

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu : **Przedkliniczna ocena stentów naczyniowych uwalniających ewerolimus na modelu restenozы tętnic wieńcowych świni domowej**

2. Czas trwania projektu od 12.07.2017 do 12.07.2022 (5 LAT)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) stent wieńcowy, ewerolimus, stent uwalniający lek;

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych) B

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

Proponujemy badanie, w którym poddamy ocenie nowe stenty Evermine pokryte polimerem biozgodnym, uwalniające lek ewerolimus. Testowane będą łatwość i bezpieczeństwo implantacji, biokompatybilność, wywierane efekty tkankowe, a także farmakokinetyka uwalnianego leku. W tym celu do badania zostanie włączonych 14 (13+1 zapasowe) świń, które zostaną podzielone na 6 grup w zależności od czasu obserwacji. Efekty tkankowe wywierane przez badane stenty, będą oceniane w porównaniu do powszechnie stosowanych stentów typu DES. W celu jeszcze dokładniejszej oceny działania badanych stentów i ich poszczególnych elementów, implantowane zostaną również ich warianty: wersja dłuższa (L), pokryta jedynie polimerem bez leku (PLO), samo rusztowanie bez polimeru (BS). Dodatkowo, by jak najlepiej oddać różne sytuacje kliniczne, część badanych stentów będzie implantowana z nadmiernym rozprężeniem (OD) lub na zakładkę (OL). U każdego ze zwierząt

będą implantowane 3 stenty (lub w wypadku zwierząt ze stentami implantowanymi na zakładkę – OL – 4 stenty) do każdej z 3 tętnic wieńcowych. Po zakończeniu okresu obserwacji, zwierzęta zostaną poddane eutanazji, serca wraz z naczyniami wieńcowymi zawierającymi stent a także próbki organów (wątroba, śledziona, nerki) pobrane, odpowiednio utrwalone i przesłane do analizy histopatologicznej bądź farmakokinetycznej. Ponadto w celu oceny stężenia uwalnianego leku we krwi od zwierząt poddanych obserwacji 1 miesięcznej w odległości 5 min, 30 min, 1 godzina, 4 godziny, 24 godziny, 72 godziny, 7 dni i 14 dni po zabiegu zostanie pobrana krew od zwierząt i przesłana do właściwego laboratorium.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Do badania włączonych zostanie 19 zwierząt gatunku świnia rasy polska biała zwisłoucha.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA

Zastąpienie

Na podstawie analizy baz danych medycznych (PubMed) nie udało się odnaleźć wyników pozwalających na rezygnację z planowanego badania. Przeprowadzenie opisanej we wniosku obserwacji, w której niezmiernie istotną rolę odgrywa ocena biokompatybilności, bezpieczeństwa, możliwości stosowania, a także farmakokinetyki uwalnianego leku stentów pokrytych ewerolimusem, które podlegają wpływom miejscowym takim jak ciśnienie krwi, temperatura, pH krwi oraz mechanicznemu oddziaływaniu z tkankami jest niemożliwe do przeprowadzenia w warunkach laboratoryjnych. Obecnie wykorzystywane metody *in vitro* są ograniczone i nie pozwalają na odtworzenie warunków anatomicznych i fizycznych panujących w naczyniach. Jest to kluczowy argument który wymusza podjęcie decyzji o wprowadzeniu do badania modelu zwierzęcego.

Wśród opisanych w literaturze i dostępnych modeli zwierzęcych najbliższy człowiekowi anatomicznie jest model świni, której układ tętnic wieńcowych idealnie odzwierciedla układ tętnic wieńcowych człowieka. Żaden z pozostałych dużych modeli zwierzęcych nie pozwala na tak dokładne odzwierciedlenie technik stosowanych u pacjentów, a tym samym nie daje wiarygodnej odpowiedzi na stawiane hipotezy. Dodatkowym argumentem jest również zbliżona fizjologia tego układu u świni do

człowieka.

Ograniczenie

Eksperyment ma na celu potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa działania, a także umożliwienie procedowania do kolejnej fazy badań stentów uwalniających lek, które w zamyśle mają być lepsze od istniejących i obecnie stosowanych w praktyce klinicznej. W trakcie pierwszego wykorzystania badanego stentu operator wykorzystując jedno zwierzę określi łatwość i bezpieczeństwo jego stosowania i przedstawi uwagi dotyczące możliwości usprawnienia działania, bądź samej procedury. Po uwzględnieniu uwag i wprowadzeniu poprawek zostanie przeprowadzona kolejna procedura. W związku z tak zaplanowanym harmonogramem i wykorzystaniem każdorazowo jednego zwierzęcia mamy pełną kontrolę nad koniecznością prowadzenia dalszych badań a co za tym idzie - koniecznością włączenia do badania kolejnych zwierząt.

Stosując najnowocześniejsze techniki praktyki klinicznej (aparat do znieczulenia ogólnego, nowoczesny angiograf firmy GE, OCT, aparatura do pomiaru czynności życiowych, gazometrii, ACT) zespół przeszkolonych i doświadczonych lekarzy oraz weterynarzy przeprowadzi zabieg tak, aby uzyskać jak największą liczbę wyników przy możliwie najmniejszej, zakładanej liczbie zwierząt.

Udoskonalenie

Doświadczenie zespołu Pracowni Doświadczalnej w Kostkowicach pozwoliło na opracowanie optymalnego modelu prowadzenia badań, który oparty jest na minimalnym odczuwaniu stresu i bólu przez zwierzęta. W pierwszej kolejności należy wspomnieć, że zwierzęta poddawane wstępnej premedykacji nie są fizycznie krępowane celem podania leków. Lekarz weterynarii w najmniej inwazyjny sposób premedykuje zwierzę i dopiero po stwierdzeniu odpowiedniego stopnia nieświadomości zwierzęcia przystępuje do dalszych czynności.

Bez względu na wysokie koszty użycia izofluranu do znieczulenia zwierząt jest on rutynowo stosowany w trakcie prowadzonych badań. Gwarantuje on całkowite znieczulenie i ograniczenie odczuwanego bólu do zera w trakcie poszczególnych czynności, ale także niezwykle szybkie odzyskanie przytomności przez zwierzę i powrót do kojca.

Należy podkreślić, że jako jedna z nielicznych jednostek doświadczalnych na świecie Pracownia w

Kostkowicach posiada 24 godzinny nadzór nad zwierzętami. Dzięki temu jakiekolwiek zaobserwowane objawy bólu, dyskomfortu czy stresu są rejestrowane i podjęte zostają odpowiednie kroki zapobiegające. Wszystkie wymienione powyżej czynności zapewniają zwierzętom odpowiedni komfort życia w trakcie trwania procedury od momentu aklimatyzacji po eutanazję.

W trakcie całego zabiegu zwierzęta będą poddane znieczuleniu ogólnemu z podaniem silnych środków przeciwbólowych celem wyeliminowania ryzyka bólu.