

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu

Wpływ podawania propafenonu – leku antyarytmicznego – na działanie pregabaliny – nowego leku przeciwpadaczkowego w teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego u myszy

2. Czas trwania projektu: 4 lat

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): propafenon, leki przeciwpadaczkowe, interakcje, test maksymalnego wstrząsu elektrycznego

4. Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): badania podstawowe

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.

Celem doświadczenia jest sprawdzenie, czy propafenon – lek antyarytmiczny modyfikuje działanie ochronne pregabaliny (nowego leku przeciwpadaczkowego) w teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES) u myszy. Test ten jest modelem uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u ludzi.

Pacjenci z padaczką statystycznie częściej niż populacja ogólna cierpią na arytmie. Dodatkowo stwierdzono, że jedną z przyczyn nagłej niewyjaśnionej śmierci w padaczce (SUDEP) są zaburzenia rytmu serca. Przedstawione fakty sugerują, iż istnieje duże prawdopodobieństwo jednoczesnego stosowania leków przeciwpadaczkowych i antyarytmicznych. Politerapia stwarza jednak ryzyko wystąpienia interakcji międzylekowych, które mogą osłabić lub spotęgować efekty działania leków przeciwpadaczkowych. Z tych względów wiedza w tym zakresie jest niezbędna do prowadzenia skutecznej i przede wszystkim bezpiecznej terapii.

Zarówno napady drgawkowe jak i zaburzenia rytmu serca związane są z nieprawidłową aktywnością komórek zdolnych do generowania impulsów elektrycznych (neurony i komórki układu bodźco-przewodzącego serca). Mechanizmy działania leków antyarytmicznych oraz przeciwpadaczkowych opierają się na zmniejszeniu pobudliwości tych komórek. Propafenon przez blokowanie kanałów sodowych (podobny mechanizm działania ma wiele leków przeciwdrgawkowych) wydłuża czas trwania potencjału czynnościowego co ogranicza nadmierne wyładowania komórkowe.

Przegląd literatury potwierdza, że propafenon przenika przez barierę krew-mózg, co może świadczyć o jego działaniu na ośrodkowy układ nerwowy. Ponadto opisano wpływ propafenonu, a także innych leków antyarytmicznych, na aktywność drgawkową oraz na efektywność działania niektórych leków przeciwpadaczkowych. Dane te mimo, że wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych u ludzi z pewnością będą podstawą przy doborze leków w politerapii.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Samice myszy szczepu Swiss. Liczba zwierząt: 440

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zasady zastąpienia:

Badań behawioralnych nie można przeprowadzić w warunkach in vitro. W badaniach umożliwiających ocenę działania leków na ośrodkowy układ nerwowy oraz ich wpływu na procesy drgawkowe, kognitywne i motoryczne, zastąpienie zwierząt doświadczalnych innym materiałem doświadczalnym jest niemożliwe. Gryzonie są najczęściej wykorzystywane w badaniach behawioralnych, a ekstrapolacja wyników doświadczalnych z badań na zwierzętach z niższego szczebla drabiny rozwoju jest praktycznie niemożliwa. U ludzi nie ma możliwości oceny interakcji farmakokinetycznych między lekami na poziomie tkanki mózgowej.

Zasady ograniczenia:

Grupy doświadczalne będą liczyć po 8 myszy (test drgawkowy) lub 10 myszy (testy motoryczne i kognitywne) – to najmniejsza liczba zwierząt w grupie, pozwalająca na uzyskanie wiarygodnych statystycznie wyników w poszczególnych testach.

Celem ograniczenia liczby zwierząt test komina (wpływ leków na koordynację ruchową) oraz ocena stężeń leków w homogenatach mózgów myszy zostaną przeprowadzone na tych samych osobnikach.

Planowana ilość zwierząt może ulec ograniczeniu w toku prowadzonych doświadczeń.

Zasady udoskonalenia:

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

- osvajanie zwierząt z badaczami i niektórymi czynnościami w procedurach (handling),
- kontrola zespołu do spraw dobrostanu zwierząt, lekarza weterynarii,
- zapewnienie najlepszych możliwych warunków zoohigienicznych w OMD,
- stosowanie urozmaiceń w klatkach,
- podawanie substancji badanych jednokrotnie z zastosowaniem cienkich igieł,
- stosowanie tylko 1 wstrzaśu elektrycznego,
- stosowanie najmniejszych możliwych wartości natężenia prądu w teście biernego unikania, który zostanie przeprowadzony z wykorzystaniem najwyższej klasy sprzętu do badań behawioralnych (Multi Conditioning System, TSE). Funkcje oprogramowania aparatu są zgodne z wymogami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP).

Natychmiast po zakończeniu doświadczenia zwierzęta będą uśmiercane, więc nie ma konieczności zastosowania wczesnego i humanitarnego zakończenia procedury w przypadku, gdy stan zdrowia zwierząt wskazuje na ich nieuchronnie zbliżającą się śmierć. Łączny czas trwania procedury jest dość krótki, w związku z czym nie dopuszcza do długotrwałego pogorszenia stanu zwierząt, wskazującego na zbliżającą się śmierć.