

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 17-2020

Název projektu pokusů

Stanovení účinnosti tachykardické stimulace a efektu amiodaronu ve vztahu k jeho koncentraci v krvi a vybraných orgánech prasete.

Doba trvání projektu pokusů

Vlastní pokus bude zahájen po nabytí právní moci rozhodnutí o povolení projektu pokusů. Ukončení pokusu je plánováno nejpozději 31.12.2024.

Klíčová slova - maximálně 5

zvířecí model, amiodaron, radiofrekvenční ablace, ventrikulární fibrilace, účinnost

Účel projektu pokusů - označte jej křížkem (x) do prázdného políčka

☐	základní výzkum
☒	translační nebo aplikovaný výzkum
☐	vývoj, výroba nebo zkoušení kvality, účinnosti a nezávadnosti léčiv, potravin, krmiv a jiných látek nebo výrobků
☐	ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat
☐	zachování druhů
☐	vyšší vzdělávání nebo odborná příprava
☐	trestní řízení a jiné soudní řízení

Cíle projektu pokusů (např. řešení vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Amiodaron patří do skupiny léků zvaných antiarytmika třídy III, které prodlužují trvání akčního potenciálu v myokardu síní i komor. Běžně se v humánní kardiologii používá k léčbě komorových arytmií u vysoce rizikových pacientů po infarktu myokardu, u pacientů s klinickými příznaky městnavého srdečního selhání, při léčbě těžkých a/nebo symptomatických poruch rytmu, zejména komorových. Amiodaron je v i animálním pokusu využíván ke snížení rizika vzniku ventrikulárních fibrilací, které komplikují další průběh pokusu (mění krevní hemodynamiku a negativně ovlivňují finální hodnocení pokusů, až 20 % pokusných zvířat, zejména prasat dle dostupné literatury podle komorové fibrilaci před dokončením pokusu). Existují zatím však pouze dílčí informace o farmakokinetice a distribuci amiodaronu v relevantních orgánech prasat. Dávkování je často převzato zejména z humánní medicíny a většina publikovaných studií je z experimentů prováděných na hlodavcích a malých zvířatech. Při realizaci našich experimentů dlouhodobě pozorujeme významný výskyt komorových fibrilací navzdory tomu, že je vždy aplikován amiodaron o doporučené dávce 5mg/kg i.v. pomalou aplikací. Na základě těchto našich zkušeností jsme vyslovili hypotézu, že tato dávka amiodaronu není u prasat dostatečná a snažíme se nalézt účinnou dávku amiodaronu, abychom zamezili vzniku VF, které významným způsobem negativně ovlivňují vlastní experimenty. O prasatech je všeobecně známo, že jsou zvířecím druhem s velmi častým výskytem VF (oproti jiným zvířecím druhům). Stanovení účinné dávky je velmi důležité, protože při vyšších dávkách má amiodaron toxické účinky. Je také třeba objasnit rozdíly v účinnosti, vstřebávání a dalších potencionálních odlišnostech, tak aby bylo možné další experimenty realizovat validně a s co nejmenšími ztrátami. Účelem našeho experimentu je stanovit adekvátní dávku amiodaronu u experimentálních prasat tak, aby byla účinná a potlačila výskyt VF a zároveň aby nedošlo k projevům toxicity.

Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů (jak by mohlo být dosaženo pokroku ve vašem vědním oboru nebo jaký přínos by z něj člověk či zvířata mohli mít)

Ověření bezpečnosti a účinnosti amiodaronu v animálním pokusu při snižování rizika vzniku ventrikulárních fibrilací u experimentálních prasat. Nalezení účinné dávky amiodaronu v budoucnu sníží počet prasat, která by v rámci pokusu uhynula na komorové fibrilace a tímto dojde k významnému snížení počtu experimentálních zvířat.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Celkem bude použito 12 prasat obojího pohlaví.

Jaké jsou očekávané nežádoucí účinky u zvířat? Jaká je navrhovaná míra závažnosti? Jak bude se zvířaty naloženo po skončení pokusu?

Nejsou očekávány žádné nežádoucí účinky. Jedná se o akutní experiment tudíž do pokusu budou zařazena zdravá prasata, na kterých nebude prováděn před vlastním experimentem žádný zákrok. Po uvedení zvířat do anestézie a provedení experimentu v celkové anestézii budou následně zvířata usmrcena aplikací preparátu T61 dle pokynů výrobce. Hodnocení míry závažnosti je následující-zvířata nenabudou vědomí. Veškeré výkony budou provádět osoby odborně způsobilé. Zvířata budou během vlastního výkonu pod veterinárním dohledem v celkové anestézii s vyloučením všech forem utrpení. Bezprostředně po ukončení katetrizačního výkonu budou zvířata v celkové anestézii utracena aplikací preparátu určeného k euthanasii zvířat – T61. Utracená zvířata budou odvezena asanačním ústavem.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

Nahrazení používání zvířat: Uved'te, proč je nutné použít zvířata a proč nemohou být využity alternativy bez použití zvířat.

Není možné žádnou jinou metodou, kromě klinické experimentální studie, ověřit účinnost a distribuci amiodaronu u pokusných zvířat, při provádění katéetrové ablace. Neexistuje metoda umožňující sledovat efekt a metabolismus amiodaronu za současné katéetrové ablace jinak než na experimentálním zvířeti. Vzhledem ke komplexnosti problematiky a složitosti kardiovaskulárního aparátu neexistují alternativní metody (dle databází ICCVAM, EURL ECVAM Search Guide, TSAR), které by toto umožňovaly.

Omezení používání zvířat: Vysvětlete, jak lze zajistit použití co nejmenšího počtu zvířat.

Počty zvířat jsou minimalizovány s ohledem na náročnost pokusu. Celkem bude použito 12 prasat obojího pohlaví o hmotnosti 50 - 60 kg.

Šetrné zacházení se zvířaty: Vysvětlete volbu druhu zvířat a proč se v případě tohoto zvířecího modelu jedná o nejšetrnější použití z hlediska vědeckých cílů.

Vysvětlete obecná opatření, která budou přijata za účelem snížení újmy způsobené zvířatům na minimum.

Za modelové zvíře bylo zvoleno prase (*Sus scrofa*). Je fyziologicky a částečně také anatomicko-topograficky odpovídající člověku, s obdobným uložením orgánů dutiny hrudní, je nejčastěji užívaným zvířetem při elektrofyziologických experimentech. Z tohoto pohledu lze považovat zvolený druh pokusného zvířete za vhodný. Počty zvířat jsou minimalizovány s ohledem na náročnost pokusu a následné statistické zpracování získaných dat. Veškeré chirurgické zákroky budou provádět osoby odborně způsobilé. Zvířata budou v během vlastního chirurgického zákroku v celkové anestezii pod odborným veterinárním dohledem s vyloučením všech forem utrpení. Zacházení se zvířaty bude probíhat v souladu se zákonem č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání, ve znění pozdějších předpisů, a s vyhláškou č. 419/2012 Sb., o ochraně pokusných zvířat.