

Oponentský posudok habilitačnej práce

Habilitačná práca PharmDr. Petra Křeneka, PhD. má rozsah 103 strán vrátane citačných zdrojov. Obsahuje 12 obrázkov, 7 tabuliek a 5 pôvodných vedeckých prác autora, ktoré boli publikované v zahraničných časopisoch. Práca sa tematicky venuje účinkom blokátorov vápnikových kanálov na kardiovaskulárny systém jednak u normotenzných potkanov, jednak na zvieracích modeloch hypertenzie a hypertrofie myokardu.

Úvod práce zahŕňa základnú charakteristiku vápnikových kanálov typu L a ich funkciu najmä v oblasti kardiovaskulárneho systému a tiež možnostiam ich farmakologického ovplyvnenia. Táto časť zároveň všeobecne špecifikuje možnosti liečebného využitia blokátorov vápnikových kanálov pri artériovej hypertenzii, ischemickej chorobe srdca, pri poruchách cerebrálneho prekrvenia a pri ďalších, menej častých indikáciách. Heslovite sú rozobrané aj kontraindikácie použitia tejto skupiny liekov, ich interakcie s preparátmi iných liekových skupín a nežiaduce účinky. Stručne sa rozoberajú aj možné pleiotropné vlastnosti blokátorov vápnikových kanálov, zvlášť schopnosť indukcie endotelovej syntézy NO a inhibície zápalových mediátorov.

Výsledková časť sa venuje piatim okruhom laboratórnych pozorovaní, ktoré boli publikované v rokoch 2001-2012. Uvedená výsledková časť pozostáva vo vložení uvedených publikácií in extenso. Ústrednou témou všetkých piatich publikácií je nielen analýza rozličných efektov komerčne používaných antagonistov vápnikových kanálov, ale aj charakteristika de novo syntetizovaných preparátov, ktoré vznikli na katedre Farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie Farmaceutickej fakulty UK. Tieto práce v súlade s požiadavkami vydavateľov a oponentov podávajú ucelený pohľad na jednotlivé odborné témy vrátane teoretického pozadia, popisu metodiky, štatistickej analýzy výsledkov a diskusnej časti. Práce boli podrobené recenznému konaniu v popredných svetových časopisoch, čo je samo o sebe zárukou ich vysokej odbornej úrovne.

Prínos uvedených prác možno zhrnúť v nasledujúcich bodoch.:

- a) V práci porovnávajúcej účinky amlodipínu a lacidipínu na remodelácie srdca a produkciu renínu u spontánne hypertenzívnych potkanov na slanej diéte sa zistilo, že obe látky redukujú nielen systolický tlak krvi, ale ich podávanie vedie aj k regresii hypertrofie ľavej komory, ktorá je výraznejšia pri lacidipíne. Okrem toho sa zistilo, že obe látky majú významné nefroprotektívne a antioxidačné účinky, pričom je opäť lacidipín efektívnejší.
- b) V práci sa poukazuje na protektívny vplyv lacidipínu na rozvoj endotelovej dysfunkcie u spontánne hypertenzívnych potkanov na diéte s vysokým obsahom soli. Tento vplyv je v práci dokumentovaný a štatisticky adekvátne vyhodnotený. Práca navyše evokuje viaceré hypotetické úvahy, ktoré môžu slúžiť ako námet pre ďalšiu vedeckú aktivitu v budúcnosti. Táto by mohla byť

zameraná najmä na kvantifikáciu renoprotektívnych účinkov danej skupiny liečiv, ale aj kvantifikáciu ich priamej interferencie so signálnymi dráhami angiotenzínu II v cievnej stene pri zamedzení endotelovej dysfunkcie súvisiacej s hypertenziou. V diskusnej časti práce sa zároveň poukazuje na možný priaznivý vplyv inhibície génovej expresie endotelínu 1 v súvislosti s liečbou.

- c) V tejto práci sa poukazuje na skutočnosť, že podávanie amlodipínu $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ potkanov typu Sprague–Dawley zvyšuje expresiu preproendotelínu 1, prekursora rastového faktora a endotelínu 1. Tieto účinky sa objavujú už po krátkom čase po začatí podávania amlodipínu a pretrvávajú minimálne 5 týždňov po ukončení podávania. Vysoká dávka amlodipínu zároveň zvýšila hmotnosť pravej komory, kým na hmotnosť ľavej komory mala efekt menej vyjadrený. Podobné nálezy boli zistené aj v iných prácach podobného zamerania. Autor vyslovuje predpoklad, že pozitívne účinky dihidropiridínov na hmotnosť myokardu negatívne vyvažuje účinok endotelínu 1 ako prorastového faktora. Na druhej strane hmotnosť aorty sa pri uvedenej liečbe znížila. Tieto dopady môžu byť dôsledkom súčasnej aktivácie renín-angiotenzínového a sympatikového nervového systému, čo je potrebné rozpracovať ďalšími štúdiami.
- d) Uvedená štúdia ukazuje, že už krátkodobé, t.j. týždňové podávanie blokátorov vápnikových antagonistov nifedipínu, diltiazemu a verapamilu spôsobuje reverznú remodeláciu veľkých ciev u spontánne hypertenzívnych potkanov. Tento efekt však pretrváva len krátku dobu po vysadení liečby, kedy dochádza k znovuuplatneniu sa patologickej remodelácie. V uvedenej práci je rozsiahla časť diskusie venovaná možným mechanizmom remodelácie a reveznej remodelácie veľkých ciev, ktorá nasvedčuje vysokej fundovanosti autora v tejto problematike.
- e) V poslednej uvedenej práci autor analyzuje selektívny inhibičný vplyv de novo pripravených dihipopyrimidínov Bigineliho typu na kontraktilitu hladkého svalstva ciev. Uvedené experimentálne zlúčeniny typu A, B, C a D inhibovali kontrakcie indukované chloridom draselným s vyššou selektivitou ako referenčná látka nifedipín. Výsledky porovnania všetkých 4 látok ukázali, že najúčinnnejšou zlúčeninou bol dihidropyrimidín typu D. Vazorelaxačná účinnosť zlúčeniny D je porovnateľná s účinnosťou nifedipínu, pričom jeho výhodou je navyše nižšia fotosenzitivita. V závere autori formulujú potrebu ďalšej elektrofyziologickej analýzy uvedeného preparátu.

Z pohľadu kardiológa a elektrofyziológa s dlhoročnými priamymi skúsenosťami s terapeutickými možnosťami blokátorov kalciových kanálov musím poznamenať, že práca poskytuje množstvo zaujímavých a dôležitých informácií a podnetov, ktoré nie sú súčasťou každodennej klinickej práce. Habilitačná práca v celom priereze poukazuje na rozsiahle vedomosti autora, jednak na poli mechanizmu pôsobenia

a farmakológie tejto skupiny liečiv, ale poukazuje aj na dokonalé zvládnutie všetkých zásad vedeckej metodológie a štatistického spracovania. Nakoľko práce vznikali v relatívne dlhom časovom období a s rozličnými tímami autorov, ich spoločným nedostatkom je nezodpovedanie mnohých evokovaných otázok a hypotéz. Zároveň však tieto môžu byť námetom pre ďalšiu vedeckú činnosť autora. Za relatívny nedostatok práce považujem miestami prílišnú stručnosť a tiež niekedy kolaterálnu faktografickosť, ktorá sťažuje pochopenie textu, avšak ktorá nijako neznižuje vedeckú hodnotu práce.. Habilitačná práca PharmDr. Petra Křeneka ,PhD. spĺňa všetky predpoklady pre úspešné ukončenie habilitačného konania.

V Košiciach 10.1.2017

Doc. MUDr. Branislav Stančák, CSc.

Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb

.