

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ upravené podle PR 2020/569**Název projektu pokusů**

Individualizace umělé plicní ventilace u porcinních biomodelů plicních dysfunkcí

Doba trvání projektu pokusů - v měsících

60

Klíčová slova - maximálně pět ¹⁾

Mechanická ventilace; ARDS; plicní kolaps; EIT; polohování

Účel projektu pokusů - zaškrtněte políčko; možno i více možností☒ základní výzkum☒ translační a aplikovaný výzkum☐ kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže)☐ legislativní účely jiné zkoušení účinnosti a tolerance☐ a běžná výroba zkoušení toxicity a jiné zkoušky bezpečnosti včetně farmakologie☐ běžná výroba☐ ochrana přírodního prostředí v zájmu zdraví a dobrých životních podmínek lidí nebo zvířat☐ zachování druhů☒ vyšší vzdělávání☒ odborná příprava za účelem získání, udržení nebo zlepšení odborných znalostí☐ trestní řízení a jiné soudní řízení☐ udržování populací ustálených geneticky upravených zvířat, která nebyla použita v jiných pokusech**Cíle projektu pokusů - např. řešení některých vědeckých neznámých nebo vědeckých či klinických potřeb**

Projekt je zaměřen na výzkum umělé plicní ventilace (UPV) včetně jejího použití u nejzávažnějších a život ohrožujících stavů jako ARDS. UPV je život zachraňující postup, ale v řadě případů může být provázen významnými nežádoucími účinky. Strategickým cílem projektu je nalézt postupy umožňující *signifikantně bezpečnější UPV*, která musí být šetrnější a výrazněji individualizovaná. Musí dovolovat časně, kontinuálně a v reálném čase reagovat na změny stavu pacienta a zohledňovat i jiné parametry než ventilačně-oxygenací, například oběhové. Pro tento účel budeme studovat význam kontinuální monitorace vlivu umělé ventilace na organismus, a to zejm. prostřednictvím elektrické imedanční tomografie, jícnové manometrie a monitorace hemodynamiky. Budeme testovat možnosti optimalizace UPV pomocí nastavování ventilačních parametrů a režimů a především pomocí individualizovaného cíleného polohování organismu. Dílčími cíli projektu jsou: i. Podrobnější *porozumění patofyziologii* klíčových stavů (typicky ARDS, plicní kolaps, oboje v podmínkách hemodynamické nedostatečnosti); ii. Vývoj *nových algoritmů* pro hodnocení a integraci dat z EIT a dalších monitorovacích systémů; iii. Návrh a *testování intervencí* směřujících k optimalizaci UPV; iv. Návrh *algoritmů léčebných postupů* s možností jejich automatizace.

Pravděpodobné potenciální přínosy projektu pokusů - jak by mohlo být dosaženo vědeckého pokroku nebo jaký přínos by z něj člověk, zvířata či životní prostředí mohli mít; v příslušných případech rozlišujte mezi krátkodobými (v době trvání projektu) a dlouhodobými přínosy (mohou se projevit až po skončení projektu)

Potenciálním strategickým cílem výzkumu je zvýšení bezpečnosti a efektivity umělé plicní ventilace, v důsledku pak nižší procento komplikací, zkrácení hospitalizace, zejm. na odděleních intenzivní péče, a lepší dlouhodobá prognóza pacientů. Některé výstupy bude možno klinicky aplikovat v krátkodobém horizontu (již během projektu), většinu po ukončení a předpokládáme i navazující projekty, typicky se zaměřením na plicní perfusi a regionální ventilačně-perfusní poměry.

Pozitivní výsledky by měly rozsáhlý dopad, jelikož umělá plicní ventilace je využívána u širokého spektra pacientů od relativně zdravých (plánované operace) po pacienty v nejtěžším stavu. Současně se jedná o pacienty všech věkových skupin i pacienty s dobrou prognózou

I přes pět desetiletí zkušeností s UPV je v praxi často stále velmi nesnadné nalézt správné, šetrné vedení umělé ventilace. Například i z důvodů absence nástrojů pro kontinuální monitorování distribuce ventilace, tedy nástrojů umožňujících časně, rychlé, individualizované nastavení léčby, což je typický požadavek moderní medicíny.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány (např. injekční aplikace, chirurgické zákroky) - uveďte počet těchto postupů a dobu jejich trvání

Indukce anestesií, celková anestesií, mechanická plicní ventilace v různých režimech, zavedení cévních vstupů a monitorovacích systémů (chirurgicky, perkutánně i neinvazivně), indukce modelu plicního poškození, polohování na lůžku, mimotělní podpory orgánových funkcí, odběry vzorků krve a plicní laváže, euthanasie, sekce, histopatologické vyšetření.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata (např. bolest, ztráta hmotnosti, nečinnost / snížená hybnost, stres, neobvyklé chování) a doba trvání těchto účinků					
Všechny výkony jsou prováděny v chirurgickém stadiu celkové anestezie					
Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu					
Druh zvířat ²⁾ - vyberte ze seznamu	Odhadovaný počet	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
		Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
Prase domácí (Sus scrofa domesticus)	66	66	0	0	0
Zvolte položku.					
Nakládání se zvířaty, která nebudou na konci pokusu usmrcena					
Odhadovaný počet zvířat k opětovnému použití					0
Odhadovaný počet zvířat, která budou navracena do přírodního stanoviště či systému chovu					0
Odhadovaný počet zvířat k umístění do zájmového chovu					0
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty – <i>uved'te</i>					
n/a					
Uplatňování 3R					
Nahrazení používání zvířat - <i>uved'te, jaké alternativy bez použití zvířat jsou v této oblasti dostupné a proč nemohou být použity pro účely tohoto projektu</i>					
Cílem projektu je porozumění velmi komplexní patofyziologii na úrovni celého organismu a jejího ovlivnění mechanickou plicní ventilací. Pro tuto úroveň poznání dosud neexistují bezpečné a spolehlivé alternativy. Alternativami by v budoucnu mohly být: i) velmi podrobný, systematický sběr klinických dat z velmi vysokých počtů pacientů, což v současnosti zatím není dostupné (průměrná rychlost sběru dat u ARDS je méně než 1 pacient za měsíc na centrum); ii) počítačové modelování. Dosud ale neexistují přiměřeně podrobné modely spolehlivě replikující patofyziologii celého organismu.					
Omezení používání zvířat - <i>vysvětlete, jaký počet zvířat byl pro tento projekt stanoven. Popište kroky, které byly podniknuty ke snížení počtu používaných zvířat, a zásady použité k vytvoření studie; případně popište postupy, které budou používány po celou dobu trvání projektu za účelem minimalizace počtu používaných zvířat a které odpovídají vědeckým cílům (mezi tyto postupy mohou patřit např. pilotní studie, počítačové modelování, sdílení tkání a opakované použití).</i>					
Počet zvířat velkem je 66. Je kalkulován podle plánované velikosti skupin (10 zvířat), počtu skupin (5 skupin). Celkový počet zahrnuje i zcela nezbytné experimenty pilotní (6 zvířat, vývoj metodiky) a rezervu pro případ nezdaru některých experimentů (celkem do 10 za celou studii). Vzhledem ke komplikovanosti protokolu a riziku řady intervencí nelze nezdar experimentů zcela vyloučit i vzdor rozsáhlým zkušenostem. Bude implementována řada opatření přispívajících k redukci: i) pečlivé plánování cílů a protokolu; ii) ověření měřicích systémů v předstihu in vitro, iii) pilotní zavedení metodiky s expertním multidisciplinárním týmem. Toto zdánlivé navyšování počtu pokusů v důsledku významně snižuje počet nezdařených experimentů. Jednak pečlivým nácvikem, a tedy standardnějším provedením experimentů, jednak včasným odhalením případných technických komplikací; iv) úprava protokolu podle pilotních výsledků; v) podrobný kontinuální záznam veškerých měřitelných dat z každého experimentu, a to po celou dobu a i nad rámec primárních cílů studie, i v době mimo vlastní měření (tedy během přípravy, baseline, zotavení apod.). Tyto záznamy jednak dovolují zpětně ověřit podmínky měření, poskytují odpovědi na dotazy recenzentů a především umožňují provádění řady post hoc analýz bez potřeby experimenty opakovat. To významně přispívá k maximální výtečnosti proběhlých studií.					
Setrné zacházení se zvířaty - <i>uved'te příklady konkrétních opatření (např. zvýšené pozorování, pooperační péče, tlumení bolesti, výcvik zvířat) přijatých v souvislosti s postupy k minimalizaci dopadů na dobré životní podmínky zvířat; popište mechanismy k přijímání vznikajících zmírňujících postupů v době trvání projektu</i>					
K refinement významně přispívají dlouhodobé zkušenosti pracoviště a řešitelského týmu. Experimentální část bude zahrnovat monitorování vnitřního prostředí včetně metabolického obratu a hloubky anestezie, které umožní okamžitou úpravu anestezie. Invazivní výkony budou prováděny ve stadiu chirurgické anestezie.					
Použité druhy zvířat - <i>vysvětlete výběr druhů a souvisejících životních stadií</i>					
Druh byl zvolen z důvodů podobnosti ventilačního aparátu a metabolismu a pro podobnou velikost s dospělým člověkem, což je důležité při používání humánních metod a přístrojů. Dále s ohledem na možnost velmi rychlé a spolehlivé translace výsledků do humánní medicíny. Prase domácí je zde obecně jeden z nejvhodnějších biomodelů, je používán renomovanými autory a prezentován v řadě odborných publikací.					

¹⁾ Včetně vědeckých pojmů, které se mohou skládat z více než pěti jednotlivých slov, a s výjimkou druhů zvířat a účelů uvedených jinde v dokumentu

²⁾ Druhy zvířat v souladu s kategoriemi statistického vykazování v příloze III prováděcího rozhodnutí Komise 2020/569 s doplňkovou možností „nespecifikovaného savce“ pro zachování anonymity ve výjimečných případech