

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ 15/2020

Název projektu pokusů

Ověření účinnosti a bezpečnosti použití nových přístrojů využívajících technologii ireverzibilní elektroporace při srdeční ablacii a snížení rizika vzniku stenózy plicní žíly po katéetrové ablacii na zvířecím modelu.

Doba trvání projektu pokusů

Od nabytí právní moci do 31.12.2022

Klíčová slova - maximálně 5

zvířecí model, ireverzibilní elektroporace, radiofrekvenční ablace, izolace plicních žil, bezpečnost

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. řešené vědecké neznámé nebo vědecké či klinické potřeby)

Katéetrová ablace se v posledních letech stala uznávanou metodou v léčbě srdečních arytmií a v řadě případů je metodou první volby. V dlouhodobém horizontu sledování je její úspěšnost v naprosté většině případů vyšší než u farmakoterapie. Nejčastější ablační výkon v současné době je katéetrová ablace u pacientů při výskytu síňové fibrilace. Tento zákrok se nazývá izolace plicních žil. Navzdory velkému pokroku v této oblasti přetrvávají komplikace při výkonu (např. stenóza plicní žíly daná proliferací vaziva v místě ablace, dále riziko perforace síně, tvorba trombu v lézi či poškození extrakardiálních struktur). Naprostá většina katéetrových ablací je prováděna pomocí radiofrekvenční energie (RF) – vysokofrekvenčního střídavého elektrického proudu přiváděného na hrot katetru. Při této metodě dochází k rozsáhlému termálnímu poškození cílové tkáně i okolí. Při hojení v místě aplikace vznikají jizvy a následně může dojít ke stenóze plicních žil. Abychom tomuto zabránili, je izolace prováděna proximálně kolem ústí plicních žil vzhledem k riziku stenóz. Nedostatečností této metody je možná tvorba mezer, tzv. "gap", při hojení izolačních linií. Tyto mezery umožňují relaps síňových fibrilací nebo vznik atypického flutteru. Řešením je opakování ablačního zákroku. Jako velmi slibná se jeví nová metoda ireverzibilní elektroporace (IRE). Postup IRE spočívá v aplikaci extrémně krátkých pulsů stejnosměrného proudu na hrot katetru. Při elektroporaci dochází k poškození buněčné membrány. Zasažené buňky odumírají apoptózou, přičemž extracelulární matrix zůstává nepoškozena. Velkou výhodou metody je, že neprodukuje teplo a nepoškozuje okolní tkáň. Tendence k jizvení a vzniku stenóz je nižší. Díky tomuto je postup velmi vhodný k úspěšnému a bezpečnému použití uvnitř plicních žil při nižším riziku stenóz. Cílem našeho pokusu je ověření bezpečnosti a účinnosti prototypů nových katetrů využívajících radiofrekvenční ablacii a IRE technologii při ablacii v srdečních dutinách.

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)

Naprostá většina katéetrových ablací je prováděna pomocí radiofrekvenční energie (RF). Při využívání této metody dochází k rozsáhlému termálnímu poškození cílové tkáně i okolí. Navzdory velkému pokroku v této oblasti přetrvávají komplikace při výkonu (např. stenóza plicní žíly daná proliferací vaziva v místě ablace, dále riziko perforace síně, tvorba trombu v lézi či poškození extrakardiálních struktur). Nedostatečností této metody je možná tvorba mezer, tzv. "gap", při hojení izolačních linií. Tyto mezery umožňují relaps síňových fibrilací nebo vznik atypického flutteru. Řešením je opakování ablačního zákroku. Jako velmi slibná se jeví nová metoda ireverzibilní elektroporace (IRE). Postup IRE spočívá v aplikaci extrémně krátkých pulsů stejnosměrného proudu na hrot katetru. Při elektroporaci dochází k poškození buněčné membrány. Zasažené buňky odumírají apoptózou, přičemž extracelulární matrix zůstává nepoškozena. Velkou výhodou metody je, že neprodukuje teplo a nepoškozuje okolní tkáň. Díky tomuto je postup velmi vhodný k úspěšnému a bezpečnému použití uvnitř plicních žil při nižším riziku stenóz. Cílem našeho pokusu je ověření bezpečnosti a účinnosti prototypů nových katetrů využívajících radiofrekvenční ablacii a IRE technologii při ablacii v srdečních dutinách.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Celkem bude použito 12 prasat.

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. Navrhovaná míra závažnosti je střední. Pokus pravděpodobně zvířatům způsobí krátkodobou středně intenzivní bolest. Bude zajištěna pooperační léčba bolesti (Metacam 0,4mg/kg i.m.). Prasatům budou aplikována antibiotika Alamycin La 300 a.u.v. Veškeré výkony budou provádět osoby odborně způsobilé. Zvířata budou v během vlastního výkonu pod veterinárním dohledem v celkové anestezii s vyloučením všech forem utrpení. S opětovným použitím zvířat není počítáno.

Po skončení pokusu budou zvířata v celkové anestezii usmrcena aplikací preparátu T61. Utracená zvířata budou odvezena asanačním ústavem. 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.

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 (dle databází ICCVAM, EURL ECVAM Search Guide, TSAR), kromě klinické experimentální studie, ověřit účinnost a bezpečnost nových přístrojů využívajících technologii ireversibilní elektroporace. Dále je důležité porovnat výsledky v určitém časovém odstupu od aplikace IRE a zhodnotit vliv na hojení lézí a posoudit vznik stenóz v plicních žilách. Vzhledem ke komplexnosti problematiky a složitosti kardiovaskulárního aparátu neexistují alternativní metody, 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 maximálně 12 prasnic. Vzhledem k charakteru pokusu budou použita prasata o hmotnosti 70 kg. Toto je nejmenší možný počet zvířat, abychom získali dostatek statisticky významných dat k následnému zpracování a k posouzení účinnosti metody.

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. Bude zajištěna pooperační léčba bolesti (Metacam 0,4mg/kg i.m.), zvířatům budou podána širokospektrá antibiotika (Alamycin LA 300 inj., 30mg/kg, hluboká i.m. aplikace). Prasata budou krmena 2x denně vhodně složenou krmnou dávkou odpovídající složením danému zvířecímu druhu a věkové kategorii v adekvátním množství a budou mít neomezený přístup k vodě v automatických napáječkách. Na konci experimentu budou zvířata v celkové anestezii utracena aplikací preparátu T61. 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.