

Netehniskais kopsavilkums

Mērķi: Raksturot un savstarpēji salīdzināt sintētiskā antibakteriālā preparāta levofloksacīna farmakokinētiku klīniski veselīgiem trušiem pēc trīs dažādiem ievadīšanas veidiem (intravenozā, intramuskulārā un subkutānā) un noteikt levofloksacīna ietekmi uz asaru kvalitatīvajiem un kvantitatīvajiem rādītājiem atbilstoši ievadīšanas veidam. Noteikt šī preparāta iedarbību pret *P. multocida* – visbiežāk izplatīto trušu patogēno mikroorganismu, kas var izraisīt tādas saslimšanas kā augšējo elpceļu iekaisumu, konjunktivītu, bronhopneimoniju, abscesus, uroģenitāla trakta infekciju, abortus, jaundzimušo mirstību un septicēmiju.

Kaitējums: Izņemot injekciju (katetrizācijas) sāpes, kas tiks mazinātas ar lokālo anestēziju (lidokaīna aerosolu), netiks pakļauti citām sāpīgām manipulācijām. 72 stundu laikā, ar intervāliem tiks paņemts ap 12 ml asiņu, kas sastāda mazāk par 10% no kopējā cirkulējošā asins daudzuma un nav kaitīgs dzīvniekam. Zāļu viela tiks ievadīta 3 reizes katram dzīvniekam pa 1 reizei katrā krusteniskā pētījuma fāzē. Krusteniskais dizains ļauj izmantot pēc iespējas mazāk izmēģinājuma dzīvnieku (3 grupas pa 2 dzīvniekiem – intravenozai, intramuskulārai un zemādas ievadīšanai), iegūstot zinātniski ticamus rezultātus. Dizaina būtība ir zāļu ievadīšana dzīvniekiem 3 pētījuma fāzēs, ievērojot zāļu izdalīšanas intervālus starp pētījuma fāzēm (14 dienas, lai dzīvnieks pilnībā izdala zāles no organisma un adaptējas pēc pirmās asiņu paņemšanas). Nākošā fāzē dzīvniekus maina grupām un izmēģinājumu atkārtoti. Rezultātā visi 6 izmēģinājumā iekļautie dzīvnieki saņems zāļu vielu visos 3 ievadīšanas ceļos. Asaru produkcijas testi ir ikdienišķa veterinārmedicīnas oftalmoloģiskās izmeklēšanas sastāvdaļa, nerada kaitējumu dzīvnieku veselībai. Ar speciālo oftalmoloģisko testu (filtrpapīra strēmelīti) tiks paņemts mazs asaru daudzums, nesāpīgi pieskaroties tikai plakstiņam. Pēc pētījuma beigām un 1 mēneša zāļu pilnīgās izvadīšanas perioda, dzīvnieki tiks atstāti turpmākai izmitināšanai.

Ieguvumi: Trušiem, kas ir gan pārtikā izmantojami dzīvnieki, gan laboratorijas dzīvnieki, gan lolojami dzīvnieki, mēdz būt dažādas infekcijas, ko izraisa gan baktērijas un vīrusi. Visbiežākie patogēnie mikroorganismi ir pasterellas. Pastereloze ir viena no biežākām un bīstamākām infekcijām trušu komercaudzētavās un ir saistīta ar lieliem materiāliem zudumiem saimniecībām. *P. multocida* ir nozīme arī zoonožu izcelsmē, jo šis patogēns var izraisīt saslimšanas arī cilvēkam.

Pasteurella spp. izraisītas infekcijas tiek ārstētas galvenokārt ar enrofloksacīnu, fluorhinolonu grupas antibakteriālo līdzekli, kas Latvijā trušiem nav reģistrēts. Neregistrētas zāles bieži tiek lietotas empīriski, ārpus indikācijām. Līdz ar to neadekvāta antibakteriālo līdzekļu izvēle, lietošana neievērojot indikācijas un strikti noteiktas devas var sekmēt baktēriju antimikrobiālo rezistenci. Baktēriju antimikrobiālā rezistence ir nopietna problēma gan veterinārmedicīnā, gan humānajā medicīnā.

Levofloksacīns ir fluorhinolonu grupas sintētiskais antibakteriāls līdzeklis, kas tiek pielietots humānajā medicīnā. Levofloksacīnam piemīt plašs antibakteriālais darbības spektrs un spēja sasniegt augstas (terapeitiski efektīvas) koncentrācijas audos un orgānos. Levofloksacīna iedarbības efektivitāte pret vairākiem patogēnajiem mikroorganismiem, ieskaitot *P. Multocida*, ir pierādīta.

Ir zināms, ka intravenozā ievadīšana neiekļauj absorbcijas fāzi, jo visa ievadītā zāļu deva nekavējoši nonāk asinsrites sistēmā. Pēc intramuskulāras un zemādas ievadīšanas novēro zāļu absorbcijas fāzi (atšķiras dažādas apasiņošanas dēļ): nepieciešams laiks, līdz zāļu viela nonāk no injekcijas vietas asinsritē, un zāļu daudzums, kas sasniedz mērķorgānus (biopieejamība), ir mazāks par 100%. Līdz ar to izmēģinājums, savstarpējais salīdzinājums, ļaus spriest par atšķirībām farmakokinētikā. Optimālais dozēšanas režīms, kas uzlabotu terapeitisko efektivitāti un minimizētu bakteriālās rezistences attīstības risku, ir iespējams, izmantojot tikai farmakokinētisko/farmakodinamisko aprēķinu. Tā kā intramuskulārais un zemādas ievadīšanas ceļi ir ērtāki, tie varētu tikt pielietoti trušiem, lai nodrošinātu tādu pašu terapeitisko efektu kā intravenozais, kura realizācija prasa noteiktas iemaņas, aseptiku.

Dzīvniekiem, kā vienu no zāļu blakusparādībām, novēro zāļu vielas ietekmi uz asaru produkcijas daudzumu, kā arī asaru kvalitatīvajiem rādītājiem. Šos pētījumus arī nav iespējams veikt *in vitro*. Asaru produkcijas testi ir validēti trušiem, suņiem un kaķiem, līdz ar to mazāka izmēra grauzējiem to nav iespējams veikt neprecizitātes dēļ, kā arī neatbilstošas acs, acs gļotādas velves dēļ.

Izmēģinājuma rezultāti liks pamatus levofloksacīna parenterālai lietošanai mājas trušiem bakteriālo infekciju gadījumos un pārbaudīs tā ietekmi uz acs kvantitatīviem un kvalitatīviem rādītājiem, lai izvairītos no zāļu nelabvēlīgas ietekmes uz acs funkcionālo stāvokli.

Dzīvnieku skaits un suga: Kopumā eksperimentā tiks izmantoti 6 mājas truši (*Oryctolagus cuniculus*), sieviešu dzimuma, vecums no 6 mēnešiem, svars 3 – 5 kg. Krusteniskais dizains nodrošina iespēju katrai dzīvnieku grupai (2, 2 un 2 dzīvnieki) saņemt zāļu vielu visos ievadīšanas veidos, bez nepieciešamības veidot atsevišķo kontrolgrupu un pakļaut stresam lielāku daudzumu dzīvnieku. Pētījums ļaus iegūt maksimālo primāro datu apjomu, izmantojot pēc iespējas mazāk dzīvnieku. Pētījumā iekļautie 6 dzīvnieki ir minimālais skaits, kas nodrošinās objektīvu pētījuma rezultātu izvērtējumu.

Iepriekšējie levofloksacīna farmakokinētikas eksperimenti pētāmā sugā

Publiski pieejamie trušiem veiktie levofloksacīna pētījumi nesniedz atbildes uz jautājumiem par levofloksacīna atrašanos pētāma dzīvnieka organismā ilgāk kā 8 stundas, savukārt dati par citām dzīvnieku sugām liek domāt, ka levofloksacīns pilnībā izdalās no organisma ilgākā laika periodā. Nav pētījumu, kurā būtu salīdzināta šī preparāta atšķirīga uzvedība dzīvnieka organismā pēc dažādiem ievadīšanas ceļiem un kā rezultātā, atšķirīga efektivitāte.

In vitro izmēģinājumos farmakokinētikas parametrus, kad ir svarīga dzīva organisma funkcionēšana, kas ietekmē absorbcijas, izplatīšanas, iespējami, pārveidošanas un eliminācijas procesus, noteikt nav iespējams.

Asaru kvantitatīvie un kvalitatīvie izmeklējumi, piemēram, osmolaritātes tests pēc levofloksacīna parenterālas ievades, arī ir pirmais šāda tipa pētījums pēc savas būtības. Pētījuma plāna sagatavošanā izskatīta informācija, kas pieejama *Scopus*, *PubMed*, *Google Scholar* un *Web of Science* datubāzēs, lai pārliecinātos, ka identisks pētījums pirms tam nav veikts un pētījuma rezultāti nedublēsies.