

PŮVODNÁ PRÁCA

KOMBINOVANÁ TERAPIE METOTREXÁTEM A CYKLOSPORINEM A U VYSOCE AKTIVNÍ REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

D. TEGZOVÁ, K. PAVELKA, K. ŠÍROVÁ, V. VLASÁKOVÁ

METHOTREXATE AND CYCLOSPORIN A COMBINED IN THE TREATMENT OF HIGHLY ACTIVE FORMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Revmatologický ústav, Praha
Ředitel: doc. MUDr. K. Pavelka, CSc.
Soukromá revmatologická ambulance, Ostrava
Interní oddělení nemocnice, České Budějovice
Přednosta: MUDr. P. Havránek

Souhrn

Pozadí problému: Jednou z možností moderní terapie aktivní revmatoidní artritidy refrakterní na běžnou léčbu je i terapie pomocí kombinace jednotlivých chorobu modifikujících léků. Mezi varianty této léčby se řadí i kombinace metotrexátu s cyklosporinem A.

Cíl studie: V Revmatologickém ústavu jsme ve spolupráci s některými mimopražskými pracovišti provedli studii s kombinovanou léčbou metotrexátem a cyklosporinem A. Hodnotili jsme jednak efekt terapie, jednak výskyt nežádoucích účinků této léčby.

Metodika: Sledovaný soubor tvořilo celkem 32 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli nejméně tři měsíce léčeni metotrexátem v dávce alespoň 10 mg týdně s nedostatečným efektem. Těmto pacientům jsme k uvedené terapii přidali cyklosporin A v počáteční dávce 2,5 mg/kg s postupným zvýšením až do dávky 5 mg/kg denně. Hodnotili jsme vývoj hodnot některých parametrů (sedimentace erytrocytů, CRP, kloubní index, algofunkční dotazník HAQ) během půlroční léčby a rovněž jsme sledovali rozvoj možných nežádoucích účinků.

Výsledky: Ve všech sledovaných parametrech jsme zjistili signifikantní pokles jejich hodnot oproti počátku léčby. V průběhu terapie se objevilo 19 projevů nežádoucích účinků léčby, mezi něž patřila zejména hypertenze, projevy nefrotoxicity léčby, gastrointestinální obtíže a infekce. U čtyř pacientů bylo proto nutno léčbu předčasně ukončit, v ostatních případech byly tyto komplikace zvládnuty běžnou terapií.

Summary

Background: A modern therapy for active rheumatoid arthritis that reflects commonly used treatments is based on combinations of several drugs that modify the disease. Methotrexate combined with cyclosporin A represents such a combination.

Objective: The Prague Rheumatologic Institute together with other research institutes carried out testing of methotrexate combined with cyclosporin A. The effect of therapy based on this combination of the drugs and adverse drug reactions were assessed.

Methods: The trial group, consisting of 32 rheumatoid arthritis patients, were treated for at least three months with methotrexate at a minimal dose of 10 mg per week. The effect of this treatment was proven insufficient. Then cyclosporin A was added to methotrexate at an initial dose of 2.5 mg/kg, and this was gradually increased to 5 mg/kg per week. Changes in parameter values such as ESR, CRP, articular index, algofunctional HAQ scale were evaluated over six months of therapy and the development of adverse drug reactions were also assessed.

Results: A significant decrease was observed in the values of followed-up parameters, measured against initial values at the start of the trial. During the treatment, adverse drug reactions occurred in 19 cases. These were chiefly: hypertension, nephrotoxicity of the treatment, gastrointestinal problems, and infections. Because of this, the therapy had to be suspended in four patients; in the remaining cases the complications were halted by the application of appropriate treatment.

Závěr: Naše výsledky prokázaly velmi dobrý efekt kombinované terapie cyklosporinem A a metotrexátem. Nežádoucí účinky této terapie, které se v průběhu léčby vyskytly, byly ve většině případů zvládnuty běžnou terapií a většinou nevedly k předčasnému ukončení léčby.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, aktivita nemoci, metotrexát, cyklosporin A.

Conclusion: The results proved a very good efficacy of the treatment based on a combination of cyclosporin A and methotrexate. The adverse drug reactions that occurred during the application of the treatment ceased in most cases when appropriately treated, and the treatment rarely had to be suspended.

Key words: rheumatoid arthritis, disease activity, methotrexate, cyclosporin A.

ÚVOD

Terapie revmatoidní artritidy (RA) kombinací dvou i více chorobu modifikujících léků (DMARDs) je poslední dobou celosvětově rozšířená. Jednou z možných variant je léčba kombinací metotrexátu (MTX) s cyklosporinem A (CyA) (1). Oba tyto léky se s úspěchem užívají při monoterapii aktivní RA. Zejména MTX se dlouhodobě osvědčil jako vhodný lék aktivní RA a je podle některých autorů udáván jako nejrozšířenější. Spektrum nežádoucích účinků MTX a CyA se nepřekrývá a tudíž není ani vysoké riziko jejich sumace (2, 3). MTX je antimetabolit kyseliny listové, který snižuje syntézu revmatoidních faktorů, snižuje sekreci prozánětlivých cytokinů IL-1 a IL-2 a snižuje aktivitu IL-6. CyA inhibuje transkripci DNA a tím i akumulaci mRNA pro některé cytokiny. Celkový účinek MTX a CyA inhibuje interakci T-buněk s makrofágy a produkci prozánětlivých cytokinů.

V Revmatologickém ústavu v Praze ve spolupráci s revmatologickými pracovišti v Ostravě a v Českých Budějovicích provádíme studii s kombinovanou terapií těmito léky. V našem článku bychom sdělili první výsledky léčby, která zatím probíhá po dobu jednoho roku.

CHARAKTERISTIKA STUDIE

Jde o otevřenou pilotní studii. Délka sledování léčby u jednoho pacienta byla 6 měsíců. Hodnotili jsme 32 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, u kterých měla dosavadní terapie MTX pouze suboptimální efekt. Podmínkou zařazení do studie byla jednoznačná diagnóza aktivní RA podle kritérií ACR v trvání nemoci do šesti let, věk pacientů v rozmezí 18–70 let, přítomnost minimálně šesti oteklých kloubů, hodnota diastolického tlaku krve do 90 mmHg, dosavadní terapie MTX po dobu nejméně tří měsíců v dávce minimálně 10 mg týdně s nedostatečnou odpovědí na léčbu a maximální dávka podávaných kortikosteroidů do 10 mg denně. Vylučujícími kritérii pro zařazení do studie byla gravidita, nekontrolovaná hypertenze, elevace AST a ALT dvojnásobně nad normu, zvýšené hodnoty kreatininu a anamnestické údaje malignity, imunodeficientních stavů, recidivujících infekcí, hepatální cirhózy a intolerance CyA.

METODIKA

Pacienti absolvovali vstupní vyšetření, které obsahovalo objektivní revmatologické vyšetření s posouzením aktivity nemoci, dále změření krevního tlaku (TK), laboratorní vyšetření (sedimentace erytrocytů (FW), krevní obraz a biochemický profil včetně CRP). Součástí objektivního vyšetření bylo i vyplnění kloubního indexu, u kterého byl hodnocen jednak otok (SW), jednak palpační citlivost (T/P). Dále byl s pacienty vyplněn algofunkční dotazník HAQ (4). Pacienti hodnotili svůj stav jednak pomocí subjektivního globálního hodnocení, jednak prostřednictvím vizuální analogové stupnice.

Kontrolní vyšetření byla prováděna v intervalech jednoho měsíce po dobu půl roku. Při kontrolním vyšetření byly sledovány stejné parametry jako při vstupním vyšetření, výjimkou byl dotazník HAQ, který byl proveden pouze na začátku studie a při jejím ukončení.

Výsledky studie byly statisticky zpracovány pomocí jednovýběrového párového t-testu.

Provedení studie v uvedeném rozsahu bylo schváleno etickou komisí RÚ Praha.

CHARAKTERISTIKA SOUBORU

Náš soubor tvořilo 32 pacientů průměrného věku $47,75 \pm 8,2$ let. Mužů bylo 7, žen 25. Průměrná doba trvání nemoci byla $4,9 \pm 2,1$ let. 24 pacientů mělo pozitivní revmatoidní faktor (RF), u 8 pacientů byl RF negativní. První stadium RA bylo zastoupeno jedním pacientem, druhé stadium mělo 10 pacientů, třetí stadium mělo 18 pacientů a čtvrté stadium měli 3 pacienti. Dávka MTX byla v rozmezí od 7,5 do 15 mg týdně, průměrná dávka MTX byla $11,8 \pm 4,5$ mg týdně. CyA byl podáván v úvodní dávce 2,5 mg/kg/den s postupným zvýšením podle stavu až do 5 mg/kg/den, průměrná dávka byla $2,89 \pm 1,6$ mg/kg/den. Kortikosteroidy byly celkově podávány u 26 pacientů (81 %) v rozmezí od 5 do 12,5 mg denně v průměrné dávce $6,88 \pm 5,1$ mg denně.

VÝSLEDKY STUDIE

Ve všech sledovaných parametrech (tab. 1) došlo k signifikantnímu poklesu hodnot po 6 měsících léčby. Paralelně došlo k poklesu semiobjektivních klinických ukazatelů

Tab. 1. Vývoj sledovaných parametrů v průběhu léčby.

| Vstupní | 1.měsíc | 2.měsíc | 3.měsíc | 4.měsíc | 5.měsíc | 6.měsíc | t-test (p) | |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------------|---------|
| FW | 56,0 | 43,0 | 36,3 | 39,7 | 42,2 | 36,4 | 35,0 | 0,00011 |
| SEM | ±21,7 | ±23,6 | ±16,9 | ±20,5 | ±20,0 | ±16,1 | ±14,4 | |
| CRP | 50,1 | 40,2 | 35,8 | 33,7 | 28,7 | 21,8 | 21,9 | 0,00033 |
| SEM | ±31,6 | ±26,9 | ±22,5 | ±24,9 | ±26,1 | ±17,0 | ±16,5 | |
| T/P | 27,1 | 24,1 | 23,5 | 23,5 | 22,5 | 22,5 | 21,6 | 0,057 |
| SEM | ±15,8 | ±17,7 | ±18,2 | ±20,1 | ±21,0 | ±22,7 | ±23,6 | |
| SW | 14,8 | 12,6 | 11,5 | 9,5 | 8,1 | 8,1 | 6,0 | 0 |
| SEM | ±5,2 | ±6,1 | ±6,0 | ±5,9 | ±4,4 | ±7,3 | ±3,7 | |
| HAQ | 25,4 | | | | | | 14,7 | 0,00321 |
| SEM | ±16,2 | | | | | | ±12,0 | |

FW = sedimentace erytrocytů, CRP = reaktivní protein, T/P = index palpační bolestivosti kloubů, SW = index otoku kloubů, HAQ = algofunkční index.

i k poklesu hodnot v algofunkčním dotazníku HAQ. Průměrná hodnota FW poklesla z původních $56,0 \pm 21,7$ na $35,0 \pm 14,1$ ($p=0,00011$), průměrná hodnota CRP poklesla z $50,1 \pm 31,6$ na $21,9 \pm 16,5$ ($p=0,00033$), průměrná hodnota obou kloubních indexů se rovněž snížila, z toho T/P z $27,1 \pm 15,8$ na $21,6 \pm 23,6$ ($p=0,057$), SWJ z $14,8 \pm 5,2$ na $6,0 \pm 3,7$ ($p=0,00000$). Průměrná hodnota HAQ poklesla z $25,4 \pm 16,2$ na $14,7 \pm 12,0$ ($p=0,00321$) (obr. 1–5).

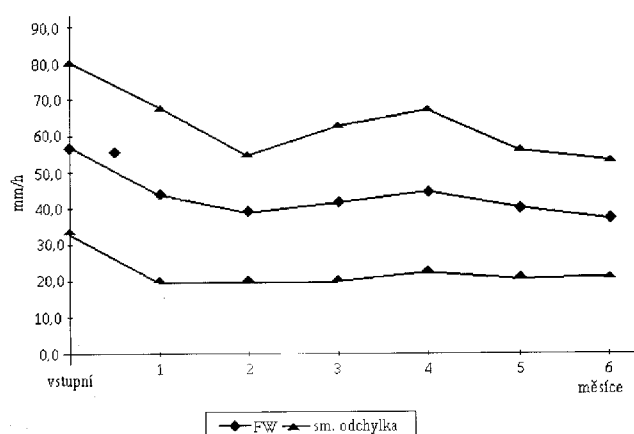
NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY

Celkem se objevilo 19 nežádoucích účinků léčby u 15 pacientů (47 %), z toho u 4 pacientů (13 %) bylo nutno léčbu předčasně ukončit (tab. 2).

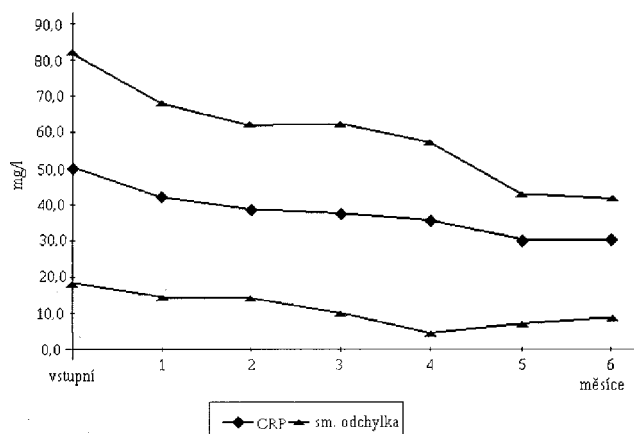
Tab. 2. Nežádoucí účinky terapie.

| Nežádoucí účinek | Počet pacientů |
|---|----------------|
| hypertenze | 7 |
| elevace urey, kreatininu, kyseliny močové | 4 |
| elevace ALT, AST | 2 |
| nauzea | 3 |
| dyspepsie | 1 |
| diarrhoea | 1 |
| recidivující sinusitida | 1 |

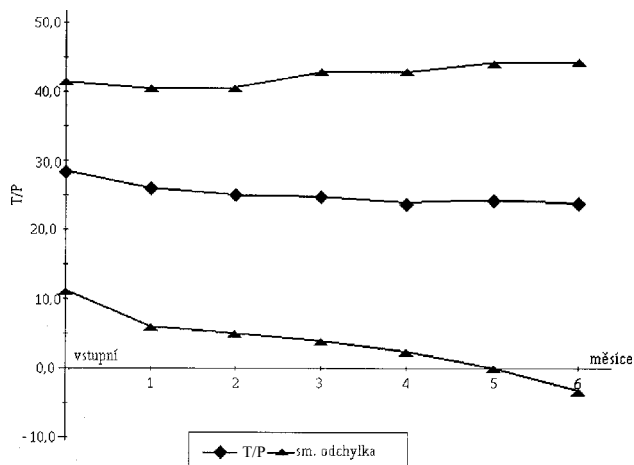
Mezi nežádoucími účinky byla v 7 případech hypertenze, u 4 pacientů došlo k zhoršení renálních funkcí (elevace urey, kreatininu, kyseliny močové), ve 2 případech došlo k elevaci AST a ALT, ve 3 případech se objevila nauzea a po jednom případě byl zastoupen dyspeptický syndrom, průjem a recidivující sinusitida. Předčasné ukončení léčby bylo ve dvou případech v důsledku hypertenze, v jednom pří-



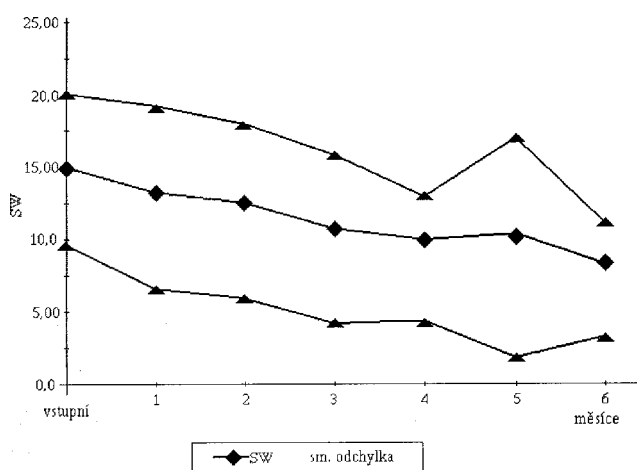
Obr. 1. Vývoj sedimentace erytrocytů (FW).



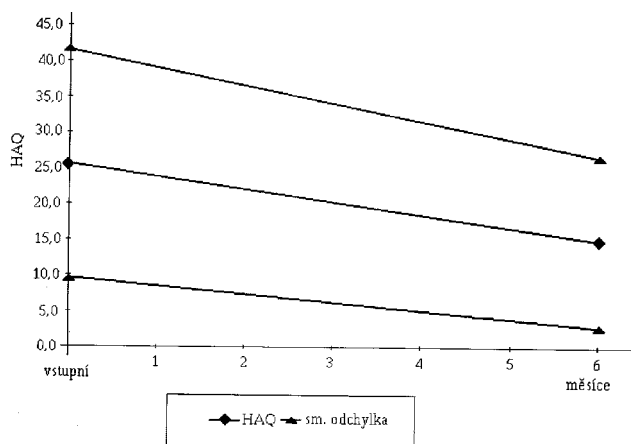
Obr. 2. Vývoj hodnot CRP.



Obr. 3. Vývoj hodnot indexu T/P.



Obr. 4. Vývoj hodnot indexu SW.



Obr. 5. Vývoj hodnot algofunkčního indexu HAQ (počet bodů).

padě pro projevy nefrotoxicity CyA a u jednoho pacienta pro infekční komplikace. Ve zbylých případech byly nežádoucí účinky zvládnuty běžnou terapií.

ZÁVĚRY STUDIE

Po zhodnocení všech sledovaných parametrů jsme zjistili, že u pacientů s RA s nedostatečnou odpovědí na léčbu MTX došlo po přidání CyA k poklesu subjektivních, klinických i laboratorních ukazatelů v některých případech již po prvním měsíci léčby a efekt byl dobrý i po šesti měsících léčby. Za velmi významné je nutné považovat pokles hodnot v algofunkčním dotazníku HAQ, což znamená zmenšení bolesti a funkční zlepšení, tedy jinými slovy zlepšení kvality života. Nežádoucí účinky léčby se projeví u 47 % pacientů, pouze ve 13 % případů však byly důvodem předčasně ukončení léčby. Kombinovaná léčba MTX a CyA může znamenat přínos v léčbě pacientů s aktivní RA, kteří jsou rezistentní na monoterapii DMARDs.

DISKUSE

Prognóza RA je značně závislá na časnosti nasazení DMARDs. Podmínkou nasazení terapie CyA, či MTX je splnění obecných kritérií k nasazení bazální léčby. Volba této terapie je doporučována jednak v případech časně RA s přetrvávající vysokou aktivitou, jednak u pokročilé nemoci s nedostatečnou odpovědí na jiné DMARDs (1). Zejména MTX je celosvětově dlouhodobě osvědčeným lékem, který je podle některých studií udáván jako nejrozšířenější a nejefektivnější bazální lék u aktivní RA (2). Při léčbě CyA se jako velmi výhodné jeví použití mikroemulze, která je lépe absorbována v gastrointestinálním traktu. Tím je umožněno použití nižších dávek CyA při zachování dostatečného léčebného účinku léku, což výrazně snižuje riziko projevů jeho toxicity. V případech nepříznivého průběhu RA s přetrvávající vysokou aktivitou při monoterapii těmito bazálními léky je zkoumána i možnost jejich kombinace.

Terapie pomocí kombinace dvou i více léků s dlouhodobou působností se již osvědčila v hematologii, onkologii a při léčbě nemocných po transplantacích. Nyní je tato léčba s úspěchem používána i v revmatologii. Účelem kombinované léčby bazálními léky s odlišnou toxicitou při použití nižších dávek těchto léků je snížení rizika nežádoucích projevů léčby při zachování nebo zvýšení účinků terapie. Naopak kombinace léků s obdobným mechanismem nežádoucích účinků přináší značné riziko jejich vzniku (5, 6, 7).

Celosvětově byla provedena řada studií s kombinací dvou, či více bazálních léků. Studie Bendixe s dvoukombinací CyA v nižší dávce s parenterálně podávaným zlatem neprokázala signifikantní zlepšení sledovaných parametrů

aktivity nemoci vyjma subjektivního hodnocení pacientem oproti kontrolní skupině, léčené monoterapií zlatem. Nežádoucí účinky této terapie se objevily pouze v rámci očekávaných komplikací jednotlivých léků (8). O'Dell ve své studii s léčbou trojkombinací MTX se sulfasalazinem a hydroxychloroquinem naopak prokázal výrazně lepší výsledek oproti monoterapii uvedenými léky (9). Dobrý efekt kombinované terapie s CyA byl zjištěn v otevřené studii Bensenově, kdy CyA byl přidán k léčbě u pacientů s nedostatečnou odpovědí na terapii zlatem nebo MTX (10). Tugwell ve své randomizované srovnávací studii s léčbou MTX s CyA oproti MTX s placebem zjistil výrazně lepší výsledky této dvoukombinace léků, než má monoterapie MTX (1). Salaffi ve srovnávací studii s léčbou dvoukombinací MTX s CyA oproti terapii hydroxychloroquinem s CyA prokázal lepší efekt léčby dvoukombinací MTX+CyA, přičemž používaná dávka CyA byla u skupiny MTX+CyA nižší při zachování dobrého efektu léčby. Výskyt nežádoucích účinků byl však u této léčby vyšší oproti skupině CyA s hydroxychloroquinem (11).

Výsledky naší studie jsou povzbudivé. Rádi bychom skupinu rozšířili a vyhodnotili i některé další ukazatele. Zúčastníme se rovněž multicentrické studie v dvouslepém uspořádání.

LITERATURA

1. Tugwell, P., Pincus, T., Yocum, D. a spol.: Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *A Engl J Med*, 333, 1995, č. 3, s. 137–141.

2. Panay, G.S., Tugwell, P.: The use of Cyclosporine A microemulsion in rheumatoid arthritis: conclusion of an international review. *Brit J Rheumatol*, 36, 1997, s. 808–811.

3. Conaghan, P.G., Crotty, M., Oh, E., Day, R.O., Brooks, P.M.: Anti-rheumatic drug prescribing behaviour of Australasian rheumatologists 1984–1994. *Brit J Rheumatol*, 36, 1997, s. 487–490.

4. Fries, J.F., Spitz, P., Kraines, K.G. a spol.: Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*, 23, 1980, s. 137–145.

5. Boers, M., Ramsden, M.: Long acting drug combinations in rheumatoid arthritis: a formal overview. *J Rheumatol*, 18, 1991, s. 316–324.

6. Tugwell, P., Boers, M.: Long acting drug combinations in rheumatoid arthritis: update overview. S. 335–371. In: Wolfe, F., Pincus, T. (Eds.): *Rheumatoid Arthritis: pathogenesis, assessment, outcome, treatment*. New York, Marcel Dekker 1994.

7. Felson, D.T., Anderson, J.J., Meenan, R.F.: The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis: a meta analysis. *Arthritis Rheum*, 37, 1994, č. 10, s. 1487–1491.

8. Bendix, G., Bjelle, A.: Adding low-dose cyclosporin A to parenteral gold therapy in rheumatoid arthritis (A double blind placebo-controlled study). *Brit J Rheumatol*, 35, 1996, č. 11, s. 1142–1149.

9. O'Dell, J., Haire, C., Erikson, A. a spol.: Triple DMARD therapy for rheumatoid arthritis efficacy. *Arthritis Rheum*, 37, 1994, Suppl., s. S295.

10. Bensen, W., Tugwell, P., Roberts, R. a spol.: Combination therapy of cyclosporine with methotrexate and gold in rheumatoid arthritis (2 pilot studies). *J Rheum*, 21, 1994, č. 11, s. 2034–2038.

11. Salaffi, F., Carotti, M., Cervini, C.: Combination therapy of cyclosporine A with methotrexate or hydroxychloroquine in refractory rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 25, 1996, s. 16–23.

Do redakce došlo 2.3.1998.

Adresa autorů: MUDr. D. Tegzová, Revmatologický ústav, Na slupi 4, 128 50 Praha, Česká republika.

RECENZIA KNIHY

REUMATOLÓGIA V TEÓRII A PRAXI. V

J. ROVENSKÝ A SPOL.

Martin, Osveta 1998, 1024 stran, 19 stran barevné přílohy na křídovém papíře, cena Sk 690.-

Snaha uspořádat encyklopedicky revmatologii v teorii a praxi se datuje už od roku 1967, kdy vyšel I. díl s tímto názvem. S odstupem deseti let se realizoval díl II, v roce 1982 díl III. Bylo to ještě pod vedením prof. Sifaje, který byl spiritus rector tohoto mebyvalého, ojedinělého a bezkonkurenčního projektu. Svým pojetím a rozsahem předčil: „Maladies des os et des articulations“, jak přiznal sám její autor prof. de Sèze.

Je dobře, že Sifajovy ideje našly pokračovatele v prof. Rovenském. Pod jeho taktovkou se uskutečnila *Reumatoló-*

gia v teorii a praxi IV (1996) a současný její svazek V. Kniha je obsahově i rozsahem velmi bohatá. Není se do divit, protože postihnout vše, co revmatologii během doby obohatilo, co revmatologie dala oborům jiným, jak ovlivnila medicínské disciplíny vůbec, je úkol nepředstavitelně těžký. Dokazuje to, že revmatologie nestagnuje, naopak že je to obor velmi dynamický.

Rovenskému se daří držet v rovnováze kapitoly teoretického a praktického zaměření. Autorský kolektiv se stále rozšiřuje, aby reprezentoval to nejlepší z celosvětového pohle-

du. Kromě autorů ze Slovenské a České republiky se na reumatologii a praxi V podílejí vědečtí pracovníci z Belgie, Dánska, Francie, Izraele, Maďarska, Itálie, Německa a USA.

První část knihy nás seznamuje s osobnostmi, které se o rozvoj a prestiž revmatologie historicky zasloužily (Albicus, Lenocho, Sifaj), a to nejen u nás. Velmi zajímavá a dobře čtivá je Historie česko-slovenské spolupráce na úseku starostlivosti o revmatiky (Rovenský). Kniha je totiž dedikována památce našich učitelů a předchůdců, na jejichž bytelných základech můžeme stavět.

Z kapitol, které ukazují na prolínání revmatologie do jiných oborů – a platí to i více versa – bych uvedl aspoň některé: Neuropsychiatrické projevy při SLE, Myoskeletální TBC, Virusové hepatitidy a revmatická onemocnění, Oční komplikace u revmatických chorob, Postižení koronárních arterií při chronických revmatických afekcích, Dýchací ústrojí a revmatické nemoci a jiné.

Stále se prohlubující spolupráce revmatologa s neurologem se právem zrcadlí v mnoha statích vyplývajících z této kooperace. Jsou to např. Vertebrogenní algické syndromy, Přední atlantoaxiální dyslokace, Neurologické projevy při systémové sklerodermii, Neurologické projevy vyskultid a jiné.

Kapitoly z klinické revmatologie jsou reprezentovány např. těmito tituly: SLE a gravidita, SLE začínající ve vyšším věku, Dna, Nediferencovaná spondylartritida, Algodystrofický syndrom, Diferenciální diagnostika bolesti v ramenním kloubu, Bolestivá noha, Akutní stavy v revmatologii a další.

Jiný oddíl knihy je věnován diagnostice v revmatologii. Připoměl bych aspoň tyto kapitoly: Standardní diagnostické postupy při postižení pohybového ústrojí, Diagnostika mikrobiálních afekcí v revmatologii, Propedeutika rtg vyšetření kostně-kloubního systému v revmatologii, Základy muskulo-skeletální sonografie, Denzitometrie, Nukleární magnetické rezonance v revmatologii, Vyšetření mozku, Význam elektromyografie, Artroskopie, vše pochopitelně v kontextu s revmatickými chorobami.

Logicky následují kapitoly z oblasti terapie: Standardní terapeutické postupy v revmatologii, Biologické substance v terapii revmatoidní artritidy, Imunomodulační léčebné postupy, Pulzní léčba u revmatických chorob, Antimalarika v léčbě revmatických onemocnění, Léčebné postupy u osteoporózy, Antikoagulační léčba a osteoporóza a jiné.

Do souvislosti s farmakoterapií lze zařadit Revmatologickou rehabilitaci, Rehabilitaci u osteoporózy a Starostlivost o nemocné s osteoporózou.

Nejsou pominuty ani horké aktuality: Primární protilátková imunodeficiencie v revmatologii, Amyloidóza a revmatická onemocnění, Renální syndrom u revmatoidní artritidy, Drogy a pohybové ústrojí, Revmatologické projevy při silikonových implantátech.

V teoretické sféře zaujmou kapitoly: Imunitní systém člověka, Zánět, Klinický význam autoprotilátek při systémových chorobách pojiva, Prostaglandiny, Bílkoviny akutní fáze, Vliv růstových faktorů na vývoj a metabolismus chrupavky a jiné.

Nechybí ani kapitoly o epidemiologii a sociálních i ekonomických důsledcích revmatických chorob.

Domnívám se, že tímto velkolepým dílem kulminuje snaha prof. Rovenského jako sestavovatele o encyklopedické zpracování oboru revmatologie v nejširším slova smyslu. Snad ještě případná *Revmatologie v teorii a praxi VI* by mohla být jakýmsi dovršením celého projektu. Prostě řečeno, dobrá věc se podařila. Zakladatel edice prof. Sifaj by měl jistě radost.

Vynikající je názorná dokumentace, zejména barevná obrazová příloha. Po technické a vzhledové stránce patří kniha k reprezentativním dílům mezinárodní úrovně.

Reumatológia v teorii a praxi V je určena tak jako svazky předchozí především revmatologům, internistům, praktickým lékařům a ortopedům. Neméně však bude zajímavá pro neurology, lázeňské lékaře a rehabilitační odborníky. Vzhledem k obsahové pestrosti a hloubce záběru ji pokládám za nepostradatelnou pro všechny, kdož mají co dočinení s problematikou pohybového ústrojí a pohybové tkáně.

M. VYKYDAL