

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1. Przedkliniczna ocena efektów tkankowych i farmakokinetyki cewników balonowych drugiej generacji pokrytych sirolimusem i paklitakselem na modelu restenozy w stencie w tętnicach wieńcowych i obwodowych świni domowej.

2. Czas trwania projektu: 1 rok

3. Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów) balony uwalniające lek, miażdżyca, naczynia wieńcowe, naczynia obwodowe, restenoza w stencie

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.

Obecność trwałego implantu jakim jest stent i polimer pozostające w ścianie tętnicy może powodować późne reakcje zapalne w ścianie naczynia będących przyczyną poważnych zdarzeń niepożądanych tj. zawał mięśnia sercowego czy zgon. Alternatywę dla stentów w wybranych przypadkach klinicznych takich jak zdiagnozowana restenoza- ponowne zwężenie światła naczynia, mogą stanowić balony

uwalniające leki o działaniu antyproliferacyjnym- ograniczające nadmierny rozrost śródbłonna naczyń (sirolimus, paklitaksel) (ang. Drug Eluting Balloon; DEB) w trakcie ich krótkotrwałej inflacji (rozprężenia) w ścianie naczynia. Taki sposób dostarczania leku do ściany tętnicy eliminuje obecność stentu i polimeru, tym samym eliminując problem wystąpienia późnych reakcji zapalnych związanych z obecnością tych materiałów w ścianie naczynia i ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych .

Proponujemy badanie, w którym ocenimy farmakokinetkę leku antyproliferacyjnego dostarczonego do ściany tętnic wieńcowych i obwodowych za pomocą cewnika balonowego, a także możliwość i skuteczność ich działania oraz wywierane efekty tkankowe przez nowe cewniki balonowe uwalniające lek u zdrowych świń domowych.

Należy podkreślić, że planowane do wykonania procedury są odzwierciedleniem procedur wykonywanych u ludzi i nie stanowią zagrożenia dla zdrowia i komfortu życia zwierząt. Aby w bezpieczny sposób przeprowadzić procedurę wszystkie zwierzęta biorące udział w badaniu zostaną poddane znieczuleniu, które zapewni bezbolesne wprowadzenie badanego materiału, a także przy pobieraniu próbek bezbolesną eutanazję.

Uzyskanie pozytywnego wyniku umożliwi przejście do dalszych faz badań, późniejsze wprowadzenie badanych cewników do fazy badań klinicznych i docelowo możliwe wprowadzenie na rynek bezpieczniejszych i lepszych urządzeń od obecnie stosowanych w tego typu zabiegach (miażdżycy naczyń wieńcowych i obwodowych, restenoza w stencie), co bezpośrednio przełoży się na komfort i bezpieczeństwo pacjentów.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Do badania włączone zostaną 23 osobniki gatunku świnia (*Sus scrofa*).

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

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

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

niezmiernie istotną rolę odgrywa ocena bezpieczeństwa i możliwości stosowania nowych balonów uwalniających lek, które podlegają mechanicznemu oddziaływaniu z tkankami, a także działaniu czynników jak ciśnienie krwi, temperatura, odpowiednie pH. Przeprowadzenie długoterminowej obserwacji z uwzględnieniem powyższych zmiennych jest niemożliwe do przeprowadzenia w warunkach laboratoryjnych poza organizmem zwierzęcia. Obecnie wykorzystywane metody *in vitro* są ograniczone i nie pozwalają na odtworzenie warunków anatomicznych i fizycznych panujących w organizmie. Jest to kluczowy argument, który wymusza podjęcie decyzji o wprowadzeniu do badania modelu zwierzęcego.

Ograniczenie

Wśród opisanych w literaturze i dostępnych modeli zwierzęcych najbliższy człowiekowi anatomicznie w zakresie anatomii i fizjologii naczyń wieńcowych i obwodowych jest model świni. 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 układu sercowo-naczyniowego u świni do człowieka.

Eksperyment ma na celu potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa działania, a także umożliwienie procedowania do kolejnej fazy badań nowych balonów uwalniających lek, które w zamyśle mają być lepsze od istniejących i obecnie stosowanych w praktyce klinicznej. W trakcie pierwszego wykorzystania badanego materiału, operator wykorzystując jedno zwierzę określi bezpieczeństwo 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, aparatura do pomiaru czynności życiowych, gazometrii) zespół przeszkolonych i doświadczonych lekarzy oraz weterynarzy przeprowadzi zabieg tak, aby uzyskać jak największą liczbę wyników przy możliwie najmniejszej, zakładanej liczbie zwierząt.

Udoskonalenie

Kategoria dotkliwości przewidziana w badaniu jest kategorią umiarkowanie dotkliwą dla zwierząt. Zwierzęta zostaną poddane znieczuleniu ogólnemu, a po wykonanej procedurze, przez odpowiedni czas

podawane im będą leki przeciwbólowe. Dzięki temu zwierzęta nie będą narażone na odczuwanie jakiegokolwiek bólu związanego z eksperymentem.

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. Dawki leków są przeliczane odpowiednio do wagi każdego ze zwierząt celem uniknięcia konieczności podania dodatkowej dawki leków. W trakcie każdej czynności lekarz weterynarii kontroluje parametry życiowe zwierząt tak, aby w razie zaobserwowania oznak bólu zareagować podaniem odpowiedniej dawki leków przeciwbólowych.

Należy podkreślić, że jako nieliczna jednostka doświadczalna na świecie Pracownia w Kostkowicach posiada 24 godzinny nadzór nad zwierzętami. Obserwacja zwierząt odbywa się całodobowo, dzięki temu jakiegokolwiek 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. Szczególny nacisk w Pracowni kładzie się na dobór członków zespołu doświadczalnego. Są to osoby z wieloletnim stażem w prowadzeniu badań z wykorzystaniem zwierząt, których kwalifikacje podwyższają liczne odbyte szkolenia.

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.

☐ NIE