

NETECHNICKÉ SHRNU TÍ PROJEKTU POKUSŮ

Název projektu pokusů

Použití imunoabsorbce (modul CytoSorb) k modulaci septické odpovědi v prasečím modelu progresivní peritoneální sepse

Doba trvání projektu pokusů Projekt je plánován na 22 měsíců. Ukončení celého projektu se předpokládá k 31. 12. 2020.

Klíčová slova - maximálně 5 Sepse, septický šok, imunoabsorbce, CytoSorb

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

	základní výzkum
X	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)

Experimenty plánované v rámci tohoto projektu jsou nezbytné pro získání základních poznatků o efektu imunoabsorbční metody s užitím modulu CytoSorb na modulaci zánětlivé odpovědi u klinicky relevantního velkého zvířecího modelu progresivní peritoneální sepse. Získaná data včetně dosud nedostupných post mortem analýz přispějí k optimalizaci klinické aplikace metody v rámci léčby sepse a septického šoku v humánní medicíně.

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)

Experimenty plánované v tomto projektu jsou zcela nezbytné pro získání poznatků v rámci vyhodnocení imunomodulačního efektu výše uvedené metody. Jejich získání je cestou k optimalizaci potenciální terapeutické strategie sepse a septického šoku.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Experimentálním modelem projektu bude prase domácí (bez rozdílu pohlaví, váha 35-45kg). Prioritou je získání výsledků s vysokým translačním potenciálem, a které není možné získat při použití jakýchkoliv jiných malých zvířat (hlodavců) a to z důvodu technických limitací metody a potřeby extenzivní hemodynamické monitoraci. Plánovaný počet zvířat použitých v rámci projektu je 32.

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

Celý experiment proběhne v hluboké intravenózní anestezii (propofol a fentanyl) za současné, ad hoc kontinuální monitorace elektroencefalogramu. Po ukončení experimentu zvíře nenabude vědomí. Experiment bude ukončen předávkováním anestetikem.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

Plánované experimenty nelze nahradit experimenty na menších zvířatech (hlodavcích), u kterých je průběh sepse odlišný a opakovaně bylo prokázáno, že poznatky získané s pomocí těchto menších biomodelů nelze úspěšně převést do klinické situace. Současně existují technické limitace v monitoraci hemodynamických parametrů u malých zvířecích modelů. Vzhledem k tomu, že nesmírně komplexní patofyziologické mechanismy sepse s jejich četnými vzájemnými interakcemi dosud nejsou uspokojivě popsány a vysvětleny, neexistuje dostatečně realistická virtuální simulace/model, která/ý by umožňovala alespoň některé aspekty projektu řešit bez použití experimentálních zvířat.

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

Plánovaný počet zvířat je dle našich zkušeností a statistické analýzy minimálním počtem, který umožní při daném experimentálním designu a vzhledem k variabilitě studovaných parametrů získat statisticky validní výsledky.

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

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

Velký zvířecí model (prase domácí) je vhodným modelem pro daný pokus. Průběh progresivní sepse, na rozdíl od malých živočichů, imituje průběh sepse u člověka. Velikost modelu umožňuje extenzivní monitoraci hemodynamických parametrů, které z technických důvodů nelze na malém zvířeti získat. Celý experiment pak bude probíhat v hluboké celkové anestézii. Třicet minut před experimentem budou zvířata premedikována intramuskulárně (tiletamin-zolazepam (Zoletil) 5mg/kg a xylazine (Nerfasin) 1mg/kg). Po kanylaci periferní ušní žíly budou uvedena do anestezie intravenózně propofolem 2% (2 mg/kg), následně bude provedena orotracheální intubace. Po intubaci bude podáno myorelaxans rocuronium (1mg /kg bolus + 2mg/kg/h po dobu operace) v bolusu a navázáno kontinuálním podáváním propofolu 2% (2-4 ml/10kg/h). V průběhu operace a po ní bude anestézie udržována kontinuálním podáváním propofolu 2% (2-5ml /10kg/h), analgézie kontinuálně podávaným fentanylem (5-15 µg/kg/h), bolusově dle potřeby svalová relaxace Rocuronium Toto schéma je plně protektivní a šetné pro dané pokusné zvíře. Hloubka anestezie bude ad hoc monitorována prostřednictvím kontinuálního záznamu EEG.