

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Tytuł projektu : **Farmakokinetyczna ocena cewników balonowych nowej konstrukcji pokrytych lekiem na modelu tętnic wieńcowych świni domowej**

2. Czas trwania projektu od 27.03.2017 do 26.03.2022 (5 LAT)

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) balon, cewnik, balon uwalniający lek, choroba wieńcowa

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 ocenimy farmakokinetykę leków antyproliferacyjnych: paklitakselu i sirolimusa dostarczonych do ścian tętnic wieńcowych zdrowych świń domowych przy użyciu nowych, ulepszonych balonów DEB.

Badania zostaną przeprowadzone w Pracowni Doświadczalnej American Heart of Poland SA. w Kostkowicach. Do badania włączonych zostanie 8 świń domowych rasy polska biała zwisłoucha. Zwierzęta zostaną podzielone na 2 grupy w zależności od substancji powlekającej implantowany balon (grupa 1 – balony uwalniające paklitaksel, grupa 2 – balony uwalniające sirolimus). U każdego z nich, zostaną implantowane 3 balony, po jednym do każdego z trzech naczyń wieńcowych. Najbardziej odpowiednie do implantacji balonu fragmenty naczyń zostaną starannie dobrane za pomocą analizy angiograficznej. Następnie zwierzęta zostaną poddane obserwacji 1 godzinnej, 1, 3 lub 7 dniowej (po 1 zwierzęciu z każdej grupy na każdy okres obserwacji).

W wyznaczonych punktach czasowych zwierzęta (po 1 osobniku z każdej grupy na każdy punkt czasowy) zostaną poddane eutanazji, a wypreparowane fragmenty tętnic wieńcowych zostaną zważone, zatopione w ciekłym azocie i przesłane do właściwego laboratorium analitycznego celem przeprowadzenia analizy farmakokinetycznej.

Najlepszym, szeroko stosowanym w badaniach przedklinicznych modelem, jest model zwierzęcy. Najbardziej zbliżone do ludzkich warunki anatomiczne i fizjologiczne w zakresie tętnic wieńcowych wykazuje świnia.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Do badania włączonych zostanie 8 zwierząt gatunku świnia rasy polska biała zwisłoucha.

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Zastąpienie

W prezentowanym przypadku niezmiennie istotną rolę odgrywa ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz analiza farmakokinetyki i efektów tkankowych miejscowego podawania leku z powierzchni balonu uwalniającego leki (DEB), który podczas wprowadzania do tętnicy wieńcowej poddawany jest wpływom miejscowym takim jak ciśnienie krwi, temperatura, pH krwi, mechaniczne oddziaływanie z tkankami oraz z częściami syntetycznymi (koszulka dotętnicza, cewnik) co może mieć wpływ na obecność leku na powierzchni balonu. 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. Z tego względu wobec badania zastosowano zastrzoną regułę ograniczenia.

Wśród opisanych w literaturze i dostępnych modeli zwierzęcych najbliższy człowiekowi anatomicznie jest model świni domowej, której układ naczyń i serce idealnie odzwierciedlają układ naczyń i serce 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.

Ograniczenie

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

Zaproponowana liczba zwierząt jest minimalną do uzyskania wiarygodnych wyników. W celu zmniejszenia liczby zwierząt u każdego zwierzęcia implantowane będą trzy balony we wszystkich trzech naczyniach wieńcowych. W przypadku badania farmakokinetyki leku nie ma potrzeby włączania zwierząt do grupy kontrolnej ponieważ próbki krwi pobrane przed implantacją stanowią dane wyjściowe do porównania. Na podstawie dostępnej literatury oraz doświadczeń własnych zakładana liczebność zwierząt jest uważana za wystarczającą do potwierdzenia celów niniejszego projektu.

Stosując najnowocześniejsze techniki praktyki klinicznej (aparat do znieczulenia ogólnego, nowoczesny angiograf firmy GE, 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 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 zużycia 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 nieliczna jednostka doświadczalna 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.