

## Kardioprotektív gyógyszermolekulák farmakokinetikai vizsgálata és hatékonysági vizsgálata sertés miokardiális infarktusmodellen

*A miokardiális infarktus napjainkban a vezető halálokok közé tartozik a felnőtt populációban. Az elmúlt években több kísérlet is kiváló eredménnyel zárult, amely sertés modell állatokon infarktus kialakítására, nyomon követésére, majd különböző gyógykezelési eljárások tesztelésére irányult. A humán gyógyászatba történő bevezetést megelőzően szükséges ezekről az eljárásokról minden olyan információt összegyűjteni és elemezni, amely lehetővé teszi a későbbi eredményes terápia alkalmazását. Jelen állatkísérleti munka során négy ilyen, gyógyszergyári hatóanyag vizsgálatát végezzük el sertés infarktusmodellen, az egyik bal koszorúérág mesterséges elzárásával létrehozott infarktus következtében beteg sertéseken.*

*Az infarktusmodell kísérleteket megelőzően 12 egészséges sertésen (+1 sertés tartalék) a gyógyszer egyszeri vénás beadását követően vérvizsgálatokkal meghatározzuk az adott gyógyszermolekula testen belüli eloszlását sertésben és ezt összehasonlítjuk a rágcsáló, kutya, valamint emberi adatokkal, abból a célból, hogy meghatározzuk a sertésben valószínűleg hatékony kezelési módokat és gyógyszer szinteket és így kevesebb csoporton, mindössze 6x4 csoport (13-13) sertésen végzünk infarktus modell kísérletet. Az infarktus modell kísérleti elrendezésben két kontrollcsoport és a vizsgált hatóanyag négy különböző gyógyszer szintjével vénásan és/vagy közvetlenül a koszorúérben kezelt sertéscsoport szív működési jellemzőit, illetve azok változásait hasonlítjuk össze mágneses rezonanciás képalkotó módszerrel (MRI) a hatóanyag eredményességének meghatározása céljából. A szív MRI vizsgálatok során mérjük a bal kamra izomzatát, a szív összehúzódásakor és elernyedésekor mérhető kamratér fogatot, illetve az infarktussal érintett szívizomterület méretét. Az egyes kezelési csoportokban mérhető kóros elváltozások méretéből, illetve a kezeletlen egyedekben mérhető értékektől való eltérés mértékéből próbálunk következtetni az alkalmazott szer, illetve dózis*

hatékonyságára.

A projektben felhasználni kívánt állatfaj: házi sertés.

Tervezett állatszám: 364 egyed

Vizsgálatainkat nem kísérleti célra tenyésztett sertésekkel végezzük, amelyeket csak bejegyzett/nyilvántartásba vett tenyésztőtől/beszállítótól szerzünk be. Az állatok tartása és az állatkísérlet során a létesítmény írásos állatjóléti stratégiájában foglaltaknak megfelelően járunk el. A kísérletek végzésekor az állatlétszámot a lehetőségek határáig minimálisra csökkentjük.

b) A helyettesítésre, csökkentésre és tökéletesítésre vonatkozó előírás teljesítésének tanúsítása

A „3R” elv (**Refinement** = tökéletesítés; **Reduction** = csökkentés; **Replacement** = helyettesítés) megvalósulása alapvető célkitűzés a kísérletek végzésekor.

**Refinement** = tökéletesítés

A kutatók és gondozók képzettsége: az állatkísérletben résztvevő valamennyi kutató több mint 5 éves tapasztalattal dolgozik ezen a szakterületen. Az új dolgozók MÁB oktatásban részesülnek.

Megfelelő állattartási körülmények: a kísérleti állatok tartása megfelel a mindenkorai jogszabályokban előírt feltételeknek.

Nyugtató, érzéstelenítés és fájdalom-csillapítás: minden beavatkozás alkalmával ügyelünk a megfelelő gyógyszeres anesztézia biztonságos kivitelezésére.

A vizsgálati elrendezésben a vizsgálati végpontok meghatározása kellő körültekintéssel történt, és annak betartása minden résztvevő számára alapkövetelmény.

Az állatok végleges elaltatása kellő körültekintéssel, a jogszabályban előírtaknak megfelelően történik.

A kísérleti állatok egészségi állapotának és jólétének folyamatos monitorozása történik, a monitorozást végző állatorvos azonnal dönt az állat életének kíméletes kioltásáról, amennyiben az élettani értékek változása arra enged következtetni, hogy az állat további életben tartása szükségtelen szenvedést okozna számára.

**Reduction** = csökkentés (a kísérletekben felhasznált állatok számának csökkentése, a lehetőségek határáig)

A kísérleti protokoll megfelelő, körültekintő megtervezése, az adatminőség folyamatos ellenőrzése

*ellenőrzése.*

*Az állatlétszám meghatározása során figyelembe vettük a British Journal of Pharmacology szakmai ajánlását, hogy a legkisebb számú állaton hajtsuk végre a vizsgálatot a statisztikai értékelhetőség sérelme nélkül. Az elsődleges kinetikai vizsgálatok célja éppen az infarktus modellben felhasznált állatok számának csökkentése az előzetesen meghatározott gyógyszerdózisoknak köszönhetően. A vizsgált tesztanyagokról kisállatos, kutya, vagy más indikációra végzett humán klinikai adatok állnak rendelkezésre, melyek jó támpontot nyújtanak az alkalmazandó dóziscsoportok és a minimálisan szükséges elemszámok meghatározására.*

**Replacement** = helyettesítés (az állati modellek helyettesítése más módszerekkel, modellekkel)

*A házi sertés szíve anatómiai felépítését és méreteit tekintve az emberi szívhez hasonló, ezért a szív működést érintő kóros elváltozások és azok általános következményeinek tanulmányozására a sertés szíve a legalkalmasabb modell, mely esetünkben nem helyettesíthető hatékonyan más módszer alkalmazásával.*