

W stałym poszukiwaniu nowych leków przeciwwirusowych<sup>1-3,9</sup> zwracają obecnie uwagę próby hamowania syntezy komponentu lipidowego otoczki wirusa *Herpes simplex* przez ester etylowy kwasu 2/4-chlorofenoksy/izomasłowego, znany preparat przeciwlipemiczny pod nazwą Klofibrat. Lek ten, powodując dezorganizację syntezy otoczki wirusa, hamuje bowiem przez to jego replikację.

Jak wykazano w hodowli komórkowej, klofibrat ograniczał replikację takich wirusów otoczkowych jak: West Nile, kalifornijskiego zapalenia opon mózgowych, *Herpes simplex* oraz choroby Newcastle i Aujeszkiego<sup>4,5,8</sup>.

Spostrzeżenia te znalazły potwierdzenie w badaniach na zwierzętach<sup>6</sup>, w których stwierdzono, że klofibrat wpływał korzystnie na przebieg gojenia się doświadczalnej opryszczki rogówki wywołanej przez wirus *Herpes simplex* typ 1, a następnie w leczeniu chorych w warunkach klinicznych<sup>7</sup>.

Obecnie w Zakładzie Mikrobiologii Wydziału Weterynaryjnego Akademii Rolniczo-Technicznej w Olsztynie uzyskano zachęcające wyniki w hamowaniu namnażania się wirusa *Herpes simplex* typ 1 w hodowli komórkowej, przy zastosowaniu 2/4-/2-/4-chlorobenzamido/etylo/tenoksy/-2 2-metylopropionianu, tj. przeciwlipemicznego preparatu pod nazwą Bezafibrat produkcji firmy Boehringer-Mannheim. Zaobserwowano mianowicie obniżenie miana wirusa opryszczki o około 1 log.

Dlatego też, postanowiliśmy prześledzić wpływ Bezafibratu na przebieg gojenia się opryszczki rogówki wywołanej przez wirusa *Herpes simplex* typ 1.

#### MATERIAŁ I METODYKA

Badania przeprowadzono na oczach królików albinosów, u których w znieczuleniu miejscowym 0,5% roztworem pantokainy skaryfikowano nabłonek rogówki obu oczu, po czym наносono w to miejsce jedną kroplę zawiesiny wirusa *Herpes simplex* HSV-1 szczep HSZP, otrzymanego z Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda we Wrocławiu. Po 48 h od zakażenia, gdy opryszczka rogówki była już dostatecznie rozwinięta, zwierzętom podawano 3× dz. do worka spojówkowego oka prawego 3% ung. bezafibrat. Oko lewe pozostawiono jako kontrolne, nie leczone, podając do worka spojówkowego jedynie samo podłoże maści. Ponadto do worka spojówkowego obu oczu wkraplano 2× dz. 0,5% sol. atropini.

Obserwację przebiegu gojenia opryszczki rogówki przeprowadzono przy użyciu biomikroskopu oraz barwieniu jej 1% sol. fluoresceini.

Gałki oczne pobierano do badania histopatologicznego w 3, 6, 9, 12 i 15 dniu od zakażenia, barwiąc skrawki rogówki hematoksyliną i eozyną.

#### WYNIKI

Owzrodzenia wirusowe rogówki w oku lewym, które nie zostały poddane leczeniu 3% ung. bezafibrat, nie

GRAŻYNA FORFOWA, EDWARD LENKIEWICZ, ZOFIA ROTKIEWICZOWA, ZDZISŁAW LARSKI i ALINA FERENCOWA

## Wartość bezafibratu w leczeniu doświadczalnej opryszczki rogówki

THE VALUE OF BEZAFIBRATE IN TREATMENT OF EXPERIMENTAL CORNEAL HERPES

Experimental investigations performed on the eyes of albino rabbits showed that the 3% bezafibrat ointment applied topically into the conjunctival sac showed to be effective in treatment of corneal herpes caused by the herpes simplex virus.

HASŁA: opryszczka rogówki, chemioterapia, bezafibrat

KEY WORDS: herpes simplex keratitis, chemotherapy, bezafibrat

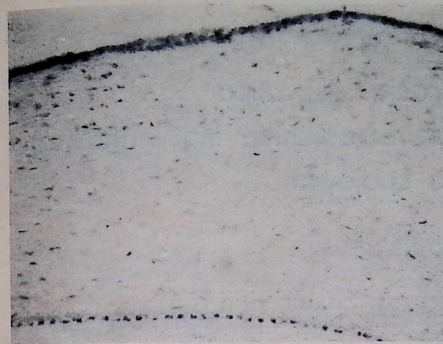
mal u wszystkich zwierząt goiły się wolno oraz wykazywały rozległe różnokształtne ubytki nabłonka i warstw powierzchniowych istoty właściwej, ułożone niekiedy w linie drzewkowato rozgałęzione, wybarwiający się intensywnie roztworem fluoresceiny. Poczynając od 9 dnia można było zauważyć postęp w procesie gojenia się owzrodzeń, lecz pomimo tego, u niektórych zwierząt utrzymywały się one, aż do 15 dnia od zakażenia, a pozostałe na rogówce blizny wykazywały wyraźne wysycenie.



Ryc. 1. Obraz mikroskopowy rogówki nie leczonej w 6 dniu po wywołaniu opryszczki: rozległy ubytek nabłonka i warstw powierzchniowych istoty właściwej, w której widoczne są liczne komórki nacieku i pojedyncze fibroblasty.

Badaniem histopatologicznym rogówki stwierdzono rozległe ubytki nabłonka i miejscami powierzchniowych warstw istoty właściwej oraz znaczne nacieczenie komórkowe i tworzenie się fibroblastów (ryc. 1). Zwracała także uwagę wolno postępująca regeneracja ubytków nabłonka rogówki (ryc. 2).

Owzrodzenia wirusowe rogówki w oku prawym, leczonym 3% ung. bezafibrat, u większości zwierząt



Ryc. 2. Obraz mikroskopowy rogówki nie leczonej w 12 dniu po wywołaniu opryszczki: nabłonek ściemniały, miejscami rozpułchniony. W istocie właściwej widoczne liczne komórki nacieku i fibroblasty.

goiły się szybciej niż w oku kontrolnym, nie leczonym i uległy wygojeniu pomiędzy 6 a 9 dniem. Tylko w jednym wypadku proces gojenia przebiegał wolniej i zakończył dopiero w 11 dniu od wywołania zakażenia. Pozostałe na rogówce blizny były delikatniejsze i mniej rozległe niż w oku kontrolnym.



Ryc. 3. Obraz mikroskopowy rogówki leczonej Bezafibratem w 6 dniu po wywołaniu opryszczki: nabłonek ściemniały, w istocie właściwej widoczne mniej liczne komórki nacieku i pojedyncze fibroblasty.



Ryc. 4. Obraz mikroskopowy rogówki leczonej Bezafibratem w 12 dniu po wywołaniu opryszczki: nabłonek zbliżony do prawidłowego. W istocie właściwej widoczne nieliczne komórki nacieku i fibroblasty.

Badaniem histopatologicznym rogówki stwierdzono szybszą regenerację nabłonka, zaś w istocie właściwej znacznie mniejsze nacieczenie komórkowe i tworzenie się fibroblastów (ryc. 3 i 4).

#### OMÓWIENIE

W wyniku przeprowadzonych badań doświadczalnych na zwierzętach mogliśmy stwierdzić, że Bezafibrat wywiera korzystny wpływ na proces gojenia się opryszczki rogówki wywołanej przez wirus *Herpes simplex*. Wyrażało się to sprawniejszym i szybszym ustępowaniem owzrodzeń wirusowych rogówki, które uległy wygojeniu w czasie 2-krotnie krótszym w porównaniu z okiem kontrolnym, nie leczonym, a pozostałe na rogówce blizny były mniej rozległe i wykazywały delikatniejsze wysycenie.

Obserwacje te znalazły potwierdzenie w badaniach histopatologicznych, które wykazały szybszą regenerację nabłonka oraz mniejszy stopień nacieczenia komórkowego i rozrostu fibroblastów niż w preparatach rogówki kontrolnej.

Przekonaliśmy się także, że Bezafibrat stosowany miejscowo do worka spojówkowego w postaci 3% maści był dobrze tolerowany i nie powodował żadnych objawów podrażnienia bądź uczulenia.

Wykonane przez nas badania potwierdziły, że Bezafibrat — podobnie jak inny znany preparat przeciwlipemiczny Klofibrat<sup>6</sup> — wpływa korzystnie na proces gojenia się opryszczki rogówki wywołanej przez wirusa *Herpes simplex*. Wydaje się więc, że preparat ten może okazać się obok klofibratu<sup>7</sup> skutecznym środkiem w leczeniu opryszczki rogówki u chorych w warunkach klinicznych.

#### PISMIENICTWO

1. Collum L. M. T., Benedict-Smith A., Hillary B.: Randomised double-blind trial of acyclovir and idoxuridine in dendritic corneal ulceration. *Brit. J. Ophthalmol.* 64: 766-769 (1980).
2. Gordon Y., Armstrong J. A., Brown S. J.: The role of herpes virus type 1 thymidine-kinase in experimental ocular infections. *Amer. J. Ophthalmol.* 95: 175-181 (1983).
3. Kaufman H.: Antimetabolite drug therapy in herpes simplex. *Ophthalmology* 87: 135-139 (1980).
4. Larski Z.: Wirusologia weterynaryjna (PWRIŁ, Warszawa 1982).
5. Larski Z., Spohr de Faundez J.: Hamujący wpływ estru etylowego kwasu 2/4-chlorofenoksy/izomasłowego „Klofibrat” na syntezę wirusa choroby Aujeszkiego w hodowlach komórek. *Med. Dośw. Mikrobiol.* 32: 305-308 (1980).
6. Lenkiewicz E., Larski Z., Ferencowa A., Piotrowski A.: Leczenie klofibratem doświadczalnej opryszczki rogówki. *Klin. oczna* 87: 297-299 (1985).
7. Lenkiewicz E., Antonowicz K.: Wartość klofibratu w leczeniu wirusowych owzrodzeń rogówki. *Klin. oczna* 87: 300-301 (1985).
8. Steinhart W. L., Hogeman C. S., Powanda C.: Inhibition of the production of infectious herpes simplex virus by clofibrate. *Virology* 70: 241-243 (1976).
9. Young B. J., Patterson A., Ratenscroft T.: A randomised double-blind clinical trial of acyclovir (Zovirax) and adenine arabinoside in herpes simplex corneal ulceration. *Brit. J. Ophthalmol.* 66: 361-363 (1982).

Praca wpłynęła: 21.7.1987 (nr 5207).

Autorzy składają serdeczne podziękowanie, panu dr. farm. Tomaszowi Nowakowi przedstawicielowi firmy Boehringer Mannheim, za udostępnienie do powyższych badań preparatu Bezafibrat w substancji.

Z Oddziału Okulistycznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Olsztynie, ordynator: prof. dr med. Edward Lenkiewicz i z Zakładu Mikrobiologii Wydziału Weterynaryjnego ART w Olsztynie, kierownik: prof. dr med. wet. Zdzisław Larski

Reprint requests to: Dr Grażyna Forfowa, ul. Gctowca 46; 10-087 Olsztyn, Poland