Vyplňujte jen bílé kolonky!
Formulář vyplňujte na počítači; kolonky se zvětší automaticky podle množství textu.

NETECHNICKÉ SHRNUTÍ PROJEKTU POKUSŮ č.40/2018

Název projektu pokusů

Nové možnosti endoskopické léčby pooperačních stenóz střevní anastomózy na experimentálním modelu

Doba trvání projektu pokusů	3/2018 – 27. 2. 2020, 3 roky
Klíčová slova - *maximálně 5*	miniprase, střevní anastomóza, *stenosis*, TTS balónek, protizánětlivé látky

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

	základní výzkum
x	translační nebo aplikovaný výzkum
x	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
x	vyšší vzdělávání nebo odborná příprava
	trestní řízení a jiné soudní řízení

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

Cílem experimentální studie na prasečím modelu, je srovnat jednotlivé nové endoskopické metody léčby pooperační stenózy střevních anastomóz a identifikovat tak nejefektivnější intervenční techniku. Všechny tyto nové techniky nebyly doposud hodnoceny a srovnány v klinické praxi a vyžadují ověření na experimentálním modelu dříve, než budou zavedeny do klinické praxe.
V rámci projektu vznikne unikátní chirurgický model stenotických střevních anastomóz (kolo-kolická, entero-kolická, entero-enterální anastomóza), který bude využitelný i pro další experimenty.

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)

K tomu, aby mohly být nové endoskopické metody léčby pooperačních stenóz střevní anastomózy zavedeny do běžné klinické praxe, je nutné provést srovnávací studii na relevantním experimentálním modelu. Vzhledem k tomu, že sledování efektu discize jizvy a lokální aplikace protizánětlivých látek do oblasti stenózy není možné u lidských subjektů, je nezbytné tuto monitoraci provádět ve zvířecím experimentu. Obdobná studie doposud nebyla provedena a tento pokus je nenahraditelný a plně oprávněný. S ohledem na charakter chirurgického výkonu, nutné endoskopické hodnocení efektu léčby a nutnou blízkou anatomickou příbuznost je použití velkého zvířecího modelu (miniaturní prase) nezbytné a nelze nahradit žádnou alternativní metodou. Výsledky experimentu na praseti jsou aplikovatelné pro lidské subjekty.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá

Celkem bude použito max. 76 prasat váhy 30-50 kg.

Skupiny a počty zvířat:
10 prasat bude použito na vytvoření metodiky chirurgického modelu stenotických anastomóz.

- jednotlivé **intervenční skupiny** vždy po 14 prasatech + 4 náhradní pro případ jejich onemocnění nebo selhání modelu.

A – discize anastomózy + balonová dilatace + lokální aplikace protizánětlivých látek

B - discize anastomózy + balonová dilatace

C – balonová dilatace stenotické anastomózy
- **kontrolní skupina** – 10 zvířat (2 náhradní pro případ onemocnění).

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

Míra závažnosti experimentů je střední. Experimentální schéma vyžaduje použití opakované celkové anestezie a opakované chirurgické výkony.
Následky experimentální perforace tlustého a slepého střeva u miniaturního prasete jsou naším

vědeckým týmem dostatečné prozkoumány a optimalizovány pomocí předcházejících experimentů. Zvířata budou po vytvoření střevní anastomózy a následné *stenosis* dostávat léky s protizánětlivým a analgetickým účinkem Vetalgin nebo Flunixin (i.m.). Při jakémkoliv zhoršení zdravotního stavu bude zvířatům podáván Fentanyl (i.m.) nebo budou bezodkladně utracena. V experimentu budou použity jednak intaktní zvířata nebo zvířat z jiných mírně až středně závažných experimentů, u kterých nedošlo k narušení tělových dutin například experimenty na kůži případně svalově-kosterním aparátu po uplynutí několikatýdenní (5-8 týdnů) rekonvalescenci. Po ukončení experimentu budou zvířata usmrcena podáním letální dávky Thiopentalu a KCl případně omráčena jatečnou pistolí a vykrvena. Po usmrcení bude kadáver smluvně odvezen ke kafilernímu zpracování dle platných technologických postupů.

Uplatňování 3R (replacement, reduction, refinement)

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

K tomu, aby mohly být nové metody ošetření stenóz anastomózy zavedeny do běžné klinické praxe, je nutné provést srovnávací studii s klasickými chirurgickými přístupy na relevantním experimentálním modelu. Obdobná studie doposud nebyla provedena a tento pokus je nenahraditelný a plně oprávněný. S ohledem na charakter chirurgického výkonu, velké množství odběrů a nutnou blízkou anatomickou příbuznost je použití laboratorního zvířete (laboratorní prase) nezbytné a nelze nahradit žádnou alternativní metodou. Dalším důvodem jsou srovnatelné hodnoty zánětlivých parametrů, které odrážejí reakci organizmu. Výsledky experimentu na praseti jsou aplikovatelné pro lidské subjekty. V databázi (http://www.gopubmed.org/web/go3r/) jsme použitím klíčových slov: *pig, intestine anastomosis, stenosis* nenalezli žádnou studii, kde by byly použity námi zamýšleny způsoby ošetření *střevní stenózy* u preklinického modelu miniaturního prasete nebo prasete jako takového. Nalezli jsme 32 studii, z kterých v jedné studii byl uveden případ vietnamského miniprasete které trpělo stenózou kolonu a po provedení *side-to side* anastomózy došlo k zlepšení klinických problémů (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12762388). V roce 1990 byla publikována studie, kde byly porovnány 2 způsoby ošetření stenóz kolorektálních anastomóz avšak na jiné části střeva a jinými způsoby (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2178894).

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

V předchozích studiích jsme optimalizovali počty experimentálních zvířat v jednotlivých skupinách (7-14ks). Uvedený počet zvířat je nezbytný pro vědecky zdokumentovanou variabilní odpověď prasat/miniprasat po experimentální perforaci tlustého střeva.

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.

Následky experimentální perforace tlustého a slepého střeva u miniaturního prasete jsou naším vědeckým týmem dostatečné prozkoumány a optimalizovány pomocí předcházejících experimentů. Všichni zúčastnění chirurgové pracují v oboru gastroenterologie a mají dostatečné zkušenosti jak s miniprasaty z předcházejících experimentů tak z klinické praxe. Zvířata budou po vytvoření různých typů střevních anastomóz a následného endoskopického ošetření dostávat léky s protizánětlivým a analgetickým účinkem Vetalgin nebo Flunixin (i.m.). Při jakémkoliv zhoršení zdravotního stavu bude zvířatům podáván Fentanyl (i.m.) nebo budou bezodkladně utracena.