchem. Tímto rozložením je zvýšena odolnost a pevnost povrchové vrstvy v tahu. Chondrocyty produkují matrix s vysokým obsahem kolagenu, ale s nízkým obsahem proteoglykanů. Na okraji této vrstvy přivráceném do kloubní dutiny je tenký proteinový film, který eliminuje přímý kontakt chondrocytů s kloubním povrchem (10, 16).

V přechodové vrstvě jsou vlákna obloukovitě zatočena do hloubky chrupavky a ukotvena až do kostní kompakty. Toto rozložení vytváří jakýsi systém oblouků, který dobře odolává tlaku. Mezi jemnými vlákny vrstvy je jen velmi malé množství mezibuněčné hmoty a téměř zde chybějí buňky (10).

Radiální vrstva je složena z větších kulovitých buněk organizovaných do štíhlých sloupců orientovaných kolmo k povrchu. Zde buňky produkují většinu mezibuněčné hmoty celé chrupavky. Tato vrstva obsahuje také nejvíce proteoglykanů. Schopnost chrupavky odolávat kompresi a zátěži při dopadu nejvíce ovlivňuje přechodová a radiální vrstva (10, 16, 33).

Vrstva kalcifikované chrupavky sousedí s kostí. Tato hluboká vrstva prodělavá v průběhu let největší změny a ve stáří má již jen asi poloviční tloušťku (16).

1.1.4.3 Změny kloubní chrupavky

V zátěžové oblasti je chrupavka schopna odolávat tlakům až o velikosti čtyřnásobku tělesné hmotnosti. Z popisu jednotlivých vrstev chrupavky vyplývá, že její pevnost a odolnost je podmíněna především obsahem proteoglykanů a specifickým rozložením kloubních fibril povrchové a přechodové vrstvy. Odolnost chrupavky se však v průběhu života snižuje. Jedním ze základních projevů degenerace chrupavky je snížení počtu proteoglykanů a ztráta ochranných elastických vlastností matrix. Z matrix se také uvolňují štěpné produkty proteoglykanů do synoviální tekutiny, kde vyvolávají zánětlivou reakci (10).

Tab. 2: Změny kloubní chrup. způsobené věkem při přirozeném stárnutí a při OA (16)

Chrupavka	Změny vlivem věku	Změny při osteoartróze
Struktura	Struktura je stabilní, místy je možné povrchové rozvláknění.	Povrchové rozvláknění je progresivní, dochází ke snížení množství matrix (zúžení tloušťky chrupavky s postupnou kompletní ztrátou v určitých regionech).
Buňky	Dochází k poklesu denzity chondrocytů a ke snížení syntetické aktivity.	Dochází ke snížení počtu chondrocytů, k počátečnímu zvýšení syntetické aktivity a k výskytu fibroblastů v regionech s reparační vazivovou chrupavkou.
Matrix	Dochází k poklesu koncentrace vody, poklesu proteoglykanů a ke snížení odolnosti povrchové vrstvy proti střižným a tlakovým silám.	Dochází k počátečnímu vzestupu koncentrace vody, progresivní ztrátě proteoglykanů a kolagenu. Zvyšuje se permeabilita a snižuje odolnost na zátěž.

1.1.5 Kineziologie kolenního kloubu

Kolenní kloub je systém, který musí plnit dva protichůdné požadavky - umožnit stabilitu při současné mobilitě (58). Mezi tzv. statické stabilizátory patří tvar kloubních ploch, vazy, kloubní pouzdro a menisky. Tzv. dynamickou stabilizaci zajišťují svaly kolenního kloubu (11).

1.1.5.1 Pohyby kolenního kloubu

Vzhledem k anatomickému tvaru kolenního kloubu se ke dvěma základním pohybům kolenního kloubu - flexi a extenzi, přidávají i rotační pohyby (11, 58).

Flexe kloubu je možná až do 120°, pasivně až do 140° dle stavu m. rectus femoris a objemu stehna a lýtky (15, 58). Tento pohyb probíhá v několika fázích. Počáteční flexe - prvních 5° je provázena tzv. počáteční rotací. Zevní kondyl femuru se otáčí, zatímco vnitřní kondyl se posouvá. Tímto pohybem se kolenní kloub odemkne. Další fází pohybu je valivý pohyb - femur se valí po tibií a po obou meniscích. V závěrečné fázi se zmenší kontakt femuru s tibií a menisky se posunou po tibií dozadu.

Flexe je dokončena v meniskotibiálním spojení, přičemž posun zevního menisku je asi 12 mm, zatímco posun vnitřního menisku pouze 6 mm. Při pohybu do flexe se posouvá patela distálně. Celý proces je jištěn zkříženými vazy (11).

Při pohybu do extenze probíhá celý tento cyklus obráceně až k závěrečné rotaci opačného směru, která kolenní kloub v extenzi uzamyká. Patela při extenzi klouže proximálně (11, 58).

Rotace je možná zevní (21°) a vnitřní (17°) - často uváděné hodnoty pro vnitřní rotaci 5 - 10°, a pro zevní rotaci 30 - 50° se dle nejnovějších studií nepodařilo prokázat (11).

1.1.5.2 Svaly zajišťující pohyb kolenního kloubu

Svaly zajišťující pohyby kolenního kloubu dělíme do čtyř funkčních skupin. Flexi provádějí m. biceps femoris, m. semitendinosus a m. semimembranosus. Mezi pomocné svaly patří m. gracilis, m. sartorius, m. gastrocnemius a m. popliteus. Stabilizaci pohybu zajišťují m. iliopsoas, m. pectineus a m. rectus femoris. Neutralizačními svaly jsou m. biceps femoris na jedné straně a m. semimembranosus a m. semitendinosus na straně druhé (11, 30, 31).

Extenzi zajišťuje m. quadriceps femoris. Mezi pomocné svaly patří m. tensor fasciae latae a m. gluteus maximus. Stabilizaci zajišťují břišní svaly, m. erector trunci a m. quadratus lumborum. A neutralizačními svaly jsou m. gluteus maximus, m. biceps femoris, m. semitendinosus a m. semimembranosus (11, 31).

1.1.6 Biomechanika kolenního kloubu

Kolenní kloub je nejsložitějším a rovněž nejzatěžovanějším kloubem lidského těla. Patří mezi klouby složené a jeho pohyb je kombinací valivého pohybu, rotací i posunů. Z biomechanického hlediska ho dělíme na:

- kloub femorotibiální
- kloub femoropatelní (48).

Biomechaniku kloubního spojení určuje jednak kinematická a jednak dynamická charakteristika. Kinematická charakteristika je určena především tvarem styčných ploch a jejich chrupavčítým pokrytím (43).

V femorotibiálním skloubení dochází k pohybu ve všech třech rovinách:

- Základní pohyb se zdaleka největším rozsahem probíhá v rovině sagitální (pohyb do flexe a extenze).
- Pohyb v transverzální rovině (vnitřní a vnější rotace) je ovlivněn polohou kloubu v rovině sagitální. Při plné extenzi kolenního kloubu je rotace téměř úplně blokována. Největší rotace lze dosáhnout při flexi kolenního kloubu v 90°. Nad 90° flexe rozsah vnitřní a vnější rotace klesá kvůli měkkým tkáním okolo.
- Pohyb ve frontální rovině je také závislý na velikosti flexe kolenního kloubu. Plná extenze pohybu ve frontální rovině zamezuje. Při 30° flexi je rozsah pasivní abdukce a addukce maximální – pouze ale v hodnotách několika mála stupňů. Nad 30° flexe rozsah klesá kvůli omezené funkci měkkých tkání (48).

Kolenní kloub je stabilizován ve všech těchto rovinách. Stabilitu v sagitální rovině zajišťují zkřížené vazy a funkce svalstva ze skupiny flexorů a extenzorů. Stabilita frontální roviny je zajištěna aktivními i pasivními elementy, jako jsou například postranní vazy, dolní konec m. sartorius, m. gracilis, m. semitendinosus, dolní konec m. biceps femoris a m. tensor fasciae latae (29, 43). Dynamická charakteristika byla popsána v kapitole 1.1.5.

1.2 Osteoartróza

Osteoartróza patří mezi degenerativní nezápálivé kloubní onemocnění. Charakteristické rysy u tohoto onemocnění jsou: degradace kloubní chrupavky, subchondrální skleróza, tvorba osteofytů a změny okolních měkkých tkání, jako je synoviální membrána, kloubní pouzdro, vazy a svaly. Hlavní postiženou tkání je hyalinní chrupavka, která může být primárně méněcenná nebo může být opakovaně vystavována většímu tlaku. Opotřebením může být způsobeno ale i jinou příčinou (9).

Dle Fassbendera rozlišujeme několik hlavních faktorů poškození:

- exogenní mechanické faktory
- exogenní toxické faktory
- endogenní mechanické
- endogenní nutritivní faktory (dna, diabetes mellitus...) (9, 53, 57).

1.2.1 Epidemiologie

Onemocnění je velmi časté a jeho četnost s věkem přibývá. Postihuje častěji ženy a bílé plemeno. Dle Dunгла trpí osteoartrózou asi 15 % veškeré populace, u osob nad 65 let je postižena více než polovina a nad 75 let dokonce až 80 % populace (9, 32).

Klinická diagnostika tohoto onemocnění je ztěžována faktem, že patologické změny zjištěné zobrazovacími technikami nekorelují s klinickými příznaky postižených (1, 9, 13, 37)

1.2.2 Etiopatogeneze

Dospělá kloubní chrupavka nemá, jak již bylo řečeno, cévní ani nervové zásobení, a proto se vyznačuje horší regenerací při jejím postižení. Proces, který může progredovat až v kloubní destrukci, je výsledkem nerovnováhy mezi anabolickými a katabolickými pochody. Chemicky lze situaci zjednodušit tak, že extracelulární matrix degradují proteínázy pocházející z cytokinů. Cytokiny jsou také právě příčina inhibice chondrocytů ve snaze normalizovat matrix. Další důležitou roli v rozvoji destrukce chrupavčité tkáně hrají mechanické faktory (9).

Pacienti postižení osteoartrózou mají narozdíl od jiných onemocnění sklony ke zvýšené kostní denzitě. V kloubu s pokročilou osteoartrózou se tvoří nová kost v bazálních vrstvách kalcifikované chrupavky a je tak rozšířena hraniční zóna. Pozměněná je tedy také architektura kondylů a kostní obrat se zvyšuje. Chrupavka, která je podpírána abnormálně denzní kostí, je vystavována nadměrné zátěži, která přispívá k její destrukci. Destrukce chrupavky snižuje její schopnost rovnoměrně přenášet zatížení a začnou se vytvářet lokality zvýšeného bodového zatížení. Progredující destrukce vede k uvolnění růstových faktorů, které dále dráždí lokální nárůst osteofytů. V místech maximálního zatížení chrupavka podléhá abrazi a obnaží se subchondrální kost. V té se začnou tvořit subchondrální cysty, které jsou výsledkem

pronikání synovie do spongiózní kosti. Cysty potom oslabují kost a postižené místo je dále degradováno. Konečným výsledkem celého procesu je deformace kloubu, která se subjektivně vyznačuje bolestí a pocitem ztuhlosti (9, 33).

Postup degradace chrupavky lze dle Višny rozdělit do 3 etap:

- Časná fáze poškození - působením mechanického podnětu dochází k porušení sítě matrix a ke zvýšení koncentrace vody v chrupavce. Důsledkem je degradace makromolekul a následně porucha metabolismu chondrocytů.
- Intermitentní fáze poškození - na dlouhodobé porušení matrix reagují chondrocyty zvýšenou syntézou a v místě defektu vzniká regenerační tkáň. Ve stádiu akcelerace mohou chondrocyty zůstat i několik let.
- Pozdní fáze poškození - odpověď chondrocytů postupně klesá a vyústí v úbytek kloubní chrupavky (16).

1.2.3 Rizikové faktory

Z etiologického hlediska je možné dělit osteoartrózu na primární (idiopatickou) a sekundární. Primární začíná již po 20. roce života a postihuje drobné klouby rukou, páteř, kyčelní a kolenní klouby (16).

Rozvoji sekundární osteoartrózy přispívají:

- úrazy a mikrotraumata
- trvalé přetěžování vysoké intenzity
- osteochondrosis dessecans
- kloubní dysplazie (hlavně u postižení kyčelních kloubů)
- aseptická osteonekróza kondylu
- akromegalie
- hemofilie
- neuropatické artropatie
- Pagetova choroba (16, 33).

Mezi další rizikové faktory vzniku osteoartrózy patří:

- věk
- pohlaví
- genetické predispozice
- obezita

- poruchy biomechaniky
- etnické a geografické vlivy
- kongenitální a vývojové vady (3, 5, 14, 25, 55, 59).

1.2.4 Symptomatologie nemoci

Začátek onemocnění může být nenápadný a může probíhat asymptomaticky. Postupně se začínají objevovat charakteristické symptomy, jako je:

- bolest kloubu zhoršující se při zatížení; zprvu má bolest startovací charakter, později přichází i bolesti v klidu nebo v noci
- otok kloubu
- ranní ztuhlost a pocit tuhosti kloubu, který se mírní po rozhybání
- kulhání a napadání na postiženou dolní končetinu
- ochranný spasmus okolního svalstva
- omezení kloubní pohyblivosti
- nestabilita kloubu
- osová deformity
- krepitace a drásoty při pohybu (13, 26).

Bolest kloubu bývá často nepřesně ohraničená a pacient může její zdroj chybně lokalizován do okolních svalů a do kůže nad kloubem. Lepší senzitivní inervaci má fibrózní vrstva kloubního pouzdra a vazy. Synoviální vrstva má inervaci chudší, ale přesto je velmi citlivá (10, 42).

1.2.5 Gonartróza

Gonartróza je osteoartrózou kolenních kloubů a je jednou z nejčastějších lokalizací tohoto onemocnění. Může postihovat mediální, laterální femorotibiální nebo femoropatelární kompartment. Postižení těchto jednotlivých kompartmentů má různý průběh. Při vzniku osových deformit dochází k nerovnoměrnému rozložení tlaku v kloubu při zátěži. Při varozitě kloubu se zvyšuje tlak v mediálním kompartmentu, při valgozitě kloubu naopak v kompartmentu laterálním. V takto přetěžované části kloubu dochází k rychlé progresi degenerativních změn (57).

Z klinického hlediska se gonartróza vyznačuje bolestí kolenních kloubů. Bolest má nejprve tupý, intermitentní charakter. Zhoršuje se při zatížení a ustupuje, když je kloub v klidu. Typicky se objevuje na začátku pohybu. Postupem času se stupňuje a v pozdějších stádiích bývá i bolest klidová. Ne vždy odpovídá míra bolestivosti pacienta stupni poškození kolenního kloubu. Intenzita není dána mírou degenerace, ale spíše individuálním prahem vnímání bolesti, rozdílem v pohyblivosti kloubu a velikostí zátěže. Dalším příznakem bývají drásoty při pohybu. Kloub má také sklony k tuhnutí, typická je ranní ztuhlost. Postupně dochází ke změně tvaru kolenního kloubu, ke vzniku deformit a k omezení rozsahu pohybu (10, 57).

Při klinickém vyšetření se kloub vyznačuje palpační bolestivostí a zhruběním tvarů kloubu. V kloubu vzniká otok a výpotek, který bývá zřetelný hlavně při atrofii okolního svalstva. Omezený je jak aktivní, tak i pasivní pohyb bolestí a svalovým spasmem. Objevují se změny postavení kolenních kloubů ve smyslu varozity nebo valgozity a může docházet dokonce k flekčním kontrakturám (9).

1.2.6 Vyšetření

Při stanovení diagnózy se obvykle vychází z klinického vyšetření, laboratorního vyšetření a pořízení RTG snímku (9).

Při laboratorním vyšetření je sedimentace erytrocytů i krevní obraz v normě. Při vyšetření kloubního punktátu je synoviální tekutina zmnožená, makroskopicky stejná jako u zdravého kloubu, ale nachází se v ní masivně fibrily z chrupavky (57).

S rozvojem onemocnění se na RTG snímku objevuje postupné zúžení kloubní štěrbiny, nerovnosti kloubních ploch, osteofyty, cystická projasnění a sklerotická zahuštění subchondrální kosti. Kloubní kongruence se zhoršuje. U těžké osteoartrózy kloubní štěrbina zaniká, dojde ke sklerotizaci přilehlých ploch a objeví se nestabilita a deformace kloubu (54).

CT nebo MR nebývají pro stanovení diagnózy ani terapie obvykle potřebné a indikují se v případě podezření na nekrózu kondylu femuru nebo tibie (9).

1.2.7 Stádia osteoartrózy dle RTG

Míra poškození kloubu degenerativním procesem se hodnotí dle rentgenového snímku, na kterém se hodnotí šířka kloubní štěrbiny, přítomnost osteofytů a změny samotné

kloubní struktury. Dodnes nejčastěji užívané dělení pochází již z roku 1957 dle Kellgrena a Lawrence (28)

Tab. 3: Stádia osteoartrózy dle Kellgrena a Lawrence (28)

Stádium	Nález
I.	- dochází k zúžení kloubní štěrbiny - tvoří se diskrétní osteofyty - začíná se tvořit subchondrální skleróza
II.	- dochází ke zřetelnému zúžení kloubní štěrbiny - tvoří se větší definitivní osteofyty - je patrná lehká subchondrální skleróza - objevuje se nepravidelnost kloubního povrchu
III.	- dochází k výraznému zúžení kloubní štěrbiny - tvoří se mnohočetné osteofyty - je patrná subchondrální skleróza a tvorba cyst - počínají deformity kloubu
IV.	- dochází k vymizení kloubní štěrbiny - tvoří se velké osteofyty - je patrná sub. skleróza a pseudocysty subchondrální kosti - postupují deformity

1.2.8 Léčba osteoartrózy

Podle závažnosti pacientových obtíží a míry poškození kloubu degenerativním procesem volí ortoped konzervativní nebo operační terapeutický přístup (9).

1.2.8.1 Konzervativní terapie

Cílem konzervativní terapie je vysvětlit pacientovi charakter onemocnění, zmírnit jeho bolest, potlačit zánětlivou reakci synoviální membrány, udržet pohyblivost kloubu a v neposlední řadě zabránit nebo korigovat vznik deformit a udržet sílu okolního svalstva (9).

Samotný konzervativní přístup můžeme dělit dále na léčbu nefarmakologickou a farmakologickou. Do **nefarmakologické léčby** by měla být zahrnuta:

- Úprava režimu a životosprávy pacienta - je zapotřebí omezit přetěžování postiženého kloubu a zařadit do běžných denních činností cvičení s omezením nárazů („low impact exercise“), jako je například jízda na kole

nebo na rotopedu a plavání. Na trofiku chrupavky působí pozitivně také střídání přiměřeného zatížení s odlehčením chrupavky.

- Redukce hmotnosti - týká se pacientů s nadváhou.
- Pohyb v kloubu - každodenní vhodné cvičení k zabránění vzniku kontraktur.
- Případně snížení vertikální zátěže nosných kloubů - použitím hole, berlí nebo ortézy.
- Fyzikální terapie - elektroterapie, magnetoterapie, ultrazvuk, laser, vodoléčba (9, 26, 41).

Ve **farmakologické léčbě** lze použít krátkodobě nebo dlouhodobě působící léky:

- Analgetika - zde se využívá čistě analgetického účinku, nejčastěji je jako lék první volby doporučován Paracetamol. Do této skupiny léků patří také slabé opioidy.
- Nesteroidní antirevmatika - zmenšují bolest a tlumí zánětlivé změny inhibicí enzymu cyklooxygenázy (např. ibuprofen, diclofenac, piroxicam). Jejich možné vedlejší efekty ale zahrnují poškození GIT, peptický vřed, poruchy ledvin, jater nebo krvácení. Proto byly dále vyvinuty specifické COX - 2 inhibitory (nimesulid, meloxicam, celecoxib, rofecoxib), které mají menší výskyt vedlejších účinků a jsou voleny u pacientů s postižením GIT, koagulopatiemi v anamnéze nebo při současné terapii kortikosteroidy nebo antikoagulancii.
- Kortikosteroidy - mohou být využity ve formě obstríku v době dekompenzace osteoartrózy pro jejich protizánětlivý účinek (9, 26).
- Dlouhodobě působící léky ze skupiny SYSADOA - budou detailněji rozebrány v následující kapitole.

1.2.8.2 Ortopedické operace

- Artroskopická laváž - důkladný výplach k odstranění drobných volných fragmentů z kloubu. Z těchto fragmentů se mohou uvolňovat mediátory zánětu a laváž docílí krátkodobého zmírnění obtíží.
- Shaving - artroskopické odstranění defektů chrupavky, které působí mechanické obtíže. Efekt tohoto zásahu je také dočasný, destrukce chrupavky pokračuje.
- Debridement - zahrnuje artroskopické odstranění drobných volných nitrokloubních tělísek, fragmentů chrupavky, poškozených částí menisků či osteofytů.

- Synovektomie - chirurgická redukce hypertofické, zánětlivě pozměněné synoviální výstelky prováděná otevřeným přístupem nebo artroskopicky.
- Korekční osteotomie - napravení osy končetiny a odlehčení při postižení pouze jednoho kompartmentu kloubu spojeném s varozitou nebo valgozitou končetiny.
- Hemiarthroplastika - náhrada speciálním implantátem při poškození pouze jednoho kompartmentu bez větší osové odchylky. Kloub je po hemiarthroplastice dále náchylný k poškození a znamená tedy spíše oddálení implantace totální endoprotézy u mladších jedinců.
- Totální endoprotéza - náhrada obou kompartmentů kloubu při rozsáhlejší destrukci. Gonartróza je nejčastější indikací k implantaci TEP (totální endoprotézy) kolenního kloubu.
- Artrodéza - označuje ztuzení kloubu. Používá se při velmi těžké gonartróze s výraznými defekty na kloubních plochách, v případě horšího celkového stavu pacienta nebo v případě lokálního nálezu zabraňujícímu implantaci TEP (např. infekce) (9).

1.3 Léky ze skupiny SYSADOA

SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, neboli také méně správně „chondroprotektiva“) jsou léčiva dominující v konzervativní léčbě osteoartrózy. Do této skupiny jsou řazeny tyto látky:

- glukosamin sulfát
- chondroitin sulfát
- kyselina hyaluronová
- diacerein
- ASU (avocado and soybean unsaponifiables) (12, 20, 27).

Podstatou účinku této skupiny léčiv je podpořit metabolismus hyalinní chrupavky, stimulovat anaboličké procesy (kterými jsou syntéza kolagenu a proteoglykanů) a současně inhibovat kataboličké procesy chrupavky. Většina těchto látek vykazuje také protizánětlivý účinek založený na interakcích s prozánětlivými cytokiny. Na základě všech těchto mechanismů SYSADOA zmírňují symptomy doprovázející osteoartrózu. Výhodou léčiv je bezesporu dobrá snášenlivost a absence závažných nežádoucích účinků, protože jsou fyziologicky součástí zdravé chrupavky.

Za nevýhodu ale může být považován pomalý nástup efektu léčiv, který nastupuje s odstupem 1 - 2 měsíců, zato ale přetrvává ještě déle než 2 měsíce po vysazení léků (20, 21, 26).

1.3.1 Glukosamin sulfát

Glukosamin patří mezi aminocukry a ve formě N - acetyl - glukosamin sulfátu je základní stavební jednotkou velkého množství glykosaminoglykanů (GAG). GAG jsou polysacharidové jednotky tvořící převážnou část proteoglykanů. Glukosamin je tedy normální složka v matrix chrupavky i v synoviální tekutině (20, 36).

Glukosamin sulfát je látka stimulující chondrocyty k syntéze fyziologických glykosaminoglykanů a proteoglykanů. Má inhibiční účinek na prozánětlivé cytokiny, na enzymy destrující chrupavku i na tvorbu dalších látek poškozujících tkáň (superoxidové radikály). Glukosamin se většinou podává ve formě glukosamin sulfátu, ale existuje i forma glukosamin chloridu. Vyšší efektivita je prokázána právě u sulfátové formy. Doporučené dávkování je 1500 mg denně. K dosažení symptomatického efektu postačuje podávání 2 - 3 měsíce (20, 26, 45).

1.3.2 Chondroitin sulfát

Chondroitin sulfát je také přirozeným glykosaminoglykanem chrupavky. Rozlišujeme několik typů chondroitinu. Nejčastěji se vyskytuje chondroitin CSA a CSC (4 sulfát a 6 sulfát). Dle podílu různých typů chondroitinu se mění relativní molekulová hmotnost a tedy i fyzikálně - chemické vlastnosti chrupavky. Chondroitin sulfát tvoří stavební jednotku agrekanu a je tím pádem jednou z hlavních složek matrix chrupavky. Po perorálním podání inhibuje aktivitu enzymů poškozujících chrupavku, stimuluje biosyntézu a zlepšuje mechanicko - elastické vlastnosti chrupavky (20, 40, 59).

1.3.3 Kyselina hyaluronová

Kyselina hyaluronová je nesulfátovaný glykosaminoglykan a je hlavní součástí synoviální tekutiny a mezibuněčné hmoty v hyalinní chrupavce. Viskoelastická funkce této tekutiny je přímo úměrná koncentraci kyseliny (16). Tím, že je neobyčejně hydrofilní a přitom extrémně viskózní představuje komponentu udržující vodní

homeostázu chrupavky. Dokáže poutat vodu až do tisícinásobku své vlastní hmotnosti a funguje jako ideální biologický lubrikant (20, 38).

Při poškození kloubu osteoartrózou je pozorován úbytek kyseliny v synoviální tekutině a snížení její molekulové hmotnosti. Tím se zhoršuje lubrikace povrchu. Kyselina hyaluronová se může doplnit injekční aplikací (označuje se jako viskosuplementace), může tak částečně obnovit funkci synoviální tekutiny. Kromě obnovení fyzikálně chemických vlastností synovie je zde i farmakologický účinek. Antiflogistický efekt je docílen vazbou hyaluronátu na zánětlivé buňky a redukcí prozánětlivých cytokinů. Dále se inaktivují volné kyslíkové radikály, čímž je zabráněno dalšímu poškození chrupavky, a stimuluje se produkce vlastní kyseliny hyaluronové (20, 46).

Indikací k intraartikulárnímu podání kyseliny je OA kolenního kloubu II. - III. stupně dle Kellgrena a Lawrence, dále podání u pacientů s nedostatečnou odezvou na nefarmakologické postupy léčby, u nedostatečného efektu analgetik a antiflogistik nebo u pacientů s jejich nesnášenlivostí (onemocnění zažívacího traktu...). Obvykle se aplikuje 2 - 5 injekcí v týdenních intervalech a efekt je očekáván po dobu dalších 2 - 12 měsíců. Dosažený analgetický efekt byl v klinických studiích srovnáván s účinkem perorálně podaných nesteroidních antiflogistik nebo s účinkem intraartikulárně podaných glukokortikoidů. Vedlejším nežádoucím účinkům se dá předejít zejména správnou aplikací. Patří mezi ně lokální reakce ve smyslu bolestivosti, otoku nebo výpotku (16, 20).

1.3.4 Diacerein

Diacerein je přírodní výtažek z rebarbory, jehož účinkem je stejně jako u ostatních látek ze skupiny SYSASOA inhibice činnosti proteolytických enzymů, brzdí tedy rozvoj zánětu a bolesti doprovázejících osteoartrózu (20, 26).

Preparát se užívá dlouhodobě v denních dávkách 100 mg, úleva nastává po 2 - 4 týdnech. Vedlejším účinkem bývá zpočátku průjem, proto se doporučuje užívat zprvu 50 mg večer a teprve poté, co si tělo na látku zvykne, zvýšit dávkování na 2 x 50 mg. Kromě toho nejsou popisovány žádné vážné nežádoucí účinky (4, 26).

1.3.5 ASU (avocado and soybean unsaponifiables)

ASU je zkratka pro výtažek ze sóji a z avokáda. Tento výtažek se formuje do kapslí o hmotnosti 300 mg v poměru 200 mg výtažku ze sóji a 100 mg výtažku z avokáda. Popisované účinky přípravku jsou: stimulace produkce růstových faktorů, které vyvolávají v chondrocytech produkci extracelulární matrix chrupavky (včetně kolagenu) a dále inhibuje prozánětlivé cytokiny a aktivaci metaloproteáz, které se podílejí na degradaci mezibuněčné hmoty (18, 19, 20).

1.4 Reologie a reologické vlastnosti

Reologie je samostatný vědní obor zabývající se deformováním a tečením látek způsobeném aplikovaným napětím. Bioreologie je potom obor reologie zabývající se charakteristickými reologickými vlastnostmi biomateriálů. Což jsou ne – hookovské, ne – newtonovské, nelineární, nehomogenní látky, jejichž reologické vlastnosti ovlivňují různé proměnlivé faktory např. věk, pohlaví, psychický a fyzický stav jedince, okolní teplota, výživa nebo biorytmy (8).

Silově deformační chování tkání, tkáňových struktur a orgánů charakterizuje základní mechanické vlastnosti a z jejich časové závislosti potom také základní reologické vlastnosti. Těmi jsou viskozita, plasticita, hmotnost a elasticita (51).

Úkolem reologie je stanovit vztah mezi napětím, deformací a rychlostí deformace pro jednotlivé látky. Přesné stanovení je obvykle nemožné, proto jsou v reologii zavedeny modely sloužící k přibližnému vystižení charakteru deformačního chování různých skupin látek (17). Při modelování reologických vlastností se používají jednoduché prvky reprezentující základní vlastnosti – elasticitu, plasticitu a viskozitu. Při tom elasticita je charakterizována tuhostí, neboli Youngovým modulem pružnosti, viskozita součinitelem kinematické vazkosti a plasticita součinitelem tření. Mezi základní modely patří Maxwellův model s jednoduchým uspořádáním prvku elasticity a prvku viskozity v sérii a dále Kelvinův model s uspořádáním prvků paralelně. Na těchto modelech je potom možné simulovat působení deformace nebo tahové síly a odezvu v čase (tečení a relaxaci) (51).

2 Cíle práce a hypotézy

Cíle:

- 1) Určit vliv tříměsíčního užívání farmak ze skupiny SYSADOA na subjektivní vnímání obtíží spojených s gonartrózou.
- 2) Určit vliv tříměsíčního užívání farmak ze skupiny SYSADOA na reologické vlastnosti osteoartrotického kolenního kloubu.

Hypotézy:

- 1) Předpokládáme, že po tříměsíčním užívání farmak ze skupiny SYSADOA dojde u probandů k subjektivnímu zlepšení obtíží spojených s gonartrózou.
- 2) Předpokládáme, že po tříměsíčním užívání farmak ze skupiny SYSADOA dojde ke zlepšení reologických vlastností kolenního kloubu postiženého osteoartrózou.

3 Zvolené metody zpracování

3.1 Výzkumný soubor

Nábor probandů probíhal od října 2013 do února 2014 ve spolupráci s Centrem Prof. Čecha v Praze 10, Rehabilitační klinikou Malvazinky v Praze 5 a ambulancemi rehabilitačních lékařů a ortopedů v Praze 6. Celkem bylo osloveno 19 pracovišť, z toho 12 projevilo zájem o spolupráci ve výzkumu. Všechna pracoviště byla oslovena osobně a po dohodě s lékaři byly do čekáren a do společných prostor umístěny informační letáky. Podmínkou zařazení zájemce do výzkumu byla diagnostikovaná gonartróza II. stupně dle stupnice Kellgrena a Lawrence doložená lékařskou zprávou. Zároveň byli vyloučeni účastníci, u kterých současně probíhal jiný druh terapie - medikace nebo rehabilitace. Celkem se přihlásilo 18 probandů, z toho 13 žen a 5 mužů. 9 probandů bylo zařazeno do experimentální skupiny a 9 do skupiny kontrolní. Věkové rozhraní u žen se nacházelo mezi 34 a 78 rokem života s průměrným věkem 59,6 let, BMI (Body Mass Index) ¹ pacientek se pohyboval od 21 do 28 s průměrnou hodnotou 25,2. Věk mužů se pohyboval od 44 do 77 let, s průměrnou hodnotou 61,2. BMI pacientů spadalo mezi 25 až 34, s průměrnou hodnotou 27,8. U všech přihlášených pacientů byla diagnostikována jednostranná či oboustranná gonartróza II. stupně. Během prvního měření byli nejprve všichni účastníci seznámeni s průběhem výzkumu, všichni vstoupili do výzkumu dobrovolně a byla jim ponechána možnost kdykoliv z něj odstoupit. To vše probandi stvrdili svými podpisy v dokumentu Informovaný souhlas, který je součástí přílohy číslo 2. Druhého měření se zúčastilo 17 probandů. Jeden proband ze studie odstoupil ze zdravotních důvodů, které nijak nesouvisely s užíváním preparátu nebo s průběhem studie.

3.2 Použitý preparát ze skupiny SYSADOA

Pro realizaci výzkumu byl vybrán jeden zástupce farmak ze skupiny SYSADOA – Proenzi 3 Plus. Toto farmakum je kombinací glukosamin sulfátu, chondroitin sulfátu a ExPur komplexu, jehož součástí je kolagen typu II a vitamín C. Obsah glukosamin

¹ Body Mass Index - podíl hmotnosti v kg k druhé mocnině výšky jedince v metrech.

sulfátu je 500 mg v jedné tabletě (1500 mg v denní dávce) a obsah chondroitin sulfátu 200 mg v jedné tabletě (600 mg v denní dávce). Dávkování je stanoveno výrobcem na 3 tablety denně per os (ráno, poledne, večer), nejlépe po jídle, po dobu 2 – 3 měsíců (49).

Pro kontrolní skupinu byly ve spolupráci se společností Walmark zajištěny placebo tablety na bázi sacharózy. Placebo tablety byly speciálně navrženy tak, aby svým tvarem, barvou a hmotností odpovídaly tabletám Proenzi 3 Plus.

Preparát ze skupiny SYSADOA i placebo tablety užívali probandí po dobu 12 týdnů. Za tuto dobu se nevyskytly žádné nežádoucí účinky léčiv.

3.3 Provedení

Studie probíhala se souhlasem Etické komise FTVS UK vedené pod jednacím číslem 126/2014 (příloha číslo 1).

U všech probandů byla provedena tato vyšetření:

- odběr anamnézy
- klinické vyšetření
- vyplnění dotazníku WOMAC
- vyšetření kolenního kloubu pomocí kloubního reometru
- pořízení RTG snímků kolenních kloubů.

Každý z probandů se zúčastnil celkem třech těchto měření. První vstupní měření proběhlo na konci dubna 2014. Na tomto měření bylo probandům z experimentální skupiny podáno Proenzi 3 plus a probandům z kontrolní skupiny placebo. Obojí ke dvanáctitýdennímu užívání při denní dávce 3 tablety. Po těchto dvanácti týdnech proběhlo měření druhé, které zahrnovalo klinické vyšetření, vyplnění WOMAC dotazníku, vyšetření kolenním reometrem a pořízení RTG snímků kolenních kloubů. Následně se skupiny ve výzkumu prohodily – probandí z experimentální skupiny byli dále zařazeni do skupiny kontrolní a probandí z původní kontrolní skupiny do skupiny experimentální. Opět bylo účastníkům poskytnuto Proenzi 3 plus nebo placebo na dobu dalších 12 týdnů. Poslední měření bude provedeno koncem října 2014.

Odebrání anamnézy, klinické vyšetření, vyplnění WOMAC dotazníku a vyšetření pomocí kolenního reometru probíhalo v prostorách laboratoře biomechaniky extrémních zátěží (BEZ) na Fakultě tělesné výchovy a sportu Univerzity Karlovy v Praze 6. V prostorách laboratoře jsou po celý rok zajištěny téměř konstantní

podmínky (teplota $22^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}$, vlhkost vzduchu 45% - 55%). Termín měření byl s probandy určen telefonicky nebo e – mailem, dále byly také probandům předem zaslány potřebné informace a informovaný souhlas k prostudování. Po dobu 48 hodin před každým měřením byl nakázán klidový režim bez výrazného zatížení dolních končetin. Na Fakultu tělesné výchovy a sportu docházeli účastníci sami v přibližně stejnou denní dobu. Během měření v laboratoři bylo zajištěno občerstvení.

Předmětem této diplomové práce je vyhodnocení výsledků tříměsíčního užívání přípravku mezi prvním a druhým měřením. Budou hodnoceny změny subjektivního vnímání obtíží probandů pomocí dotazníku WOMAC a změny reologických vlastností osteoartrického kolenního kloubu pomocí vyšetření na kolenním reometru. Hodnocena bude zvláště skupina experimentální (užívající Proenzi 3 plus), a zvláště skupina kontrolní (užívající placebo). Vyhodnocení RTG snímků bude předmětem jiné diplomové práce.

3.3.1 Průběh realizace výzkumu

- Nábor probandů, oslovení a komunikace se spolupracujícími zdravotnickými zařízeními – říjen 2013 - březen 2014.
- Obstarání placebo tablet a farmak ze skupiny SYSADOA - březen 2014.
- Realizace prvního měření - duben 2014.
- Sběr nejaktuálnějších informací týkajících se problematiky osteoartrózy v české i zahraniční literatuře a databázích - duben - červen 2014.
- Zpracování výsledků prvního měření - červen 2014.
- Realizace druhého měření - červenec 2014.
- Konečné vyhodnocení výsledků výzkumu, zvážení stanovených hypotéz a dokončení diplomové práce - srpen 2014.

3.3.2 Anamnestický dotazník

Při prvním měření byl s každým probandem vyplněn anamnestický dotazník (příloha číslo 3). Odběr anamnézy byl strukturován standartně se zaměřením na faktory, které by mohly ovlivnit samotné výsledky měření - například charakter zaměstnání, obvyklé denní pohybové aktivity, pohybové aktivity v posledních 48 hodinách, prodělané punkce, artroskopie nebo traumata dolních končetin, absolvované rehabilitace

a používané kompenzační pomůcky. Tato anamnéza byla odebrána z důvodu zachování co nejvyšší homogenity skupiny a nemá jiný vztah k ostatním částem výzkumu.

3.3.3 Klinické vyšetření

Klinické vyšetření bylo provedeno před každým měřením na kloubním reometru (součást přílohy číslo 3). Bylo zaměřeno na vyšetření aspektů (postavení pánve, kyčelních kloubů, kolenních kloubů a patel, postavení talocrurálního kloubu a přednoží, vyšetření chůze), dále měření obvodů dolní končetiny, palpační vyšetření měkkých tkání dolních končetin dle Lewita (35), palpační vyšetření kloubní štěrbiny a postranních vazů kolenního kloubu, goniometrické vyšetření rozsahu pohybu kolenního kloubu do flexe a extenze dle Jandy a Pavlů (23), vyšetření svalové síly flexorů a extenzorů kolenního kloubu dle Jandy (22), vyšetření kloubní vůle kolenního kloubu dle Lewita (35) a neurologické vyšetření (šlachookosticové reflexy dolních končetin a povrchové i hluboké cití).

3.3.4 WOMAC dotazník

Dotazník WOMAC - West Ontario and McMaster Osteoarthritis Index (příloha číslo 4) vypovídá o funkčním postižení kloubu u gonartrózy. Tento test je standardizovaný a dostupný v 90 jazykových provedeních. Česká verze je oficiálně přístupná ze stránek womac.org. Test obsahuje 24 otázek seřazených do 3 skupin - skupina A zaměřená na bolest, B na ztuhlost a C na vykonávání běžných denních aktivit. Hodnocení osteoartrózy pomocí WOMAC skóre je nejsenzitivnějším dotazníkovým šetřením používaným v této problematice. Má dobré Cohenovo d, reliabilita je uvedena obecně 0,83 - 0,87, v předoperačním stavu 0,96.

Dotazník byl vyplněn vždy samotným probandem při každém měření. Vyhodnocovány byly následně manuálně metodou N. Bellamy (2). Odpovědi na otázky jsou kvantitativně hodnoceny do pěti kategorií dle Likertovi škály: žádné obtíže, mírné obtíže, střední obtíže, silné obtíže a velmi silné obtíže. Těchto pět kategorií odpovídá pětistupňové bodové stupnici 0 - 4 body za každou odpověď (0 bodů za žádné obtíže až 4 body za velmi silné obtíže). Tyto body se dále sečetly dohromady za celý dotazník, ale i zvlášť pro levou a pravou končetinu. Skupina A zahrnovala 5 otázek týkajících se bolesti, každá otázka byla vždy položena zvlášť pro pravou a levou dolní končetinu.

Celkem tedy 10 dotazů s maximálním možným počtem 40 bodů v této podskupině. Skupina B zahrnovala 2 otázky, tedy celkem 4 dotazy s maximálním bodovým ohodnocením 16. A skupina C obsahovala 17 otázek týkajících se běžných denních aktivit, tedy 34 dotazů s celkovým maximálním bodovým ohodnocením 136. Změna subjektivního vnímání obtíží je demonstrována rozdílem dosažených bodů, procentuální změnou bodového hodnocení a neparametrickým párovým Wilcoxonovým testem po kontrole normality rozdělení zaznamenaných hodnot. Jednotlivé bodové součty pacientů jsou součástí přílohy číslo 6, srovnání je provedeno mezi 1. a 2. měřením.

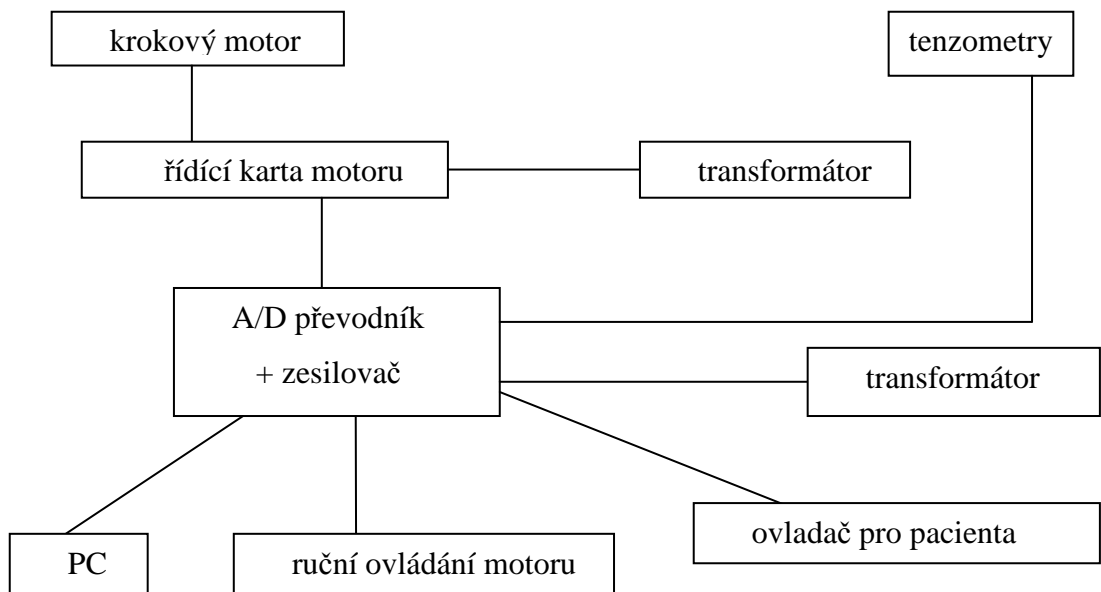
3.3.5 Vyšetření na kolenním reometru

Pro objektivní zhodnocení vlivu přípravku Proenzi 3 plus na artrózu kolenního kloubu vycházíme z předpokladu, že kolenní kloub postižený osteoartrózou vykazuje změněné reologické vlastnosti a užívání preparátu dokáže progresy této změny ovlivnit. Při měření reologických vlastností kolenního kloubu byl využit speciální přístroj - kolenní reometr, který je sestaven v laboratoři biomechaniky extrémních zátěží (BEZ). Tento přístroj dokáže snímat a zapisovat velikost pasivního odporu, který dává kolenní kloub při pasivním pohybu do flexe a extenze. Pacient při tomto vyšetření leží na boku nevyšetřované dolní končetiny, aby byl minimalizován vliv gravitace. Vyšetřovaná dolní končetina je podepřena objímkou v oblasti stehna a hlezenní kloub je distálně připevněn popruhem nad kotníkem. Laserový zaměřovač zajišťuje přesné postavení vyšetřovaného kolenního kloubu. Vyšetření je bezbolestné a neinvazivní, v případě nepříjemných pocitů v kolenním kloubu má pacient při každém spuštění k dispozici záchranné tlačítko, jehož pomocí může okamžitě pohyb zastavit.

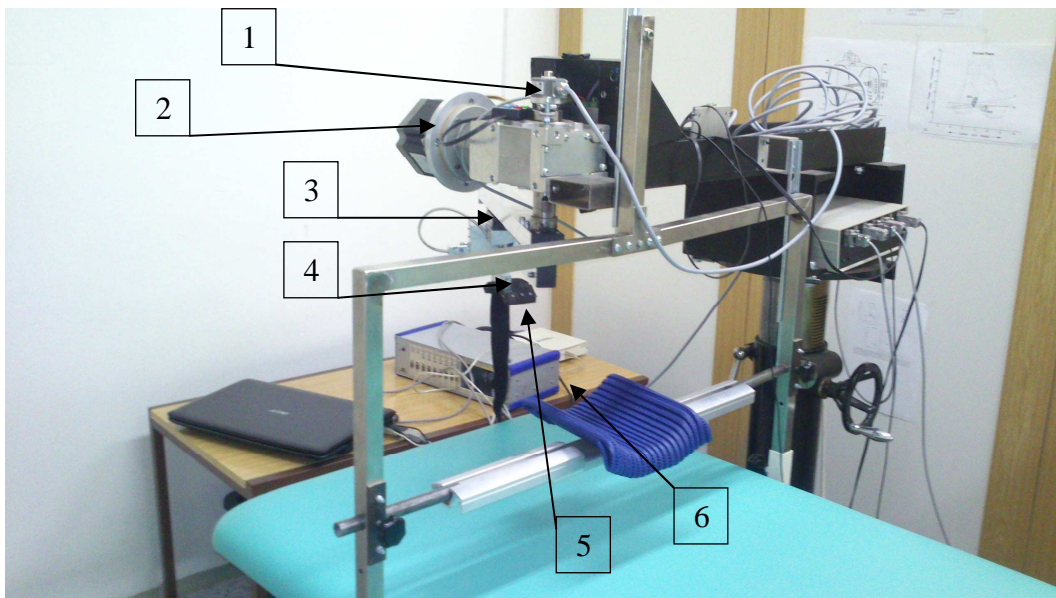
Před započítáním měření byla změřena vzdálenost kloubní štěrby od horního okraje zevního kotníku a šíře hlezenního kloubu. Před započítáním samotného pohybu byl vždy pacient instruován k maximální svalové relaxaci. Aby nebyl záznam rušen nechtěnými artefakty, muselo být měření provedeno v naprostém klidu - bez kašle nebo mluvení pacienta, jinak bylo provedeno znovu.

Pohyb do flexe a extenze kloubu zajišťuje unašeč poháněný krokovým motorem (PowerPac N41, výkon 172 W, krok 1,8°). Během pohybu je snímán ohybový moment pomocí tenzometrických čidel s rozlišovací schopností 0,01 N a úhel natočení kloubu pomocí optického inkrementálního čidla (Kubler) s rozlišovací schopností 0,1°.

Relativní chyba měření ohybového momentu je menší než 2 % a úhlu kolene menší než 3 %.



Obr. 2: Blokové schéma měřícího zařízení



Obr. 3: Kolenní reometr (1 - optické inkrementální čidlo, 2 - motor, 3 - unašeč, 4 - tenzometrické čidlo, 5 - objímka bérce, 6 - zesilovač a A/D převodník)

Kolenní reometr je řízen programem Predkopavac 1.0 (copyright Petr Novák). Tento program umožňuje nastavit interval úhlu pohybu, délku periody, průběh rychlosti a počet opakování cyklického provádění flexe a extenze kolenního kloubu. Pro naše měření byl zvolen cyklický režim ohybu kolene 10° až 90° a zpět, sinusový průběh rychlosti a délka periody 35. Jednotlivá měření se skládala z 3 + 5 cyklů - 3 cykly sloužily k rozevření dolní končetiny a přivyknutí probanda na průběh měření a dalších 5 cyklů byl záznam následně použitý k vyhodnocení. Pro zpracování naměřených dat byl použit program Microsoft Excel 2007.

Zaznamenán byl průběh závislosti ohybového momentu kolenního kloubu na úhlu, popřípadně na čase. Dle tohoto průběhu bylo možné analyzovat odpovídající pozici a fyziologický stav kolenního kloubu.

3.3.5.1 Analýza výsledků z reometru

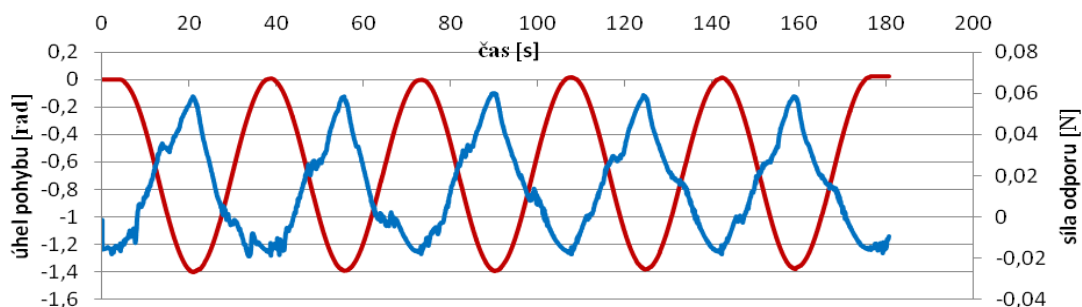
Princip této měřicí metody spočívá ve snímání mechanického odporu při pasivním pohybu kolenního kloubu. Ze záznamu tohoto mechanického odporu byl vypočten moment síly dle vzorce:

$$M = F \cdot r \quad [Nm] \quad (3.1)$$

F síla odporu [N]

r vzdálenost tenzometr. čidla od středu otáčení [m].

Vyhodnoceny byly poté změny reologických vlastností kolenního kloubu jako celku pomocí změn parametrů „hysterezní“ smyčky. Hysterezní smyčkou je zde ona závislost odporového momentu na úhlu flexe kolenního kloubu od 10° do 90° a zpět. Pro účely výpočtu byly použity velikosti úhlu v obloukových jednotkách [rad].



Obr. 4: Ukázkový graf - hysterezní smyčka závislosti síly odporu na úhlu flexe kolenního kloubu. Červeně - úhel pohybu [rad], modře - síla odporu [N]

Z kompletního záznamu pěti křivek byla vždy vybrána ideální střední křivka a z ní byly vypočteny tyto dva parametry:

1) Tuhost kolenního kloubu

Tuhost je informace o pasivním odporu kolenního kloubu proti pohybu do flexe a extenze. Je ovlivněna stavem kloubního pouzdra, chrupavky, vazivového aparátu a ostatních měkkých tkání kloubu. Velikost tohoto parametru by měla být pokud možno co nejnižší, avšak abnormálně nízká hodnota poukazuje na poruchu vazivového nebo svalového aparátu. Hodnota je stanovena jako průměrná směrnice aproximační funkce při flexi a vypočte se z derivace příslušné aproximační funkce.

$$k = \operatorname{tg} \varphi = \operatorname{tg} \left(\frac{M_{\max} - M_{\min}}{\alpha_{\max} - \alpha_{\min}} \right) [Nm \cdot \operatorname{rad}^{-1}] \quad (3.2)$$

$k [Nm/\operatorname{rad}]$ dynamická ohybová tuhost

$M [Nm]$ ohybový moment kolenního kloubu

$\alpha [rad]$ úhel flexe kolenního kloubu.

2) Disipovaná (ztracená) energie při pohybu v kolenním kloubu

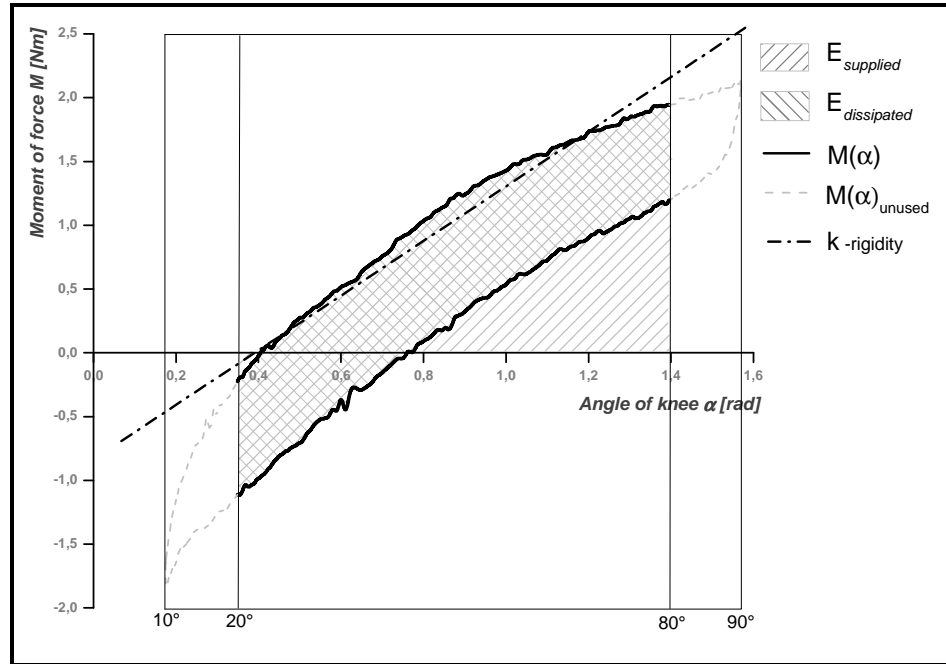
Také disipovaná energie by měla být pokud možno co nejnižší, udává nám totiž rozdíl mechanické energie do systému vložené a energie systémem vrácené. Představuje množství energie, která se ztratila (přeměnila na teplo) třením kloubních ploch a okolních struktur.

$$E_{dissip} = \int_{\alpha=0.349}^{\alpha=1.396} (M_{flex}(\alpha) - M_{ext}(\alpha)) d\alpha [J] \quad (3.3)$$

$E_{dissip} [J]$disipovaná energie

$M_{flex} [Nm]$, resp. $M_{ext} [Nm]$ je ohyb. moment kol. kl. do FL (EX)

$\alpha [rad]$úhel flexe kolenního kloubu.



Obr. 5: Hysterézní smyčka závislosti ohybového momentu M na úhlu flexe kolen α naměřená na reometru. V grafu jsou označeny plochy odpovídající ztracené energii ($E_{dissipated}$) a energii dodané ($E_{supplied}$) a průměrná směrnice k pro výpočet tuhosti (34)

4 Výsledky

4.1 Užívání placebo tablet a přípravku Proenzi 3 plus

Během celých dvanácti týdnů užívání se u žádného pacienta neobjevily nežádoucí účinky přípravků. Do studie byla zařazena i jedna pacientka s diabetem mellitu 2. typu, která byla pravidelně kontrolována, užívání přípravku ale její zdravotní stav nijak neovlivnil. U dvou probandů proběhla v několika pár dnech před druhým měřením punkce pravého kolenního kloubu. Tato dolní končetina byla dále ze studie vyřazena, neboť by mohly být výsledky měření zkreslené.

4.2 Výsledky reologického měření

Tab. 4: Celkový přehled naměřených dat u experimentální skupiny

	EXPERIMENTÁLNÍ SKUPINA																			
	MĚŘENÍ NA REOMETRU								WOMAC DOTAZNÍK											
	Disipovaná energie				Tuhost				Kategorie bolesti				Kategorie ztuhlost				Kategorie ADL			
	1. měření		2. měření		1. měření		2. měření		1. měření		2. měření		1. měření		2. měření		1. měření		2. měření	
	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P
Proband č. 1	0,096	0,192	0,141	0,208	0,349	0,614	0,478	0,623	0	5	1	4	2	2	2	2	2	21	1	7
Proband č. 2	0,377	0,448	0,162	0,211	1,063	1,407	0,380	0,763	1	3	2	3	1	3	0	1	1	7	0	5
Proband č. 3	0,272	0,361	0,339	0,402	1,069	1,416	1,148	1,375	10	5	2	2	3	1	2	2	24	22	9	9
Proband č. 4	0,234	0,146	0,121	0,162	0,612	0,340	0,466	0,418	0	0	5	3	0	0	1	1	17	17	13	8
Proband č. 5	0,225	0,220	0,153	0,064	0,752	0,486	0,376	0,220	2	3	1	3	0	2	1	1	11	12	7	14
Proband č. 6	0,256	0,206	0,315	0,326	0,924	0,649	0,917	0,806	1	2	1	1	1	1	1	1	10	11	8	8
Proband č. 7	0,277	0,330	0,222	0,278	0,004	0,446	0,235	0,277	0	3	0	7	1	2	0	2	8	13	0	10
Proband č. 8	0,183	0,120	0,128	0,055	0,372	0,269	0,267	0,345	3	0	4	7	3	3	1	4	12	9	12	20
Proband č. 9	0,396	0,394	0,286	0,174	1,411	1,151	0,955	0,480	4	0	0	0	4	2	2	2	18	11	8	8

Tab. 5: Celkový přehled naměřených dat u kontrolní skupiny

	KONTROLNÍ SKUPINA																			
	MĚŘENÍ NA REOMETRU								WOMAC DOTAZNÍK											
	Disipovaná energie				Tuhost				Kategorie bolesti				Kategorie ztuhlost				Kategorie ADL			
	1. měření		2. měření		1. měření		2. měření		1. měření		2. měření		1. měření		2. měření		1. měření		2. měření	
	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P
Proband č. 10	0,272	0,253	0,153	0,103	0,734	0,649	0,530	0,286	0	10	0	8	0	4	0	4	0	33	0	25
Proband č. 11	0,353	0,387	0,228	0,310	1,074	1,173	0,848	1,024	2	1	2	0	1	0	2	1	8	5	6	1
Proband č. 12	0,887	1,514	1,221	1,077	2,507	2,443	2,211	1,511	5	9	4	6	3	5	5	5	28	40	28	33
Proband č. 13	0,197	0,043	0,204	0,101	0,759	0,157	0,690	0,425	1	4	7	7	6	6	3	3	8	13	14	14
Proband č. 14	0,403	0,354	0,606	0,323	0,702	0,430	1,596	0,755	4	4	4	4	3	3	2	2	14	16	14	15
Proband č. 15	0,287	0,231		0,337	0,917	0,722		1,017	9	2	9	1	1	1	1	1	44	8	50	7
Proband č. 16	0,442	0,382	0,179	0,314	1,261	1,030	0,243	0,869	8	5	8	4	2	3	2	1	25	18	21	10
Proband č. 17	0,161	0,108		0,117	0,566	0,231		0,192	17	2	13	1	5	1	1	0	41	22	41	0

Přehled hysterézních křivek všech probandů je součástí přílohy číslo 5.

4.3 Výsledky WOMAC dotazníků

Kompletní výsledky WOMAC dotazníků znázorňující změnu subjektivního vnímání pacienta po dvanácti týdnech užívání přípravku Proenzi (u experimentální skupiny) nebo placebo (u skupiny kontrolní) jsou součástí přílohy číslo 6. Tyto výsledky budou následně statisticky vyhodnoceny spolu s výsledky naměřenými na kolenním reometru.

4.4 Celkové shrnutí výsledků

Data, která byla získána z WOMAC dotazníků a z měření na kolenním reometru byla dále podrobena statistické analýze. U všech pěti parametrů byly stanoveny součty, aritmetické průměry, minima, maxima, mediány a směrodatné odchylky, a to vždy zvlášť pro první a druhé měření. Dále byla zkontrolována normalita rozdělení (Kolmogorov-Smirnov) a byly vypočteny absolutní i procentuální rozdíly velikostí naměřených parametrů pro znázornění progresu mezi jednotlivými měřeními. Váhy zjištěných rozdílů byly nakonec stanoveny hladinou významnosti 0,1 neparametrického párového Wilcoxonova testu. Výpočty byly prováděny v programu MS Excel 2007 a v programu OriginPro.

Tab. 6: Souhrn vypočtených parametrů z reometru a subjektivních příznaků zjištěných pomocí WOMAC dotazníků ve skupině pacientů užívajících testovaný přípravek. Záporná hodnota rozdílů mezi jednotlivými měřeními znázorňuje zlepšení, kladná hodnota by naopak poukazovala na zhoršení kolenního kloubu.

Kolení kloub 1 - 18	EXPERIMENTÁLNÍ SKUPINA									
	MĚŘENÍ NA REOMETRU				WOMAC DOTAZNÍK					
	Disipovaná energie		Tuhost		Kategorie bolesti		Kategorie ztuhlost		Kategorie ADL	
	1. měření	2. měření	1. měření	2. měření	1. měření	2. měření	1. měření	2. měření	1. měření	2. měření
	0,096	0,141	0,349	0,478	0	1	2	2	2	1
	0,377	0,162	1,063	0,380	1	2	1	0	1	0
	0,272	0,339	1,069	1,148	10	2	3	2	24	9
	0,234	0,121	0,612	0,466	0	5	0	1	17	13
	0,225	0,153	0,752	0,376	2	1	0	1	11	7
	0,256	0,315	0,924	0,917	1	1	1	1	10	8
	0,277	0,222	0,004	0,235	0	0	1	0	8	0
	0,183	0,128	0,372	0,267	3	4	3	1	12	12
	0,396	0,286	1,411	0,955	4	0	4	2	18	8
	0,192	0,208	0,614	0,623	5	4	2	2	21	7
	0,448	0,211	1,407	0,763	3	3	3	1	7	5
	0,361	0,402	1,416	1,375	5	2	1	2	22	9
	0,146	0,162	0,340	0,418	0	3	0	1	17	8
	0,220	0,064	0,486	0,220	3	3	2	1	12	14
	0,206	0,326	0,649	0,806	2	1	1	1	11	8
	0,330	0,278	0,446	0,277	3	7	2	2	13	10
Souhrn měření	měření									
	1.	2.	1.	2.	1.	2.	1.	2.	1.	2.
Součet	4,220	3,516	11,912	9,704	42	39	26	20	206	119
Arit. průměr	0,264	0,220	0,745	0,607	2,625	2,438	1,625	1,250	12,875	7,438
Min	0,096	0,064	0,004	0,220	0	0	0	0	1	0
Max	0,448	0,402	1,416	1,375	10	7	4	2	24	14
Medián	0,245	0,209	0,631	0,472	2,5	2	1,5	1	12	8
SE	0,093	0,092	0,417	0,340	2,522	1,836	1,166	0,661	6,460	4,077
Rozdíl měření	1. - 2.		1. - 2.		1. - 2.		1. - 2.		1. - 2.	
rozdíl	-0,044		-0,138		-0,188		-0,375		-5,438	
procent. rozdíl	-16,7%		-18,5%		-7,1%		-23,1%		-42,2%	
test normality	no	no	no	yes	yes	no	no	yes	no	no
párový nepar. test	0,060		0,099		0,753		0,255		0,004	

Statisticky signifikantní zlepšení na hladině významnosti 0,1 bylo prokázáno u parametrů:

- disipovaná energie
- tuhost
- běžné denní aktivity.

Naopak statisticky nesignifikantní výsledky vykazují parametry:

- bolest
- ztuhlost.

Tab. 7: Souhrn vypočtených parametrů z reometru a subjektivních příznaků zjištěných pomocí WOMAC dotazníků ve skupině pacientů užívajících placebo. Záporná hodnota rozdílů mezi jednotlivými měřeními znázorňuje zlepšení, kladná hodnota by naopak poukazovala na zhoršení kolenního kloubu.

Kolení kloub 19 - 34	KONTROLNÍ SKUPINA									
	MĚŘENÍ NA REOMETRU				WOMAC DOTAZNÍK					
	Disipovaná energie		Tuhost		Kategorie bolesti		Kategorie ztuhlost		Kategorie ADL	
	1. měření	2. měření	1. měření	2. měření	1. měření	2. měření	1. měření	2. měření	1. měření	2. měření
	0,272	0,153	0,734	0,530	0	0	0	0	0	0
	0,353	0,228	1,074	0,848	2	2	1	2	8	6
	0,887	1,221	2,507	2,211	5	4	3	5	28	28
	0,197	0,204	0,759	0,690	1	7	6	3	8	14
	0,403	0,606	0,702	1,596	4	4	3	2	14	14
					9	9	1	1	44	50
	0,442	0,179	1,261	0,243	8	8	2	2	25	21
					17	13	5	1	41	41
	0,253	0,103	0,649	0,286	10	8	4	4	33	25
	0,387	0,310	1,173	1,024	1	0	0	1	5	1
	1,514	1,077	2,443	1,511	9	6	5	5	40	33
	0,043	0,101	0,157	0,425	4	7	6	3	13	14
	0,354	0,323	0,430	0,755	4	4	3	2	16	15
	0,231	0,337	0,722	1,017	2	1	1	1	8	7
	0,382	0,314	1,030	0,869	5	4	3	1	18	10
	0,108	0,117	0,231	0,192	2	1	1	0	22	0
Souhrn měření	měření									
	1.	2.	1.	2.	1.	2.	1.	2.	1.	2.
Součet	5,826	5,272	13,872	12,197	83	78	44	33	323	279
Arit. průměr	0,416	0,377	0,991	0,871	5,188	4,875	2,750	2,063	20,188	17,438
Min	0,043	0,101	0,157	0,192	0	0	0	0	0	0
Max	1,514	1,221	2,507	2,211	17	13	6	5	44	50
Medián	0,354	0,269	0,746	0,802	4	4	3	2	17	14
SE	0,359	0,341	0,682	0,556	4,304	3,551	1,953	1,519	13,324	14,261
Rozdíl měření	1. - 2.		1. - 2.		1. - 2.		1. - 2.		1. - 2.	
rozdíl	-0,040		-0,120		-0,313		-0,688		-2,750	
procent. rozdíl	-9,5%		-12,1%		-6,0%		-25,0%		-13,6%	
test normality	yes	yes	yes	no	yes	no	no	no	no	no
párový nepar. test	0,391		0,358		0,314		0,148		0,091	

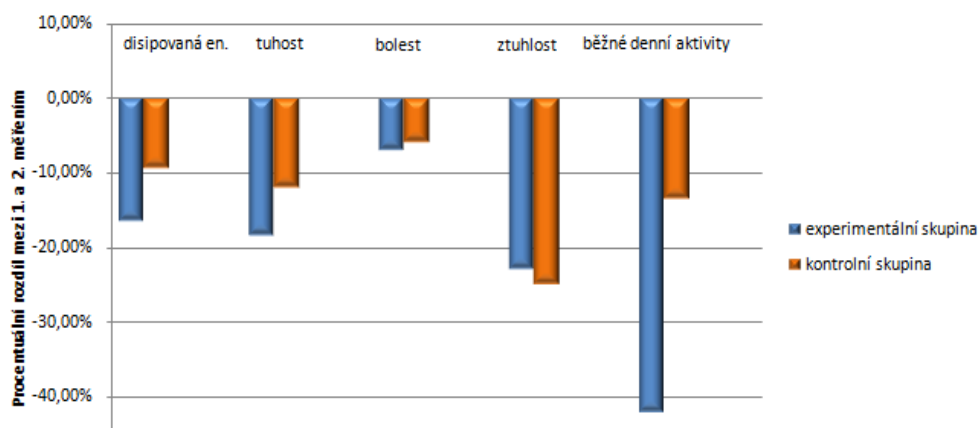
Statisticky signifikantní zlepšení na hladině významnosti 0,1 vykazují pouze parametry:

- běžné denní aktivity.

U ostatních parametrů nelze statisticky signifikantní zlepšení dokázat, jedná se o parametry:

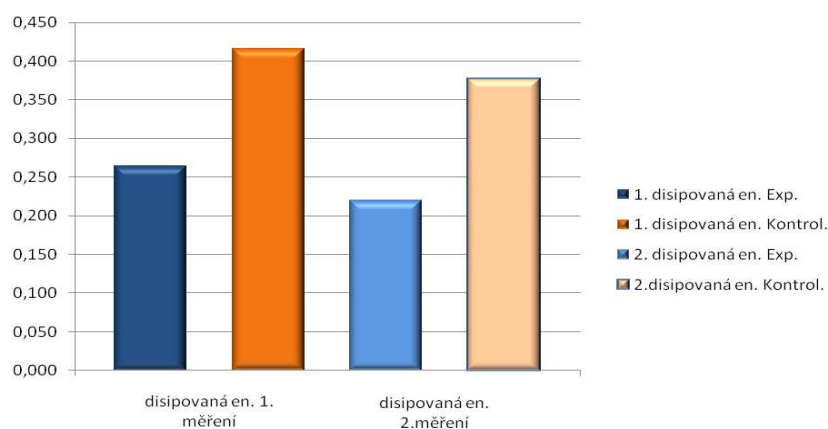
- disipovaná energie
- tuhost
- bolest
- ztuhlost.

V následujících grafech bude pro přehlednost znázorněna procentuální změna všech měřených parametrů mezi jednotlivými měřeními a dále i změna aritmetických průměrů u každého parametru zvlášť. Vždy pro experimentální i kontrolní skupinu.

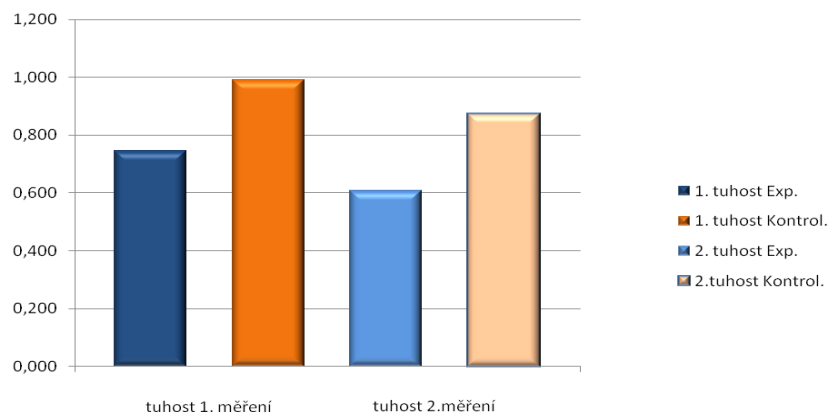


Graf č. 1: Graf procentuálních změn parametrů mezi prvním a druhým měřením.

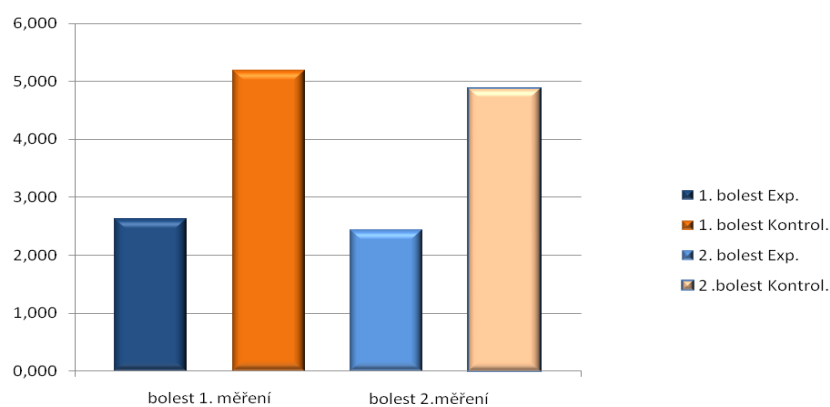
Záporné hodnoty značí zlepšení obou skupin ve všech aspektech.



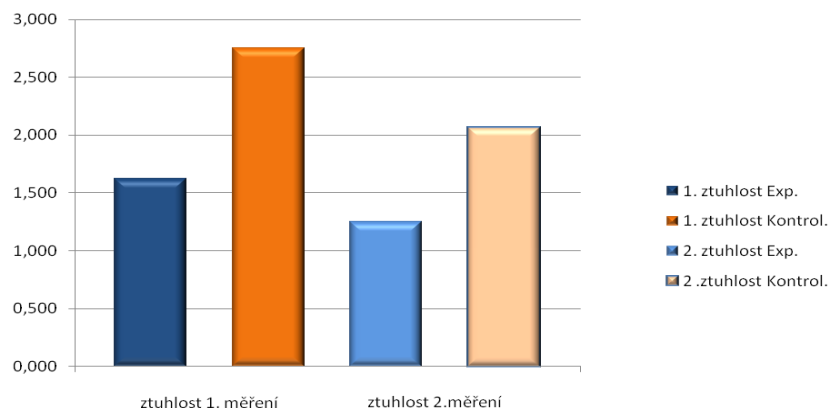
Graf č. 2: Změny aritmetických průměrů parametru Disipovaná energie u experimentální a kontrolní skupiny



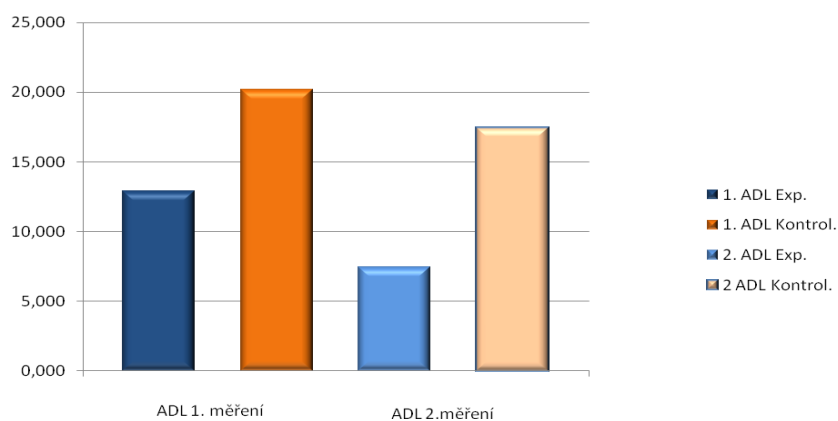
Graf č. 3: Změny aritmetických průměrů parametru Tuhost u experimentální a kontrolní skupiny



Graf č. 4: Změny aritmetických průměrů parametru Bolest u experimentální a kontrolní skupiny



Graf č. 5: Změny aritmetických průměrů parametru Ztuhlost u experimentální a kontrolní skupiny



Graf č. 6: Změny aritmetických průměrů parametru Běžné denní aktivity u experimentální a kontrolní skupiny

5 Diskuze

5.1 Potvrzení hypotéz

Pro potvrzení daných hypotéz byly nejprve porovnány hodnoty reologických parametrů (Disipované energie a Tuhosti) a parametrů subjektivních (Bolesti, Ztuhlosti a potíží při Běžných denních aktivitách) pro levou a pravou končetinu u každého pacienta (tabulka č. 4, 5). Následně byly stanoveny absolutní i procentuální rozdíly velikostí parametrů naměřených při prvním a druhém měření zvláště pro skupinu užívající Proenzi 3 plus a zvláště pro kontrolní skupinu užívající placebo (tabulka č. 6, 7). Rozdělení naměřených hodnot ve většině případů neodpovídalo normálnímu rozdělení pravděpodobnosti, pro kontrolu statistické významnosti byla tedy použita hladina významnosti 0,1 u neparametrického párového Wilcoxonova testu.

Hypotéza 1 - Předpokládáme, že po tříměsíčním užívání farmak ze skupiny SYSADOA dojde u probandů k subjektivnímu zlepšení obtíží spojených s gonartrózou.

Výsledky názorně ukazují, že se po tříměsíčním užívání přípravku Proenzi 3 plus u experimentální skupiny všechny sledované parametry zlepšily.

Nicméně, co se týče statistického zhodnocení, jsou výsledky u obou skupin pacientů podobné - statisticky významné zlepšení je patrné pouze u jednoho subjektivního parametru Běžné denní aktivity. Na první hypotézu tedy nelze jednoznačně odpovědět.

Zlepšení tohoto parametru u kontrolní skupiny pacientů je ale na samé hranici statistické významnosti. Při procentuálním vyjádření bylo u experimentální skupiny naměřeno zlepšení o 42,2% od prvního měření. U kontrolní skupiny bylo toto zlepšení pouze 13,6%.

Výsledky dalších dvou subjektivních parametrů poukazují na veliký vliv placebo na subjektivní vnímání pacienta. Procentuální zlepšení zde bylo u obou skupin srovnatelné. U parametru Bolesti došlo u experimentální skupiny ke zlepšení o 7,1%, u skupiny kontrolní o 6%. A u posledního měřeného subjektivního parametru Ztuhlosti bylo naměřeno zlepšení u experimentální skupiny o 23,1% a u skupiny kontrolní o 25%.

Hypotéza 2 - Předpokládáme, že po tříměsíčním užívání farmak ze skupiny SYSADOA dojde ke zlepšení reologických vlastností kolenního kloubu postiženého osteoartrózou.

U objektivně měřených parametrů jsou ale výsledky studie jednoznačné. U experimentální skupiny došlo, narozdíl od skupiny kontrolní, ke statisticky významnému zlepšení u obou parametrů - Disipované energie i Tuhosti. U kontrolní skupiny nelze zlepšení statisticky dokázat. Tyto výsledky tedy potvrzují platnost druhé hypotézy.

5.2 Porovnání výsledků s dalšími autory

Vliv farmak ze skupiny SYSADOA byl zkoumán různými zahraničními autory, avšak změnám reologických vlastností kolenního kloubu se dosud věnovala pouze jedna studie. Kubový ve své studii z roku 2012 došel k závěru, že má užívání přípravku Proenzi statisticky významný vliv na reologické vlastnosti kolenního kloubu postiženého gonartrózou.

Studií zabývajících se hodnocením subjektivních parametrů je obrovské množství. Jejich výsledky jsou ale, jak již bylo popsáno v kapitole číslo 1, velmi různorodé, alespoň co se týče studií zkoumajících čistě farmakum s obsahem jedné látky ze skupiny SYSADOA.

Kombinací glukosamin sulfátu s chondroitin sulfátem se zabýval Clegg ve své studii z roku 2006. Výsledky této studie vyvrátily, že by skupina pacientů užívajících lék vykazovala výrazné zlepšení subjektivního vnímání ve srovnání s placebo skupinou. Výsledkem této studie byl ale obrovský placebo efekt. V obou skupinách zaznamenalo 60% pacientů výrazné zlepšení subjektivních parametřů.

Komplexní meta - analýza University Liège v Belgii shrnula výsledky randomizovaných kontrolovaných studií pocházejících z let 1980 - 2002. Závěrem této meta - analýzy byla naopak velmi významná účinnost kombinace GS a CHS ve všech sledovaných subjektivních parametrech.

5.3 Komentář k jednotlivým metodám měření

Metoda měření reologických vlastností kolenního kloubu na reometru

Reometr je speciální přístroj zkonstruovaný tak, aby snímal pasivní odpor při pohybu do flexe a extenze kolenního kloubu. Existují však faktory, které mohou samotný záznam zkreslovat. Prvním faktorem je potřeba úplně relaxace probanda během měření. Není-li proband schopen relaxace a má-li tendenci pohybu napomáhat, brzdit ho nebo nadlehčovat dolní končetinu, dojde ke kontrakci svalstva dolní končetiny a záznam mechanického odporu může být ovlivněn. Stejně tak může záznam zkreslovat jakákoliv svalová kontrakce v těle, např. při mluvení, kýchnutí, kašli, pohnutí horní poloviny těla atd. Takovéto rušení by se v záznamu objevilo ve formě větší amplitudy v křivce a mohlo by ovlivnit celkové výsledky reologického měření. Během samotného průběhu obou měření byl tento faktor eliminován podrobnou edukací probandů o potřebě plné svalové relaxace a pořízením nejprve zkušebního měření v rozsahu třech cyklů flexe/extenze, během kterého si mohl proband dostatečně přivyknout průběhu měření. Teprve po tomto zkušebním záznamu byl pořízen záznam dalších pěti cyklů, ze kterých se teprve vyhodnocovaly výsledné parametry. V případě, že byl tento druhý záznam rušen náhlými artefakty, musel být proveden znovu.

Dalším faktorem je zajištění stejné vyšetřovací pohody při každém měření. Odlišná rotace trupu nebo flexe kyčelního kloubu měřené dolní končetiny by mohla stejně tak mírně ovlivňovat průběh pasivního pohybu. Tento faktor je v maximální možné míře vyloučen kontrolou polohy kloubní štěrbinou laserovým zaměřovačem a navedením pacienta do stabilní polohy vleže na boku se spodní horní končetinou pod a vrchní horní končetinou před tělem. I přes tato opatření ale nemůže být zaručena plná eliminace obou těchto faktorů.

Poslední otázkou je, do jaké míry probandi dodržovali nastavené denní dávkování přípravku a nařízený 48 hodinový klid před každým měřením. Tyto dva činitele není možno vždy plně vyloučit. Při každém měření byl klidový režim u každého probanda dotazován a při druhém měření zazněla u všech i otázka na dodržování předepsaného dávkování (bez jakékoliv rizika případné sankce), avšak ani takto nelze na chování probandů během studie plně dohlédnout.

Ačkoliv tedy existují faktory, které mohou výsledky měření reologických vlastností ovlivňovat, domnívám se, že je tato metoda zvolena správně. Na tento fakt poukazují i výsledné hodnoty z tabulky číslo 4 a 5, kde je jasně viditelný nižší rozptyl

hodnot parametrů měřených na kolenním reometru, než u parametrů měřených subjektivní metodou WOMAC.

Metoda subjektivního hodnocení WOMAC dotazníků

I co se týče subjektivního hodnocení účastníků studie, existuje velké množství faktorů ovlivňujících výsledek měření. Jedním z nich je například pouhé emoční nalazení probandů při každém měření. Interpretace nociceptivního dráždění v mozku je závislá mimo jiné i na psychickém stavu probanda během měření.

Dalším faktorem ovlivňujícím subjektivní vnímání probandů je závislost obtíží spojených s gonartrózou na ročním období. Naše studie probíhala v období dubna až července 2014. Přičemž je známo, že teplo a dostatek světla v těchto letních měsících mohou také stimulovat ústup obtíží a naopak na podzim lze očekávat progresy již řečených symptomů.

5.4 Omezení studie

Omezením této studie je jednoznačně nízký počet probandů. Osmnáct probandů rozdělených do dvou výzkumných skupin rozhodně nemůže stačit na to, aby bylo možné z výsledků práce stanovit obecné závěry týkající se celé populace postižené gonartrózou. Avšak je zapotřebí zde zmínit, že tyto počty probandů nejsou konečné. Diplomová práce zachytila pouze jedno dílčí měření jedné skupiny probandů, ale nábor dalších dále pokračuje a dílčích měření bude ještě několik.

6 Závěr

Problematika terapie osteoartrózy a využití symptomaticky působících léků s dlouhodobým účinkem je v dnešní době čím dál více diskutovaným tématem. V zahraničí se této problematice věnovalo již velké množství autorů. Hodnotily však většinou pouze subjektivní vnímání pacientů nebo několik málo z nich měřilo objektivní změny postiženého kloubu na rentgenovém snímku. Proto vznikla tato práce, která po vzoru studie z roku 2012 využívá novou možnost objektivizace měření reologických vlastností na reometru.

Hlavními cíly této diplomové práce bylo určení vlivu tříměsíčního užívání farmak ze skupiny SYSADOA na subjektivní vnímání obtíží a na reologické vlastnosti osteoartritického kolenního kloubu. Za tímto účelem byla v prvních kapitolách zpracována problematika biomechaniky a kineziologie kolenního kloubu a byly shrnuty epidemiologické a etiopatogenetické poznatky o gonartróze. Dále byly zmapovány aktuální možnosti terapie pomocí léků ze skupiny SYSADOA. To vše s cílem nalezení relevantních klinických parametrů potřebných pro následné hodnocení vlivu tříměsíčního užívání kombinace látek z této skupiny léčiv.

Výsledky studie prokázaly pozitivní účinky preparátu na artrotické změny kolenního kloubu. Avšak kvůli velkému rozptylu naměřených dat a malému množství probandů je tento závěr na samotné hranici statistické významnosti.

Na první hypotézu týkající se účinnosti tříměsíčního užívání preparátu na subjektivní vnímání pacienta nelze jednoznačně odpovědět. Statisticky signifikantní zlepšení vykazuje parametr Běžné denní aktivity u obou skupin pacientů (experimentální i kontrolní). Zlepšení tohoto parametru u kontrolní skupiny je ale na hranici významnosti. Výsledky dalších dvou subjektivních parametrů poukazují na velký placebo efekt u kontrolní skupiny. Procentuální vyjádření změn parametrů je u obou měřených skupin téměř stejný.

Odpověď na druhou hypotézu je však jednoznačná. Užívání 1500 mg glukosamin sulfátu a 600 mg chondroitin sulfátu má pozitivní vliv na reologické vlastnosti kolenního kloubu postiženého osteoartrózou. V experimentální skupině došlo ke statisticky významnému zlepšení obou parametrů - Disipované energie i Tuhosti. Zatímco u skupiny kontrolní statisticky významná změna nebyla.

Oba cíle této diplomové práce byly splněny. Nadále je vhodné pokračovat v náboru probandů a v několika dalších dílčích měřeních společně i s vyhodnocením rentgenových snímků postižených kolenních kloubů s cílem přesněji a podrobněji popsat reakci artritických kolenních kloubů na užívání kombinace glukosamin sulfátu a chondroitin sulfátu po dobu tří měsíců.

Literatura

- 1) ALLEN, K. D. Racial differences in osteoarthritis pain and function: potential explanatory factors. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010, roč. 18, č. 2, 160 - 167.
- 2) AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)* [online]. c2011 [cit. 2014-7-05]. Dostupné z: <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/clinicianresearchers/outcomesinstrumentation/WOMAC.asp>
- 3) BLAGOJEVIC, M., C. JINKS, A. JEFFERY a K. P. JORDAN. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta - analysis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010, roč. 18, č. 1, 24 - 33.
- 4) BRAHMACHARI, B. a S. CHATTERJEE. Efficacy and safety of diacerein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo - controlled trial. *Clinical Rheumatology*. 2009, č. 28, s. 1193.
- 5) CHENG, Y. Physical activity and self - reported, physician diagnosed osteoarthritis: is physical activity a risk factor?. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000, č. 53, 315 - 321.
- 6) CLEGG, D. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2006; č. 354. s. 795-808. [cit. 2014-7-1]. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa052771>. ISSN Online 0028-4793
- 7) ČIHÁK, R. *Anatomie 1.: Druhé, upravené a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing a.s., 2001. ISBN 80-7169-970-5.
- 8) DANIEL, M. a T. MAREŠ. *Experimentální biomechanika*. Praha: České vysoké učení technické v Praze, 2008. ISBN 978-80-01-03982-3.
- 9) DUNGL, P. *Ortopedie*. Praha: Grada Publishing, 2005. ISBN 80-247-0550-8.

- 10) DYLEVSKÝ, I. *Obecná kineziologie*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2007. ISBN 978-80-247-1649-7.
- 11) DYLEVSKÝ, I., L. KUBÁLKOVÁ a L. NAVRÁTIL. *Kineziologie, kineziterapie a fyzioterapie*. 1. vydání. Praha: Manus spol. s r.o., 2001. ISBN 80-902-318-8-8.
- 12) EYBL, V. a P. ČERNÁ. *Základy geriatrické farmakologie*. Praha: Karolinum, 2008. ISBN 978-80-246-1438-0.
- 13) GALLO, J. a kol. *Ortopedie pro studenty lékařských a zdravotnických fakult*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2011. ISBN 978-80-244-2486-6.
- 14) GARSTANG, S. V. Osteoarthritis: Epidemiology, Risk factors and Pathophysiology. *Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006, č. 11, 2 - 9. ISSN 0894-9115.
- 15) HALADOVÁ, E. a L. NECHVÁTALOVÁ. *Vyšetřovací metody hybného systému*. Brno: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně, 2003. ISBN 80-7013-393-7.
- 16) HART, R. a P. VIŠŇA. *Chrupavka kolena*. Praha: Maxdorf, 2006. ISBN 80-7345-084-4.
- 17) HAVRÁNEK, A. *Úvod do bioreologie*. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1445-8.
- 18) HEINECKE, L. F. et al. Inhibition of cyclooxygenase - 2 expression and prostaglandin E₂ production in chondrocytes by avocado soybean unsaponifiables and epigallocatechin gallate. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010, roč. 18, č. 2, 220 - 220 - 227.

- 19) HENROTIN, Y. E. Avocado/Soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *The journal of rheumatology*. 2003, roč. 8, č. 30, 1825 - 1834.
- 20) HRAZDIRA, L. a L. BERÁNKOVÁ. *Osteoartróza a chondropatie kolenního kloubu pro farmaceuty*. Praha: Levret, 2010. ISBN 978-80-87070-451.
- 21) HYNIE, S. *Základy farmakologie*. Praha: Triton, 2000. ISBN 80-7254-048-3.
- 22) JANDA, V. a kol. *Svalové funkční testy*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2004. ISBN 80-247-0722-5.
- 23) JANDA, V. a D. PAVLŮ. *Goniometrie*. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1993. ISBN 80-7013-160-8
- 24) JANURA, M. *Úvod do biomechaniky pohybového systému člověka*. 1. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2003. ISBN 80-244-0644-6.
- 25) JONES, A. a M. DOHERTY. *Osteoarthritis: An atlas of investigation and diagnosis*. 1. vyd. Oxford, UK: Atlas Medical Publishing, 2005. ISBN 1-904392-16-4
- 26) KAČINETZOVÁ, A. *Bolesti kolenních kloubů I.: Odborná léčba v moderní medicíně*. Praha: Triton, 2003. ISBN 80-7254-427-6.
- 27) KATZUNG. *Základní a klinická farmakologie*. Praha: Nakladatelství H & H Vyšehradská, 2006. ISBN 80-7319-056-7.
- 28) KELLGREN, J. H. a J. S. LAWRENCE. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [online]. 1957, č. 16, 494 - 503 [cit. 2014-06-28]. Dostupné z: <http://ard.bmj.com/content/16/4/494.full.pdf>

- 29) KONVIČKOVÁ, S. a J. VALENTA. *Biomechanika kloubů člověka a jejich náhrady*. Praha: Vydavatelství Viena a Štroffek, 2000. ISBN 80-7099-443-6.
- 30) KONVIČKOVÁ, S., J. VALENTA a T. MAREŠ. *Biomechanika svalstva člověka*. Praha: Nakladatelství ČVUT, 2007. ISBN 978-80-01-03911-3.
- 31) KONVIČKOVÁ, S., J. VALENTA a D. VALERIÁN. *Biomechanika kloubů člověka*. Praha: Vydavatelství ČVUT, 1999. ISBN 80-01-01943-8.
- 32) KOUDELA, K. *Ortopedie*. Praha: Karolinum, 2003. ISBN 80-246-0654-2.
- 33) KŘEN, J., P. JANÍČEK a J. ROSENBERG. *Biomechanika*. 2. vydání. Plzeň: Západočeská univerzita v Plzni, 2001. ISBN 80-7082-792-0.
- 34) KUBOVÝ, P. et al. Influence of SYSADOA group chemicals on progression of human knee joint osteoarthritis: New objective evaluation method – measuring of rheological properties in vivo. In: *Biomedsearch.com* [online]. 2012 [cit. 2014-08-24]. Dostupné z: <http://www.biomedsearch.com/nih/Influence-SYSADOA-group-chemicals-progression/23160228.html>
- 35) LEWIT, K. *Manipulační léčba*. 5. vyd. Praha: Sdělovací technika s r. o., 2003. ISBN 80-86645-04-5.
- 36) LOZADA, C. J. Glukosamine in osteoarthritis: Questions remain. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2007, č. 65.
- 37) MARTEL - PELLETIER, J. Epidemiology of osteoarthritis. *Understanding Osteoarthritis from Bench to Bedside*[online]. 2011, č. 12, 1 - 26 [cit. 2014-06-14]. Dostupné z: http://www.trnres.com/ebook/uploads/pelletier/T_13271275931%20Pelletier.pdf

- 38) MARTÍNKOVÁ, J. *Farmakologie: Pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada Publishing a. s., 2007. ISBN 978-80-247-1356-4.
- 39) MAZZIERES, B. et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *The Journal of Rheumatology*, 2001, roč. 28, č. 1, s. 173-181. ISSN 1499-2752
- 40) MONFORT, J. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of metaanalyses. *Current medical research and opinion*. 2008, roč. 5, č. 24, 1303 - 1306.
- 41) MOREHEAD, K. a K. E. SACK. Osteoartróza - Léčba onemocnění s multifaktoriální etiopatogenezí. *Medicína po promoci*. 2004, roč. 5, č. 6.
- 42) NAVRÁTIL, L. *Vnitřní lékařství: pro nelékařské zdravotnické obory*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2008. ISBN 978-80-247-2319-8.
- 43) NEDOMA, J. *Biomechanika lidského skeletu a umělých náhrad jeho částí*. Praha: Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1227-5.
- 44) Osteoartróza. In: *Institut Galenus* [online]. 2012 [cit. 2014-06-22]. Dostupné z: <http://galenus.cz/clanky/zdravi/klouby-osteoaartroza>
- 45) PAVELKA, K. Glukosamin v léčbě osteoartrózy - fakta a mýty. *Postgraduální medicína*. 2007, roč. 9, č. 211.
- 46) PAVELKA, K. Kyselina hyaluronová v léčbě osteoartrózy. *Medicína po promoci*. 2009, roč. 10, č. 92.

- 47) PAVELKA, K. a J. GATTEROVÁ. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Department of Medicine and Rheumatology*[online]. 2002, č. 162, 2113 - 2123 [cit. 2014-07-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12374520>
- 48) Pohyb kolenního kloubu. In: *Ústav mechaniky CVUT* [online]. 2012 [cit. 2014-07-21]. Dostupné z:http://mech.fd.cvut.cz/education/archiv/k618yamb/download/biomechanika-1/5_koleno_pohyb.pdf
- 49) Proenzi 3 Plus. In: *Proenzi.cz* [online]. 2014 [cit. 2014-08-04]. Dostupné z: <http://www.proenzi.cz/produkty/proenzi-3-plus-867.aspx>
- 50) REGINSTER, J. S. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Bone and Cartilage Metabolism Research Unit* [online]. 2001, č. 357, 251 - 256 [cit. 2014-07-01]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11214126>
- 51) Reologické vlastnosti biologických struktur. In: *Patobiomechanika a patokinesiologie - kompendium* [online]. 2011 [cit. 2014-07-21]. Dostupné z:<http://biomech.ftvs.cuni.cz/pbpk/kompendium/biomechanika/vlastnostireologicke.php>
- 52) RICHY, F. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. *Archives of Internal Medicine*, 2003, č. 163. s. 1514-1522. ISSN 0003-4819
- 53) RYBKA, V. a K. TRNAVSKÝ. *Syndrom bolestivého kolena*. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-391-5.
- 54) ROZKYDAL, Z. *Vyšetřovací metody v ortopedii*. Brno: Masarykova univerzita v Brně, 2001. ISBN 80-210-2655-3.
- 55) SOSNA, A., VAVŘÍK, P., KRBEČ, M., POKORNÝ, D., a kol. *Základy ortopedie*, 1. vyd. Praha: Triton s. r. o., 2001. 175 s. ISBN 80-7254-202-8.

56) TOWHEED, T. E. a T. ANASTASSIADES. Glucosamine therapy for osteoarthritis: an update. *The Journal of Rheumatology*, 2007, roč. 34, č. 9, s. 1787-1790. ISSN 1499-2752

57) TRNAVSKÝ, K. *Osteoartróza*. Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-158-0.

58) VÉLE, F. *Kineziologie: Přehled klinické kineziologie a patokineziologie pro diagnostiku a terapii poruch pohybové soustavy*. Praha: Triton, 2006. ISBN 80-7254-837-9.

59) VOLPI a F. MACCARI. Hodnocení chondroitin sulfátu v potravních doplňcích v České Republice. *Farmakoterapie*. 2008, roč. 4, č. 418.

59) ZHANG, W. Risk factors of knee osteoarthritis - excellent evidence but little has been done. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010, roč. 18, č. 1, 1 - 3.

Seznam obrázků

Obr. 1: Struktura chrupavky.....	17
Obr. 2: Blokové schéma měřícího zařízení.....	38
Obr. 3: Kolenní reometr	38
Obr. 4: Ukázkový graf - hyst. smyčka závislosti síly odporu na úhlu flexe kol. kl... 40	
Obr. 5: Hyst. smyčka závislosti ohybového momentu na úhlu flexe kol. kl.....	41

Seznam grafů

Graf č. 1: Graf procentuálních změn parametrů mezi 1. a 2. měřením.....	46
Graf č. 2: Změny aritmetických průměrů parametru Disipovaná energie	46
Graf č. 3: Změny aritmetických průměrů parametru Tuhost	47
Graf č. 4: Změny aritmetických průměrů parametru Bolest	47
Graf č. 5: Změny aritmetických průměrů parametru Ztuhlost	48
Graf č. 6: Změny aritmetických průměrů parametru Běžné denní aktivity	48

Seznam tabulek

Tab. 1: Složení chrupavky dle procent hmotnosti.....	17
Tab. 2: Změny kloubní chrup. způsobené věkem	19
Tab. 3: Stádia osteoartrózy dle Kellgrena a Lawrence	26
Tab. 4: Celkový přehled naměřených dat u experimentální skupiny.....	42
Tab. 5: Celkový přehled naměřených dat u kontrolní skupiny	43
Tab. 6: Souhrn vypočtených parametrů u experimentální skupiny.....	44
Tab. 7: Souhrn vypočtených parametrů u kontrolní skupiny.....	45

Seznam příloh:

Příloha číslo 1 - Žádost o vyjádření etické komise UK FTVS

Příloha číslo 2 - Informovaný souhlas

Příloha číslo 3 - Anamnestický dotazník

Příloha číslo 4 - Dotazník WOMAC

Příloha číslo 5 - Přehled hysterézních křivek

Příloha číslo 6 - Přehled výsledků WOMAC dotazníků