

NAŠE PRVÉ SKÚSENOSTI S POUŽITÍM HYDROLYTICKÝCH ENZÝMOV PRI PREDNÝCH UVEITÍDACH

M. PORUBSKÁ

OUR FIRST EXPERIENCE WITH UTILISATION OF HYDROLYTIC ENZYMES IN ANTERIOR UVEITIS

Očné oddelenie, Odborný liečebný ústav respiračných chorôb, Nový Smokovec
 Riaditeľ: MUDr. I. Maurovič

Súhrn

Ciel: V liečbe uveitíd sa stále hľadajú nové terapeutické možnosti s menšími nežiaducimi účinkami, ako majú kortikosteroidy a imunosupresíva. Cieľom sledovania bolo zhodnotiť účinnosť Wobenzymu a Phlogenzymu na aktivitu prednej uveitídy a porovnať ich terapeutický efekt s vyššími dávkami systémovo a parabolárne aplikovaných kortikosteroidov, prípadne imunosupresív.

Metódy: 29 hospitalizovaných pacientom s vysokoaktívnou prednou akútnou a chronickou uveitídou sme podávali enzýmové preparáty počas 8 týždňov a hodnotili sme ústup zápalovej aktivity.

Výsledky: V skupine pacientov s prednou akútnou uveitídou prevažne asociovanou s ankylozujúcou spondylitídou sa vstrebali zápalové bunky z prednej komory oka u pacientov liečených hydrolytickými enzýmami priemerne za 20 dní, v kontrolnej skupine za 27 dní. U pacientov s chronickou prednou uveitídou prevažne asociovanou s juvenilnou chronickou artritídou sa resorbovali všetky zápalové bunky u 50 % pacientov liečených Wobenzymom priemerne za 20,3 dňa, u 60 % pacientov liečených Phlogenzymom za 17,3 dňa s najtrvalejším efektom, v kontrolnej skupine u 37 % pacientov priemerne za 30 dní. Fibrín a Tyndal sa vstrebali u pacientov s enzymoterapiou za 1 deň, v kontrolnej skupine za 4–5 dní.

Záver: Výsledky naznačujú, že pri použití hydrolytických enzýmov sú potrebné nižšie dávky kortikoidov a kratší čas na útlm zápalovej aktivity uveitídy, čo je významné najmä u detí s JCA. Najlepšie výsledky sa dosiahli pri použití Phlogenzymu.

Kľúčové slová: hydrolytické enzýmy, kortikosteroidy, predná komora, uveitída.

Summary

Objective: New therapeutic methods with lower adverse effects than those of corticosteroids and immunosuppressive are sought for in the treatment of anterior uveitis. The aim of the monitoring was assess the efficacy of Wobenzym and Phlogenzym in the anterior uveitis activity and to compare their therapeutic effect with the effect of high doses of both the system and parabolbar application of corticosteroids and/or immunosuppressives.

Methods: A group of 29 hospitalized patients with the high activity of anterior acute and chronic uveitis received enzyme preparations for 8 weeks and paralelly, decrease of inflammatory activity was evaluated.

Results: In a group of patients with anterior acute uveitis mostly associated with ankylosing spondylitis, inflammatory cells from the eye anterior chamber in patients treated with hydrolytic enzymes got absorbed on average in 20 days compared to 27 days in the control group. In the patients with chronic anterior uveitis mostly associated with juvenile chronic arthritis all the inflammatory cells in 50 % of the patients treated with Wobenzym got absorbed on average in 20.3 days, in 60 % of the patients treated with Phlogenzym they got absorbed on average in 17.3 days with the most persisting effect and in the control group in 37 % of the patients on average in 30 days. In the patients receiving enzymes. Fibrin and Tyndal got absorbed in 1 day, in the control group in 4–5 days.

Conclusion: The results suggest that, utilization of hydrolytic enzymes makes possible to lower the dosage of corticoids and contributes to shorter time needed for inhibition of the uveitis inflammatory activity, important especially in children with JCA. The best results were observed in administration of Phlogenzym.

Key words: hydrolytic enzymes, corticosteroids, anterior chamber, uveitis.

ÚVOD

Uveitídy patria k najzávažnejším problémom v oftalmológii. Incidencia sa udáva 10–20/100 000, predná uveitída tvorí 52–60 % z celkového počtu (6).

Endogénnu, autoimunitnú uveitídu môžeme vidieť ako systémové ochorenie, ktorého patogenéza sa pravdepodobne nenachádza v oku. Pri často recidivujúcich akútnych a ťažkých chronických uveitídach je potrebné tlmíť vnútroočný zápal dlhodobo systémovou kortikosteroidovou, prí-

padne imunosupresívnou liečbou. Aby sa zabránilo trvalému poškodeniu oka, je potrebné čo najrýchlejšie dostať zápal pod kontrolu (1, 14). Pri mnohých uveitídach môžeme označiť za úspech liečby udržanie dostatočného vizusu po dlhých rokoch trvania choroby.

V liečbe uveitíd sa stále hľadajú nové terapeutické koncepty, ktoré zlepšujú účinné princípy a majú menšie nežiaduce účinky ako kortikosteroidy a imunosupresíva. V početných štúdiách sa skúšali monoklonálne protilátky, interferón alfa, retinálny S-antigén, syntetické peptidy zo sekvencie HLA-antigénov, ktoré sú asociované s uveitídou a mnohé ďalšie (13). V praxi sa zatiaľ žiadne z nich neujali.

Povzbudivé výsledky liečby hydrolytickými enzýmami v iných medicínskych odboroch, hlavne v reumatológii, nás motivovali k použitiu proteáz pri uveitídach pre ich protizápalový, fibrinolytický, protiedémový a imunomodulačný účinok (3, 9, 10).

Cieľom sledovania bolo zhodnotiť účinok Wobenzymu a Phlogenzymu na zápalovú aktivitu prednej uveitídy (iridocyklitídy) a porovnať ich terapeutický efekt s vyššími dávkami systémovo a parabolbárne aplikovaných kortikosteroidov, prípadne imunosupresív.

MATERIÁL A METODIKA

Do prospektívnej štúdie sme zaradili všetkých pacientov hospitalizovaných na našom oddelení v rokoch 1998 a 1999, ktorí splnili nasledujúce kritériá: vysokoaktívna predná uveitída určená kvantitatívne počtom zápalových buniek v prednej komore (najvyšší stupeň aktivity 4+, prípadne 3+, ak bol prítomný edém makuly alebo terča zrakového nervu), pri akútnej forme recidivujúci charakter, pri chronickej forme dlhodobá zápalová aktivita — viac ako 1 rok. Pacienti s akútnou formou neboli súčasne liečení systémovo kortikosteroidmi, pacienti s chronickou formou boli bez systémovej kortikoterapie alebo dlhodobo užívali udržiavacie denné dávky menšie ako 0,1 mg/kg.

Do kontrolnej skupiny sme zaradili všetkých pacientov, ktorí boli v rokoch 1998 a 1999 preložení na naše oddelenie z iného posteľového zariadenia s vysokými dávkami systémových kortikosteroidov. V deň prijatia odpovedala zápalová aktivita s priebeh uveitídy kritériám výberu pacientov s enzymoterapiou. Retrospektívne sme zaradili do kontrolnej skupiny pacientov zo skupiny s enzymoterapiou, u ktorých sa hodnotila predchádzajúca exacerbácia uveitídy v čase hospitalizácie na našom oddelení liečená vysokými dávkami systémových kortikosteroidov, prípadne opakovane aplikovaných depotných kortikosteroidov parabolbárne, v ojedinelých prípadoch imunosupresívi. Títo pacienti tvorili kontrolu sami sebe. Možnosť porovnať rôznu liečbu u toho istého pacienta za rovnakých podmienok (rovnaká aktivita zápalu, prostredie, systém hodnotenia) sme považovali za veľmi cennú.

Všetci pacienti liečení hydrolytickými enzýmami aj pacienti z kontrolnej skupiny mali rovnakú lokálnu liečbu.

Z kortikosteroidov sme použili Ultracortenol (prednizolónacetát) aplikovaný spočiatku každú hodinu s redukciami individuálne v zhode s ústupom zápalovej aktivity. Aplikácia 3-krát denne pokračovala ešte 2 týždne po úplnej resorpcii zápalových buniek z prednej komory. Na noc sa podával Ultracortenol v masti. Z mydriatik sme použili Homatropín v koncentráciách od 5 % do 2 %.

Prvé štyri týždne boli pacienti hospitalizovaní, potom sledovaní ambulantne. Počas hospitalizácie boli denne vyšetřovaní až do úplnej resorpcie zápalových buniek z prednej komory, následne raz za týždeň.

29 hospitalizovaným pacientom s vysokoaktívnou prednou uveitídou sme podávali počas 8 týždňov kombinované enzymové preparáty okrem štandardnej lokálnej liečby. V prípade vážnych komplikácií prednej uveitídy (edém makuly alebo terča zrakového nervu) sa aplikoval parabolbárne Diprophos 0,5 ml. Ponechali sa nízke udržiavacie dávky systémových kortikosteroidov v dávke do 0,1 mg/kg/deň prednizónového ekvivalentu, dlhodobo podávané u niektorých pacientov s JCA.

Z 12 chorých s prednou akútnou uveitídou sme 6 podávali Wobenzym a 6 Phlogenzym.

Zo 17 chorých s prednou chronickou uveitídou sa Wobenzymom liečilo 12 chorých a Phlogenzymom 5 pacientov.

Kontrolnú skupinu tvorilo 6 pacientov s prednou akútnou a 8 pacientov s prednou chronickou uveitídou, s porovnateľnou zápalovou aktivitou, ktorí okrem štandardnej lokálnej liečby dostávali podstatne vyššie dávky systémových alebo parabolbárne aplikovaných kortikosteroidov. Pri akútnej uveitíde boli priemerné denné dávky na začiatku sledovania 0,86 mg/kg, pri chronickej uveitíde 0,7 mg/kg prednizolónového ekvivalentu. Po postupnej redukcii boli priemerné denné dávky v 8. týždni sledovania 0,1 mg/kg.

Jedna pacientka sa liečila cyklosporínom A v iniciálnej dávke 5 mg/kg s redukciami o 0,5 mg/kg každé 4 týždne.

U väčšiny chorých bola liečba doplnená parabolbárne aplikovaným Diprophosom.

Wobenzym sme podávali 4 týždne 3-krát 7 dražé, pokračovali sme v dávke 3-krát 5 dražé do 8 týždňov, u detí 1 dražé na 6 kg hmotnosti.

Phlogenzym sme podávali 4 týždne 3-krát 4 dražé, pokračovali sme v dávke 3-krát 3 dražé do 8 týždňov, u detí 1 dražé na 10 kg hmotnosti.

Vyšetřením štrbinovou lampou (Haag Streit) sme sledovali počet buniek v prednej komore (PK), množstvo fibrínu a Tyndalu panfundoskopom prítomnosť edému makuly a terča zrakového nervu (TZN). Hodnotili sme rýchlosť resorpcie zápalovej infiltrácie z PK, prítomnosť edému makuly a TZN na začiatku a po 8 týždňoch sledovania. Použili sme štandardnú schému hodnotenia zápalovej aktivity (4).

Charakteristika súboru pacientov s prednou akútnou uveitídou prevažne asociovanou s ankylozujúcou spondy-

Tab. 1. Charakteristika súboru pacientov s akútnou prednou uveitídou.

	Wobenzym	Phlogenzym	Kontrola
Počet pacientov	6 (3M+3Ž)	6 (3M+3Ž)	6 (2M+4Ž)
Priemerný vek (roky)	40 (36-43)	31 (19-53)	39 (33-45)
Priemerné trvanie U (roky)	6,2 (1-16)	3,2 (1-8)	5,0 (1-12)
Priemerný počet recidív	5,2 (1-12)	4,5 (1-10)	5,2 (1-14)
Asociácia U:	pac.(%)	pac.(%)	pac.(%)
AS	2 (33,3)	1 (16,6)	4 (66,6)
HLA-B27	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,6)
iná	–	1 tbc (16,6)	–
idiopatická	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,6)
Liečba recidív:	pac.(%)	pac.(%)	pac.(%)
syst. KS	4 (66,6)	1 (16,6)	6 (100)
parabulb. KS	5 (83,3)	5 (83,3)	5 (83,3)
lokálne KS	6 (100)	6 (100)	6 (100)
len lokálne KS	1 (16,6)	1 (16,6)	–

AS – ankylozujúca spondylitída, KS – kortikosteroidy, U – uveitída

litídou alebo antigénom HLA-B27 bez reumatického ochorenia je uvedená v tabuľke 1. Charakteristika súboru pacientov s prednou chronickou uveitídou väčšinou asociovanou s JCA je uvedená v tabuľke 2.

VÝSLEDKY

U pacientov liečených hydrolytickými enzýmami boli potrebné na upokojenie zápalovej aktivity uveitídy podstatne nižšie dávky kortikosteroidov (tab. 3).

V skupine chorých s prednou akútnou uveitídou sa resorbovali všetky zápalové bunky z PK (hlavné kritérium aktivity iridocyklitídy) u pacientov liečených Wobenzymom priemerne za 19,8 dňa, Phlogenzymom za 19,6 dňa a v kontrolnej skupine za 27,2 dňa.

U pacientov s chronickou uveitídou sa všetky zápalové bunky z PK vstrebali u 50 % pacientov liečených Wobenzymom priemerne za 20,3 dňa, Phlogenzymom u 60 % pacientov priemerne za 17,6 dňa a v kontrolnej skupine u 37 % pacientov priemerne za 30 dní. U ostatných pacientov pretrvávala miernejšia zápalová aktivita uveitídy. Po 8 týždňoch sledovania ostala predná komora bez buniek u 33 % pacientov liečených Wobenzymom, u 40 % pacientov liečených Phlogenzymom a u 12,5 % pacientov z kontrolnej skupiny. U ostatných pacientov bol prítomný rôzny stupeň zápalovej aktivity, najnižší v skupine s Phlogenzymom, najvyšší v kontrolnej skupine.

Až prekvapivo rýchla bola resorpcia fibrínu a Tyndalu z PK pri oboch typoch uveitídy v skupine pacientov s enzymoterapiou (1 deň) oproti kontrolnej skupine (4–5 dní). Edém makuly a TZN nebol prítomný po 8 týždňoch sledovania u žiadneho pacienta (tab. 4 a 5).

Tab. 2. Charakteristika súboru pacientov s chronickou prednou uveitídou.

	Wobenzym	Phlogenzym	Kontrola
Počet pacientov	12 (4M+8Ž)	65(1M+4Ž)	8 (2M+6Ž)
Priemerný vek (roky)	21 (6-53)	32 (15-60)	11 (4-21)
Priemerné trvanie U(roky)	7,3 (1-18)	4,4 (1-8)	4,7 (1-15)
Asociácia U:	pac.(%)	pac.(%)	pac.(%)
JCA	8 (66,6)	2 (40)	5(62,5)
iná	1 tbc (8,3)	–	–
idiopatická	3 (25)	3 (60)	3 (37,5)
Liečba recidív:	pac.(%)	pac.(%)	pac.(%)
syst. KS	8 (66,6)	4 (80)	4 (50)
parabulb. KS	10 (83,3)	5 (100)	6 (75)
lokálne KS	12 (100)	5 (100)	8 (100)
len lokálne KS	1 (8,3)	–	–
imunosupresíva	2 (16,6)	2 (40)	2 (25)

Tab. 3. Liečba predných uveitíd kortikosteroidmi (imunosupresívami) počas 2-mesačného sledovania.

	Wobenzym	Phlogenzym	Kontrola
UA	pac.(%)	pac.(%)	pac.(%)
syst. KS	–	–	6 (100)
priem.inic.d.(PE)	–	–	0,86 mg/kg
priem.udrž.d.(PE)	–	–	0,1 mg/kg
parabulb. KS	1 (16,6)	3 (50)	5 (83,3)
lokálne KS	6 (100)	6 (100)	6 (100)
len lokálne KS	5 (83,3)	3 (50)	–
UC			
syst. KS 1 (8,3)	1 (20)	4 (50)	
priem.inic.d.(PE)	0,1 mg/kg	0,1 mg/kg	0,7 mg/kg
priem.udrž.d.(PE)	0,1 mg/kg	0,1 mg/kg	0,1 mg/kg
parabulb. KS 1x	8 (66,6)	2 (40)	2 (25)
parabulb. KS 2x	–	–	2 (25)
lokálne KS	12 (100)	5 (100)	8 (100)
len lokálne KS	4 (33,3)	3 (60)	–
syst. imunosupres.	–	–	1 (12,5)
inic.d.(CyA)	–	–	5 mg/kg

UA – uveitída akútna, UC – uveitída chronická, PE – prednizónový ekvivalent

DISKUSIA

Patogenetické koncepty pre etiologiu intraokulárnych zápalov sa menia a odzrkadľujú stav momentálneho poznania. Úloha imunitného systému je rozhodujúca najmä pri tzv. endogénnej uveitíde, ktorá sa považuje za autoimunitné ochorenie.

Podmienkou spustenia autoimunitných procesov pri uveitíde je porucha hematookulárnej bariéry (krv—komorová voda, krv—retina) s následnou stratou imunitolerance sprístupnením špecifických uveálnych a sietnicových antigénov, ktoré sú za normálnych okolností „ukryté“ pred

Tab. 4. Zápalová aktivita prednej akútnej uveitídy na začiatku sledovania a jej ovplyvnenie enzymoterapiou.

	Wobenzym	Phlogenzym	Kontrola
Počiat. klin. stav	pac.(%)	pac.(%)	pac.(%)
bb v PK 3+	1 (16,6)	–	1 (16,6)
bb v PK 4+	5 (83,3)	6 (100)	5 (83,3)
fibrín v PK	2 (33,3)	3 (50)	2 (33,3)
Tyndal v PK	–	3 (50)	2 (33,3)
hypopyon	–	1 (16,6)	–
edém makuly	1 (16,6)	3 (50)	4 (66,6)
edém TZN	–	1 (16,6)	2 (33,3)
Priemerný čas resorpcie	(dni)		
bb z PK	19,8	19,6	27,2
fibrínu z PK	1	1	4
Tyndalu z PK	–	1	5
hypopyonu	–	4	–
edém makuly po 8 týždňoch	–	–	–
edém TZN po 8 týždňoch	–	–	–

Tab. 5. Zápalová aktivita prednej chronickej uveitídy na začiatku sledovania a jej ovplyvnenie enzymoterapiou.

	Wobenzym	Phlogenzym	Kontrola
Počiat. klin. stav	pac.(%)	pac.(%)	pac.(%)
bb v PK 3+	6 (50)	1 (20)	2 (25)
bb v PK 4+	6 (50)	4 (80)	6 (75)
fibrín v PK	2 (16,6)	–	–
Tyndal v PK	1 (8,3)	–	–
edém makuly	1 (8,3)	2 (40)	1 (12,5)
edém TZN	3 (25)	–	3 (37,5)
Úplná resorpcia bb z PK	6 (50)	3 (60)	3 (37,5)
Priem.čas resorp.bb (dni)	20,3	17,3	30
fibrínu z PK	1	–	–
Tyndalu z PK	1	–	–
edém makuly po 8 týždňoch	–	–	–
edém TZN po 8 týždňoch	–	–	–
bb v PK po 8 týždňoch			
0	4 (33,3)	2 (40)	1 (12,5)
1+	5 (41,6)	3 (60)	–
2+	1 (8,3)	–	2 (25)
3+	2 (16,6)	–	5 (62,5)

celkovým imunosystémom. Poškodenie krvnej bariéry umožňuje prestup antigénov do avaskulárneho sklovca, kde vytvárajú s kyselinou hyalurónovou pevné komplexy. Tak vzniká depo antigénov a predlžuje sa imunitná odpoveď.

Významné je chýbanie vlastného lymfatického drenážneho systému v oku, ktoré je kompenzované zvýšeným množstvom imunokompetentných buniek uvey so sklonom k razantným lokálnym proliferáciám a predlžovaním zápalových reakcií (5, 8, 11).

V uveálnom tkanive aj perivaskulárne je vysoká hustota dendritických buniek (400–600 bb/mm²), ktorá vysoko prekračuje iné imunologicky privilegované tkanivá. Dendritické bunky sú klasifikované ako profesionálne antigénprezentujúce bunky. V ich bezprostrednej blízkosti sú rozložené vo vysokej hustote makrofágy (600–800 bb/mm²).

Blížšie bola charakterizovaná imunologická privilegovanosť oka ako „anterior chamber immune deviation“. Označenie imúnna deviácia je veľmi výstižné, pretože pri tomto fenoméne ide o významné oslabenie imunitnej odpovede oproti iným oblastiam tela. Musí byť prekonaná jej bariérová a ochranná funkcia, aby sa spustila imunitná reakcia s následným zápalovým procesom, ktorý môže túto ochrannú funkciu ďalekosiahlo rozrušiť tak, že v ďalšom priebehu vnútroočného zápalu nemá prakticky žiadnu úlohu (8).

Pre endogénne uveitídy je rozhodujúca celulárna imunita. Kľúčový význam majú CD4 lymfocyty so svojou schopnosťou syntetizovať cytokíny, ktoré aktivujú zápalové kaskády. Stredobodom záujmu je najmä zvýšená expresia adhezívnych molekúl na bunkové povrchy a zvýšená prezentácia autoantigénu. Zosilnená expresia adhezívnych mo-

lekúl sa pozoruje už niekoľko dní pred prvými zápalovými zmenami pri uveitíde. Vyblokovaním týchto molekúl sa dosiahne signifikantná redukcia zápalu (8).

Proteolytické enzýmy zasahujú regulačne do imunopatologických pochodov, ktoré sú pri uveitídach kľúčové. Reguluju zvýšenú tvorbu cytokínov, znižujú expresiu adhezívnych molekúl, selektívne štiepia adhezívne molekuly, zvyšujú aktivačný prah pre T-lymfocyty, redukujú prezentáciu antigénu, výsledkom čoho je tlmenie indukcie autoimunitných procesov. Efekt proteolytických enzýmov na imunitnú odpoveď je komplexný, pôsobia imunomodulačne lokálne v mieste zápalu a nespôsobujú všeobecnú imunosupresiu (2, 3, 12).

Akútne predné uveitídy sú väčšinou terapeuticky dobre ovplyvniteľné s menším rizikom vzniku ireverzibilných komplikácií ohrozujúcich zrakovú funkciu. veľkým terapeutickým problémom sú chronické iridocyklitídy asociované s oligoartikulárnou JCA. Individuálny priebeh uveitídy je variabilný a pacienti môžu rozlične odpovedať na liečbu. Uveitída u pacientov nášho súboru patrila do kategórie ťažko terapeuticky ovplyvniteľných vnútroočných zápalov, pri ktorých ani systémová imunosupresia často neprináša očakávaný úspech. Z našich výsledkov vyplýva, že použitie hydrolytických enzýmov umožňuje nižšie dávkovanie kortikosteroidov, čím znižuje riziko vzniku a progresie očných komplikácií kortikoterapie (katarakta, glaukóm) aj vážnych systémových nežiaducich účinkov. Redukcia toxického liečby je významná najmä u detí s JCA.

Zaujímavá je rýchla resorpcia fibrínu a Tyndalu (bielkoviny v PK ako následok poruchy bariéry krv–komorová voda) zodpovedných za vznik dúhovkovo-šošovkových synechií, ktoré môžu iniciovať závažnejšie komplikácie s ná-

slednou poruchou videnia. Skrátenie trvania zápalovej aktivity uveitídy znižuje riziko deštrukcie vnútroočných štruktúr zápalom a ohrozenie zraku.

V kontrolnej skupine pacientov s chronickou prednou uveitídou je klinický stav po 8 týždňoch sledovania neuspokojivý. U 62 % pacientov došlo po prechodnom útlme vnútroočného zápalu k jeho aktivácii po redukcii kortikoterapie na udržiavacie dávky, ktoré nedokázali udržať uveitídu pod kontrolou. U pacientov liečených hydrolytickými enzýmami sa dosiahla väčšia stabilita liečebného výsledku napriek podstatne nižším dávkam kortikosteroidov. Lepšie výsledky sme zaznamenali pri Phlogenzyme.

Záverom treba zdôrazniť, že enzymoterapia vnútroočných zápalov asociovaných s reumatickými chorobami môže pozitívne ovplyvniť obe spolu súvisiace, ale priebehom od seba nezávislé ochorenia.

Liečba uveitíd hydrolytickými enzýmami nebola doteraz publikovaná. Predpokladáme, že naše sledovanie by mohlo byť impulzom ku klinickým štúdiám s využitím „laser-flare-cell-metra“ — prístroja, ktorý objektívne kvantifikuje Tyndalový efekt („flare“) a bunkové elementy v komorovej vode (7).

LITERATÚRA

1. **Bischoff, P.:** Makulaödem: Vom Symptom zur Diagnose. *Klin Mbl Augenheilk*, 214, 1999, s. 311—316.
2. **Lehmann, P.V.:** Immunomodulation by proteolytic enzymes. *Nephrol Dial Transplant*, 11, 1996, s. 953—955.
3. **Libický, A., Nouza, K.:** Systémová enzymoterapie. *Čes a Slov Farm*, 45, 1996, č. 2, s. 51—57.
4. **Manthey, K.F.:** *Intraoculare Entzündungen*. Stuttgart, Enke 1988.
5. **Martenet, A.C.:** Uveitis-Forschung 1963—1993. *Klin Mbl Augenheilk*, 205, 1994, s. 3—13.
6. **Mortensen, K.K., Sjolie, A.K., Goldschmidt, E.:** Uveitis: Eine epidemiologische Untersuchung. *Berl Dtsch Ophthalmol Ges*, 78, 1981, s. 97—101.
7. **Nguyen, N., Amann, T., Küchle, M.,** Erlanger Arbeitsgruppe „Laser Tyndallometrie“: Laser-Tyndallometrie bei Augen mit akutem retinalen Nekrosesyndrom. *Klin Mbl Augenheilk*, 213, 1998, s. 197—200.
8. **Pleyer, V., Baatz, H.:** Immunantwort des Auges bei intraokulärer Entzündung. S. 20—31. In: Kampik, A., Grehn, F. (Eds.): *Entzündungen des Augeninneren*. Stuttgart, Enke 1997.
9. **Rovenský, J., Žlnay, D., Mičková, D., Tuchyňová, A., Rauová, E.:** Naše skúsenosti s použitím hydrolytických enzýmov v terapii zápalových reumatických chorôb. *Rheumatologia*, 11, 1997, č. 2, s. 103—104.
10. **Sedláčková, M. a spol.:** Léčba Wobenzymem — výsledky krátkodobé pilotní studie u pacientů revmatoidní artritidou. *Čes Revmatol*, 3, 1995, č. 4, s. 177—179.
11. **Stielbold, V.K., Sauvain, M.J., Gerher, N., Garweg, J., Körner, F., Gugler, E.:** Augenkomplikationen bei juveniler chronischer Arthritis. *Klin Mbl Augenheilk*, 202, 1993, s. 269—280.
12. **Targoni, O., Lehmann, P.V.:** Modulation of the activation threshold for autoreactive T cells via systemic enzyme therapy with Phlogenzym. *Int J Tiss Reac*, 19, 1997, s. 87—88.
13. **Thurau, S.:** Uveitis — medikamentös-therapeutische Ansätze. In: Kampik, A., Grehn, F. (Eds.): *Entzündungen des Augeninneren*. Stuttgart, Enke 1997.
14. **Zierhut, M.:** Uveitis. Vol. II: Therapy. Buren, Aeolus Press 1996.

Do redakcie došlo 23.11.1999.

Adresa autorky: MUDr. M. Porubská, Nový Smokovec 8, 062 01 Vysoké Tatry.