

Tạp chí

# Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DRUG INFORMATION



TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội  
Website: <http://hup.edu.vn>

ISSN 1859-364X

Tập 5 - Tr: 1-40

Số 1/2014



# Tổng quan về hiệu quả, độ an toàn và tình hình sử dụng các chế phẩm chứa Lysozym

Người tổng hợp: Trần Thúy Ngân, Nguyễn Hoàng Anh

## Đặt vấn đề

Các chế phẩm thuốc chứa lysozym hiện đang lưu hành tại Việt Nam dưới nhiều tên biệt dược với các chỉ định khác nhau như các trường hợp khó bài xuất đờm, viêm mũi, viêm xoang, viêm phế quản, triệu chứng viêm và phù nề sau chấn thương/phẫu thuật, cầm máu sau tiểu phẫu và phối hợp với kháng sinh trong điều trị nhiễm trùng. Tuy nhiên, những thông tin hiện có về hiệu quả và độ an toàn của lysozym còn rất hạn chế. Mục tiêu của bài viết này nhằm hệ thống lại những thông tin về bản chất, hiệu quả và độ an toàn của lysozym đã được ghi nhận trong y văn và các cơ sở dữ liệu, trên cơ sở đó đưa ra một số đề xuất về việc sử dụng các chế phẩm chứa hoạt chất này tại Việt Nam.

## Bản chất, nguồn gốc và ứng dụng của lysozym

Lysozym là một enzym có bản chất là mucopolysaccharid gồm 129 acid amin liên kết với nhau bằng bốn cầu nối disulfid. Lysozym có mặt trong nước bọt, nước mắt, sữa, chất nhày tử cung và nhiều dịch sinh học khác [23, 30, 37]. Hợp chất này đã được biết đến từ những năm 1950 và được đưa vào sử dụng trong dược phẩm và thực phẩm. Trong công nghiệp, nguồn cung cấp lysozym chủ yếu là từ lòng trắng trứng. Trong thành phần lòng trắng trứng, lysozym chiếm khoảng 5% [13].

Lysozym có hoạt tính trên vi khuẩn Gram (+), một số vi khuẩn Gram (-) và một số virus. Trong lĩnh vực dược phẩm, lysozym được dùng dưới dạng muối hydroclorid để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp và bệnh lý trong khoang miệng không nghiêm trọng, phối hợp với kháng sinh để tăng cường tác dụng của kháng sinh hoặc dùng để điều trị nhiễm virus Herpes zoster và một số virus khác. Ngoài ra, lysozym được bổ sung trong một số sản phẩm sữa

công thức dành cho trẻ sơ sinh. Trong lĩnh vực thực phẩm, lysozym được sử dụng làm chất bảo quản trong quy trình sản xuất một số loại thực phẩm như pho mát, rượu... [21, 23, 26, 28].

## Tác dụng dược lý, cơ chế tác dụng, dược động học đường uống của lysozym

Lysozym có hoạt tính kháng khuẩn thông qua việc biến đổi các polysaccharid không hòa tan của thành tế bào vi khuẩn Gram (+) thành các mucopeptid hòa tan, từ đó phá vỡ thành tế bào và tiêu diệt vi khuẩn. Ngoài ra, lysozym còn có tác dụng trên một số vi khuẩn Gram (-) và một số virus [23, 28, 34]. Lysozym cũng có tác dụng chống viêm và chống phù nề nhờ khả năng trung hòa các acid sinh ra trong quá trình viêm và làm giảm sự mất hạt của tế bào mast dẫn đến làm giảm giải phóng histamin [38]. Bên cạnh đó, nhiều tài liệu cho rằng các thành phần polysaccharid, glycoprotein và glycolipid của màng tế bào có thể gắn với lysozym, từ đó hình thành giả thuyết lysozym có khả năng điều hòa các quá trình phụ thuộc màng tế bào (membrane-dependent cellular processes), bảo vệ cơ thể chống lại những bất thường về màng liên quan đến quá trình biến nạp ác tính [5, 31, 38].

Theo thông tin từ tài liệu "Lysozym: model enzymes in biochemistry and biology" do tác giả Jollès làm chủ biên, lysozym thể hiện hiệu quả khi sử dụng đường uống. Trước đây, có nhiều nghi ngại về việc sử dụng thuốc theo đường uống do khả năng biến đổi phân tử thuốc làm mất một phần hoặc toàn bộ hoạt tính của thuốc do môi trường acid tại dạ dày hoặc các enzym đường tiêu hóa. Tác giả này cho rằng có thể loại bỏ những nghi ngại này do nhiều phát hiện cho thấy nồng độ thuốc trong huyết tương tăng lên đáng kể sau khi thuốc được sử dụng đường uống. Ngoài ra, việc sử dụng lysozym đường uống cho độ an toàn cao hơn đường tiêm do làm giảm nguy cơ gây



Anh minh họa: Internet

các phản ứng dị ứng do thuốc có bản chất là protein. Mặt khác, nhiều tác dụng toàn thân của lysozym có thể đạt được khi dùng thuốc đường uống. Tuy nhiên, tác giả đã không dẫn chứng tài liệu làm cơ sở để đưa ra những thông tin này [22].

### Các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của lysozym

Các nghiên cứu tiền lâm sàng chứng minh tác dụng và độ an toàn của lysozym không nhiều, chủ yếu được tiến hành trên chuột dùng thuốc qua đường uống để đánh giá hiệu quả ức chế sự phát triển của các khối u [5, 32, 35]. Tìm kiếm trong cơ sở dữ liệu thông tin Pubmed/Medline của Thư viện Y khoa Hoa Kỳ với từ khóa "lysozyme" với giới hạn tìm kiếm là các thử nghiệm lâm sàng (clinical trial) và chọn các nghiên cứu đánh giá hiệu quả và độ an toàn của lysozym thông qua tiêu đề của các nghiên cứu cho kết quả ba nghiên cứu được công bố năm 1977, 1986 và 1988 với thông tin thu được chỉ có trong phần tóm tắt (abstract) và không tìm được bài toàn văn (full-text).

Nghiên cứu đầu tiên đánh giá hiệu quả làm lành

vết thương của lysozym trên 20 bệnh nhân bị loét cơ đùi mạn tính. Bệnh nhân được điều trị tại chỗ với dung dịch ovalbumin lysozym trong nước muối thường (1mg/ml) và thu được kết quả 5/20 bệnh nhân cho đáp ứng tốt và 15/20 bệnh nhân cho đáp ứng rất tốt. Trong quá trình tiến hành nghiên cứu không ghi nhận bất kỳ phản ứng bất lợi tại chỗ hay toàn thân nào. Quan sát trên toàn bộ bệnh nhân thấy vết loét nhanh chóng hết mù, mô hạt phát triển, phản ứng viêm quanh vết loét giảm và không còn cảm giác đau. Nghiên cứu này hạn chế về mặt cỡ mẫu ( $n=20$ ), các thông tin về tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân, thời gian điều trị không được đề cập rõ ràng. Việc sử dụng phương pháp nghiên cứu một nhóm, nhãn mờ, không có đối chứng không cho phép kết luận về hiệu quả của thuốc. Tiêu chí đánh giá hiệu quả của thuốc cũng không được đề cập rõ ràng và mang tính chủ quan phụ thuộc vào đánh giá của báo cáo viên [6].

Nghiên cứu thứ hai đánh giá hiệu quả của lysozym lên đáp ứng miễn dịch của trẻ sơ sinh được tiến hành trên 79 trẻ sơ sinh với hai nhóm: Nhóm 1 gồm 15 trẻ đủ tháng và 18 trẻ thiếu tháng dùng sữa công thức

có chứa lysozym lòng trắng trứng (10mg/100ml) từ tuần thứ nhất đến tuần thứ tám thay thế lysozym từ sữa mẹ (2 mg/ml) để kích thích sản sinh globulin miễn dịch. Nhóm 2 là nhóm đối chứng gồm 13 trẻ đủ tháng và 13 trẻ thiếu tháng ăn sữa ngoài và 20 trẻ ăn sữa mẹ. Nhóm trẻ dùng sữa công thức có chứa lysozym mỗi ngày sử dụng khoảng 600-900 ml sữa tương ứng với 60-90 mg lysozym. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về lượng globulin miễn dịch trong huyết thanh giữa nhóm trẻ dùng sữa công thức chứa lysozym và nhóm chứng. IgA tiết được tìm thấy trong phân của trẻ đủ tháng dùng sữa công thức chứa lysozym và trẻ ăn sữa mẹ. Với các nhóm khác bao gồm trẻ đủ tháng và thiếu tháng dùng sữa ngoài không có lysozym và trẻ thiếu tháng ăn sữa ngoài có lysozym chỉ tìm thấy dấu vết của IgA tiết trong phân. Như vậy, lysozym có thể thay thế một phần sự vận chuyển thụ động IgA tiết từ sữa mẹ. Nghiên cứu này với cỡ mẫu nhỏ ( $n=79$ ) và phương pháp nghiên cứu không được đề cập rõ ràng trong phần tóm tắt nghiên cứu [29].

Nghiên cứu thứ ba đánh giá hiệu quả kháng khuẩn khi phối hợp lysozym và các thuốc kháng sinh. Nghiên cứu cho thấy trong số 83 trẻ bị viêm bể thận, 81% số trẻ trong nhóm dùng phối hợp kháng sinh và lysozym có thuyền giảm bệnh so với tỷ lệ 56,4% ở nhóm trẻ dùng kháng sinh không phối hợp với lysozym. Ngoài ra, theo các thông tin được cung cấp trong phần tóm tắt nghiên cứu, hiệu quả kháng khuẩn của lysozym phối hợp với các thuốc kháng sinh đã được đánh giá *in vitro* trên 74 loại vi khuẩn. Tác dụng hiệp đồng thay đổi phụ thuộc loại kháng sinh phối hợp và loại vi khuẩn gây bệnh. Trong bản tóm tắt của nghiên cứu không đề cập đến phương pháp tiến hành, tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân, cách thức tiến hành nghiên cứu, tiêu chí đánh giá và cách biện giải kết quả [27].

### Thông tin về độ an toàn của lysozym

Do có bản chất là protein, lysozym có đặc tính miễn dịch và có khả năng gây các phản ứng dị ứng, trong đó có phản ứng phản vệ [38]. Những quan ngại về độ an toàn của lysozym đã được ghi nhận từ những năm 1950. Tuy nhiên, nhiều tài liệu cho rằng khả năng gây biến cố của lysozym chỉ ở mức độ trung bình, thấp hơn so với các protein trứng khác như albumin và ovalbumin [4, 12, 20, 24]. Đã có nghiên cứu cho thấy việc sử dụng lysozym kéo dài với liều 1,5 g/ngày, thậm chí với liều cao hơn theo đường uống hoặc đường tiêm không gây ra bất kỳ biến cố bất lợi nào [11].

Trong lĩnh vực thực phẩm, hội đồng chuyên gia của Tổ chức Y tế thế giới phối hợp cùng Tổ chức Lương Nông của Liên Hợp Quốc WHO-FAO đã phê duyệt

lysozym sử dụng làm chất phụ gia thực phẩm không gây độc hại từ năm 1992 và hiện tại chưa có quy định bắt buộc ghi thành phần này trên nhãn của các chế phẩm [10].

Tuy nhiên, nhiều tài liệu cho rằng ngoài ovalbumin và ovomucoid là những thành phần chính gây dị ứng trong trứng, lysozym cũng là một tác nhân gây dị ứng đáng kể. Trong quần thể bệnh nhân bị dị ứng với trứng có tới 35%-66% các đối tượng có IgE đặc hiệu kháng lysozym trong huyết thanh [16, 33]. Tần suất xảy ra các phản ứng dị ứng trên da liên quan đến việc sử dụng lysozym ghi nhận được cao với kết quả từ một nghiên cứu cho thấy các phản ứng này gấp trên 11/18 đối tượng dị ứng trứng (61%) [3]. Ngoài ra những phản ứng dị ứng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng với các sản phẩm dược phẩm và thực phẩm chứa lysozym cũng đã được báo cáo như hen, khó thở, phù mị mắt, mày đay, hội chứng Lyell và phản ứng phản vệ [18, 19, 30].

Tạp chí của Cơ quan An toàn Thực phẩm Châu Âu (EFSA Journal) năm 2011 cũng đã có cảnh báo về nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi trên người có cơ địa dị ứng sử dụng rượu có thành phần lysozym làm chất bảo quản. Theo đánh giá của cơ quan này, lượng lysozym trong rượu tuy nhỏ nhưng có khả năng khởi phát phản ứng dị ứng trên những người có cơ địa dị ứng với nhiều trường hợp đã được báo cáo [8].

Cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của thuốc của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) trong giai đoạn 2000-2012 đã ghi nhận 118 báo cáo phản ứng có hại liên quan đến lysozym. Số báo cáo phản ứng dị ứng ngoài da là 68 báo cáo (chiếm 58%), trong đó có 1 báo cáo hồng ban đa dạng, 1 báo cáo về hội chứng Stevens - Johnson và 1 báo cáo về hội chứng Lyell. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng khác cũng được ghi nhận bao gồm 6 báo cáo phản ứng phản vệ và sốc phản vệ và 1 báo cáo tử vong. Cơ sở dữ liệu về phản ứng có hại của thuốc của Trung tâm DIA&ADR Quốc gia trong hai năm 2010-2011 ghi nhận 1 báo cáo phản ứng phù mặt, ngứa và đỏ da toàn thân liên quan đến việc sử dụng lysozym.

### Tình hình đăng ký và lưu hành các chế phẩm thuốc chứa lysozym tại Việt Nam và một số nước trên thế giới

Hiện các chế phẩm thuốc chứa lysozym đã được cấp phép lưu hành tại Việt Nam dưới dạng viên nén hoặc viên nang với nhiều biệt dược khác nhau. Chỉ định được phê duyệt của các chế phẩm này bao gồm các trường hợp khó bài xuất đờm, viêm mũi, viêm xoang, viêm phế quản, triệu chứng viêm và phù nề



sau chấn thương/phẫu thuật, cầm máu sau tiêm phẫu và phối hợp với kháng sinh trong điều trị nhiễm trùng.

Tại Pháp, lysozym hiện đang lưu hành dưới dạng viên ngậm với 5 biệt dược Cantalene, Glossithiase, Hexalyse, Lyso 6 và Lysopaine sans sucre. Trong các chế phẩm này, lysozym phối hợp với các thành phần khác như clohexidin, tetracain, ethanolamin, biclotymol, enoxolon, pyridoxin và cetylpyridinium điều trị đau họng nhẹ không kèm sốt, nhiễm khuẩn miệng và hầu họng tại chỗ, loét miệng, đau miệng và xung huyết tại hầu họng [1]. Trong số 5 chế phẩm trên, hai chế phẩm Lysopaine sans sucre và Hexalyse đã được Cơ quan Giám định Chất lượng Y tế Pháp (La Haute Autorité de santé - HAS) đánh giá lợi ích đối với cộng đồng để xác định tỷ lệ chi trả từ bảo hiểm xã hội cho bệnh nhân khi sử dụng thuốc. Kết quả đánh giá cho thấy hai chế phẩm trên được sử dụng nhằm mục đích điều trị triệu chứng trong những trường hợp không nghiêm trọng; trong khi đó, còn thiếu những dữ liệu lâm sàng cụ thể chứng minh hiệu quả, đồng thời lợi ích của thuốc không vượt trội hơn so với nguy cơ. Do đó, Cơ quan này kết luận lợi ích thực sự đối với cộng đồng của hai chế phẩm này chưa được chứng minh đầy đủ để có thể đưa vào danh sách các thuốc được bảo hiểm xã hội hỗ trợ chi trả [14].

Kết quả tra cứu thông tin trên website của các Cơ quan Quản lý Dược phẩm các nước cho thấy các chế phẩm thuốc chứa lysozym hiện không được cấp

phép lưu hành tại Châu Âu, Mỹ, Canada, Anh, Úc, New Zealand và Hà Lan [2, 7, 9, 15, 17, 25, 36].

### Kết luận

Dữ liệu hiện có về hiệu quả của lysozym còn rất hạn chế. Bên cạnh đó, ghi nhận từ các nghiên cứu và báo cáo đơn lẻ cho thấy những quan ngại về độ an toàn của lysozym. Nhiều báo cáo về phản ứng dị ứng liên quan đến việc sử dụng lysozym đã được ghi nhận, trong đó có nhiều trường hợp phản ứng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng như hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, phản ứng phản vệ và sốc phản vệ. Hiện các thuốc chứa lysozym không được cấp phép lưu hành tại Châu Âu, Mỹ, Canada, Anh, Úc, New Zealand và Hà Lan. Tại Pháp, một số chế phẩm thuốc ngậm chứa lysozym phối hợp với một số thành phần khác được cấp phép lưu hành để điều trị tại chỗ triệu chứng trong một số tình trạng viêm, xung huyết, nhiễm khuẩn miệng và hầu họng. Đánh giá của Cơ quan Giám định Chất lượng Y tế Pháp cho thấy chưa có đầy đủ dữ liệu lâm sàng chứng minh hiệu quả và độ an toàn cũng như lợi ích thực sự của các chế phẩm này đối với cộng đồng. Những thông tin trên cần được cân nhắc trong quá trình đánh giá lợi ích/nguy cơ của thuốc khi xin cấp số đăng ký mới và đăng ký lại cho các chế phẩm chứa lysozym.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire des déclarations publiques d'intérêts. *Lysozyme*. Available from: <http://agence-prd.anms.sante.fr/php/ecodex/index.php>. Accessed on 1013 Sep 10.
- Australian Government. Department of health and ageing. Therapeutic goods administration (TGA). Australian register of therapeutic goods (ARTG). *Lysozyme*. Available from: <https://www.ebs.tga.gov.au/>. Accessed on 1013 Sep 10.
- Bernhisel-Broadbent J, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (Gal d III) compared with ovalbumin (Gal d I) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1047-59.
- Bianchi, C. (1982) Antigenic properties of hen egg white lysozyme (Fleming's lysozyme) and notes on its acute/sub-acute toxicity. *Curr. Therap. Res.*, 31: 494-505.
- Bregant, F., Ceschia, V., Pacor, S. & Sava, G. (1990) Reduction of Mca mammary carcinoma in mice fed with egg-white lysozyme. *Pharmacol. Res.*, 22: 95-96.
- B. Gasior-Chrzan. Clinical trial of lysozyme treatment of crural ulcers in humans. *Przegl Dermatol*. 1988 Nov-Dec; 75(6): 435-438.
- CBG. MEB. Human medicines. *Lysozyme*. Available from: <http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>. Accessed on 1013 Sep 10.
- European Food Safety Authority. Scientific opinion related to a notification from the oenological products and practices international association (OENOPPIA) on lysozyme from hen's egg to be used in the manufacture of wine as an anti-microbial stabilizer/additive



- persuant to Article 6, paragraph 11 of Directive 2000/13/EC – for permanent exemption from labelling. *EFSA Journal* 2011;9(10):2386.
- 9. European medicines agency (EMA). Find medicine. *Lysozyme*. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages-medicines/landing/epar\\_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages-medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed on 1013 Sep 10.
  - 10. FAO/WHO. *Evaluation of certain food additives*. 39th report of Joint FAO/WHO Expert Committee, Geneva, 1992.
  - 11. Fleming's Lysozyme Luigi Barbara and Rinaldo Pellegrini. Edizioni Minerva Medica, 1976.
  - 12. Fordras S.A. *Lysozyme safety. Toxicology and safety statement*. [cited 2013 Sep 10] Available from <http://www.fordras.com/lysozyme-safety/>.
  - 13. G.J.A. Speijers, M. E. van Apeldoorn. *Lysozyme*. National institute of public health and environment protection laboratory for toxicology. Bilthoven, The Netherlands. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je04.htm>
  - 14. Haute autorité de santé (HAS). *Lysozyme*. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc\\_1249588/fr/accueil-2012](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012). Accessed on 1013 Sep 10.
  - 15. Health Canada. Drug product database. *Lysozyme*. Available from: <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>. Accessed on 1013 Sep 10.
  - 16. Hoffman DR. Immunochemical identification of the allergens in egg white. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:481-6.
  - 17. Home-electronic medicines compendium (eMC). *Lysozyme*. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/>. Accessed on 1013 Sep 10.
  - 18. Kobayashi M, et al. A case of toxic epidermal necrolysis-type drug eruption induced by oral lysozyme chloride. *J Dermatol* 2000;27:401-4.
  - 19. Kraut A, Bernstein DI, et al. Occupational asthma induced by inhaled egg lysozyme. *Chest* 1993;103:532-5.
  - 20. Langeland, T. & AAS, K. (1987) Allergy to hen's egg white; Clinical and immunological aspects. In: Brostoff, J. & Challacombe, S.J. (eds.) *Food Allergy and Intolerance*, London, Baillière Tindall, pp. 367-374.
  - 21. Lysozyme. [cited 2013 Sep 10] Available from: <http://www.greatvistachemicals.com/proteins-sugars-nucleotides/lysozyme.html>
  - 22. Lysozyme: Model enzymes in biochemistry and biology. Edited by P. Jollès. Laboratoire de Chimie des Substances. Museum National d'Historie Naturelle. Paris, France.
  - 23. Martindale: The Complete Drug Reference. Monograph "Lysozyme" accessed on 2013 Sep 10.
  - 24. Miller H, Campbell DH. Skin test reactions to various chemical fractions of egg white and their possible clinical significance. *J Allergy* 1950;21:522-4
  - 25. New Zealand medicines and medical devices safety authority. Medicines – Data Sheets. Lysozyme. Available from: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/SearchResult.asp>. Accessed on 1013 Sep 10.
  - 26. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to a notification from AMAFE on egg lysozyme used as additive in food pursuant to Article 6 paragraph 11 of Directive 2000/13/EC. [cited 2006 Sep 12]. Available from: [http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda\\_opinions/catindex\\_en.html](http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/catindex_en.html).
  - 27. OV. Bukharin, LS. Zykova, NF. Tarasenko. Experimental and clinical study of the use of lysozyme in combination with chemotherapeutic agents. *Antibiot Med Biotechnol*. 1986 Dec; 31(12): 917-920.
  - 28. Proctor, V.A. & Cunningham, F.E. (1988) The chemistry of lysozyme and its use as a food preservative and a pharmaceutical. *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 26: 359-395.
  - 29. R. Lodinová, V. Jouja. Influence of oral lysozyme administration on serum immunoglobulin and intestinal secretory IgA levels in infants. *Acta Paediatr Scand*. 1977 Nov; 66(6): 709-712.
  - 30. R.P. Calderón, MA. Gonzalo-Garijo, A. Lamilla-Yerga et al. Recurrent angioedema due to lysozyme allergy. *Journal of investigational allergology and clinical immunology* 2007; Vol. 17(4): 264-266.
  - 31. Sava, G., Benetti, A., Ceschia, V. & Pacor, S. (1989) Lysozyme and cancer: role of exogenous lysozyme as anticancer agent (review). *Anticancer Res*, 9: 83-592.
  - 32. Sava, G., Perissin, L. and Zorzet, S. (1988a) Antimetastatic action of orally administered lysozyme in mice bearing Lewis lung carcinoma. *Clin. Exp. Metastasis* 6: 245-253.
  - 33. S. Frémont, G. Kanny, JP. Nicolas et al. Prevalence of lysozyme sensitization in an egg-allergic population. *Allergy* 1997; 52:224-228.
  - 34. Solchem Italiana (1991) *Toxicological evaluation of lysozyme*. Dossier provided by Solchem Italiana S.p.a. Italy.
  - 35. Sugino, S., Imanishi, J. and Kishida, T. (1981) Antitumor effect of oral administration of lysozyme chloride on mice. *Igaku To Seibutsugaku* 103: 443-446.
  - 36. U.S. Food and drug administration (FDA). Drug databases. *Lysozymes*. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Accessed on 1013 Sep 10.
  - 37. US National library of medicine. National institutes of health. MeSH database. Monograph "Lysozyme". Accessed on 2013 Sep 10.
  - 38. Verhamme, I., Racchelli, L. & Lauwers, A. (1988) Lysozyme (N-acetylmuramyl- $\beta$ (1 -> 4)glycanohydrolase EC 3.21.17). *Int. Pharm. J.*, 2: 129-132.