

NETECHNICKÉ SHRnutí PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

Studie proveditelnosti endokardiální ablace pomocí aplikace pulzního elektrického pole v chronickém modelu prasete.

Doba trvání projektu pokusů v měsících	34
Klíčová slova	atrial
ablation	pulse electrical field
0	0

Účely projektu pokusů

Translační a aplikovaný výzkum: Kardiovaskulární poruchy u lidí [PT23]

0

0

0

Cíle projektu pokusů

Hlavním cílem je studium dosud málo známých účinků pulzního elektrického pole (PEP) na tkáň srdečních komor a přilehlé struktury. Cílem působení pulsního pole je pak léčba srdečních arytmí, typicky fibrilace síní, a to prostřednictvím velmi cílené destrukce (ablace) části srdečních tkání, které způsobují poruchy rytmu. Současně však musí být minimalizováno (ideálně eliminováno) poškození okolních struktur. Jedná se o inovativní technologii, která zatím není schválena pro použití v humánní medicíně. Publikovaných, tedy dostupných výsledků je minimum.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Studie je součástí vývoje nového zdravotního prostředku pro terapii fibrilace síní - nejčastější setrvalé srdeční arytmie, postihující 10% populace nad 60 let. Tato nemoc zvyšuje 1,5-3,5x riziko úmrtí, 5x riziko mozkové mrtvice, 1,6x riziko demence. U 20-30% pacientů je příčinou srdečního selhání a u 16-20% pacientů příčinou rozvoje deprese. Zavedenou standardní terapií je tzv. katetrizační radiofrekvenční ablace (eliminace) pro-arytmogenních tkání srdce termální energií. I elitní centra dosahují při zachování vysoké bezpečnosti dlouhodobé úspěšnosti zákroku jen 55-77%. Technologie PEP je primárně netermální a zdá se značně selektivní pro myokard. Proto se předpokládá zlepšení efektivity zákroku při současném zlepšení bezpečnosti. Mechanismus účinku PEP, konkrétní parametry nastavení průběhu PEP a vliv geometrie katetru však nebyly publikovány a nejsou příliš prozkoumány.

Data z této studie pomohou k definování bezpečnostních parametrů, které budou využity pro vývoj systému pro terapii atriální fibrilace v humánní medicíně.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

V úvodu výkon v celkové anestezii, během něhož jsou zajištěny perkutánní vstupy do cévního řečiště. Poté, stále v celkové anestezii, zavedení ablačních katetrů a aplikace pole s cílem inaktivace (ablace) vybraných částí srdečních tkání. Poté odstranění vstupů, zavedení cévního katetru pro pooperační péči, ukončení celkové anestezie a zotavení. Trvání celkové anestezie do 12 hodin. U pilotních zvířat, která nebudou přežívat, může být provedena sternotomie, opět po celou dobu v celkové anestezii.

V pooperačním období neprobíhají žádné intervence, vyjma podpory zotavení (podávání analgetik a antibiotik).

Po 3 týdnech, opět v celkové anestezii, proběhne elektrofyzilogické měření trvanlivosti účinku, poté euthanasie a odběr vzorků tkání pro histologické vyšetření.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků

Největší vnímaný diskomfort navrhovaného projektu představuje indukce a zotavení z celkové anestezie. Bolestivost po výkonu předpokládáme minimální, a bude tlumena analgetiky dle potřeby a bez omezení.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
	Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
prasata (<i>Sus scrofa domesticus</i>) [A14]	4	0	16	0

0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi				
Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat			
	Opětovné použití	Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště	Do zájmového chovu	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty				
Pokus bude ukončen euthanasíí, jelikož jedním z klíčových výsledků studie je histopatologie tkání, zejména v oblasti prováděné elektroablace pulsním elektrickým polem. Ta bude korelována se nálezy funkčního elektrofyziologického vyšetření (převod elektrického vzruchu srdcem) ihned po ablaci a s odstupem a dále s parametry provedení ablace prostřednictvím PEP v první době.				
Uplatňování 3R				
Nahrazení používání zvířat				
Cílem projektu je porozumění vlivu aplikace pulsního elektrického pole na tkáň bijícího srdce, histologické a funkční posouzení účinnosti ablace tkáně síní a trvanlivosti efektu včetně hojení a remodelace. Pro tuto úroveň poznání dosud neexistují žádné alternativy. Některé dílčí kroky je možné sledovat na tkáňových kulturách a nižších organismech (hlodavci). Tyto studie jsme provedli v počtu desítek ablací. Výsledky naznačily, že zamýšlený efekt ablace pomocí PEP je dosažitelný. Tím jsme přispěli k replacement (náhrada nižšími organismy a tkáňovými kulturami) i reduction (snížení počtu v důsledku úvodních nezdarů při minimální znalosti kvantitativních účinků)				
Omezení používání zvířat				
K redukci počtu přispívá: i) pečlivé plánování cílů a protokolu; ii). podrobné studium literatury a databází iii) ověření měřicích systémů v předstihu in vitro; iv) pilotní zavedení metodiky s expertním multidisciplinárním týmem, s cílem minimalizovat technické komplikace a získat procedurální erudici; iv) úprava protokolu podle pilotních výsledků; v) zpracování standardních operačních postupů; vi) podrobný kontinuální záznam veškerých měřitelných dat z každého experimentu, a to po celou dobu i nad rámec primárních cílů studie, i v době mimo vlastní měření (tedy během přípravy, baseline, zotavení apod.). Tyto záznamy jednak dovolují zpětně ověřit podmínky měření, poskytují odpovědi na dotazy recenzentů, a především umožňují provádění řady post hoc analýz bez potřeby experimenty opakovat. Tímto způsobem se významně přispívá k maximální výtěžnosti proběhlých studií. Dále: extenzivní testování v technické laboratoři; provedení předchozích in vitro a in vivo experimentů na menších biomodelech; minimalizace velikosti skupin na základě odhadu rizik;				
Šetrné zacházení se zvířaty				
K refinement významně přispívají dlouhodobé zkušenosti pracoviště a řešitelského týmu. Invazivní výkony budou prováděny pouze ve stádiu chirurgické anestezie, která zahrnuje podrobné monitorování životních funkcí a hloubky anestezie, které umožní okamžitou úpravu anestezie. Pooperační období zahrnuje časté sledování zvířat odborným personálem, které opět přispívá k rychlé reakci na případný diskomfort a k udržování vysoké úrovně welfare.				
Použité druhy zvířat - vysvětlení				

Bude použito celkem do 20ks prasete domácího o hmotnosti 45 až 85 kg, samic. Volba druhu je dána vysokou mírou fyziologické a anatomické podobnosti člověku. Volba věku, cca 4-8 měsíců, vyplývá z požadavku na podobnost velikosti dospělému člověku, zejména kvůli geometrii aplikátoru (katetru) pulsního elektrického pole.