

Vec: Oponentský posudok na habilitačnú prácu Pharm.Dr Petra Křenka PhD:

„Komplexný účinok blokátorov L-typu vápnikových kanálov na kardiovaskulárny systém u normotenzných potkanov a experimentálnych modeloch hypertenzie a hypertrofie myokardu“

Téma habilitačnej práce je v stredobode kardiovaskulárneho experimentálneho výskumu, pričom v jednotlivých častiach naväzuje na tradičné témy Katedry farmakológie a toxikológie FAFUK. Ako dlho pracuje autor spisu v odbore ako nádejný vedec, učiteľ, sa možno dozvedieť z poďakovania na druhej stránke práce pri ďakovaní svojim učiteľom, osobnostiam ktoré sa podieľali na jeho raste od začiatku štúdia na fakulte. Je všeobecne známe že ústav produkuje publikácie na nadnárodnej úrovni, kam patria práce PharmDr Křenka. Tieto fakty dokladuje nielen aktuálnosť zvolenej témy ale aj perspektívu ďalšieho kvalifikačného postupu.

Po **formálnej stránke** habilitačná práca prezentuje výsledky 5 publikovaných prác s inšpirujúcim úvodom, vedecky fundovanou diskusiou a záverečné kritické zhrnutie základných výsledkov, ktoré korešpondujú s prezentovanými cieľmi

Úvodné slovo a forma diskusie dokladujú hlboké znalosti a schopnosť ich podať „čtivou“ formou na primeranom priestore. Je to zároveň dobrá správa pre ďalšiu cestu pedagóga-vedca na vysokej škole, FaFUK.

V prvej práci porovnáva účinok dvoch dihydropyridínových blokátorov vápnikových kanálov BVK na regresiu hypertrofickej zmeny v ľavej komore. Zisťuje sa dávkovo závislý efekt, ktorý je vyšší pri lacidipíne ako po amlodipíne, tento rozdiel sa pripisuje širším pleiotropným účinkom lacidipínu.

V druhej práci hodnotí možnosť lacidipínu endotelprotektívneho účinku pri endotelovej dysfunkcii štandardnou metódou, navyiac sa zamerá na expresiu proischemického vazokonstričného ET-1. Autor to optimisticky hodnotí ako možnosť nifedipínu znížiť následky poškodenia CNS po NCMP.

V tretej experimentálne orientovanej práci sa habilitant pokúsil o nové vysvetlenie čisto klinického „tvrdého endpointu“, hodnotenia účinnosti - zvýšenie vysokej mortality po krátko účinkujúcom nifedipíne. V experimente na potkanoch dokladuje zvýšenie expresie ET-1, čím následne prevládne dispozícia k vazokonstrikcii v kritických orgánoch s periódami hypertenzie a tým aj k zvýšenej morbidite a mortalite.

V nasledujúcej štvrtej práci sa zamerá na dokazovanie, že aj po krátkej aplikácii BVK vzniknú morfológické zmeny a pôsobia na trofiku veľkej cievy – štandardne používanej v experimentálnom dizajne. Zároveň sa pokúsil dokázať v tomto pokusnom usporiadaní dôsledky „syndrómu vynechania“ po BVK v čase. Zistili, že k zmenám na cievach dochádza v experimente podstatne rýchlejšie ako sa predpokladalo, po vysadení BVK sa zmeny strácajú rýchlo. V celkovom hodnotení jedine nifedipín zlepšil endotelové funkcie. Poslednému tvrdeniu v závere celkom nerozumiem ako sa to mohlo stať.

Metodická úroveň prác je vysoká, svedčí o širokom experimentálnom zábere. Časť výsledkov získal experimentmi na renomovanom „kalciovom“ pracovisku prof. T Godfrainda.

Celok vybraných prác poskytuje oponentovi obraz plnenia cieľov počnúc analýzou mechanizmov signalizácie sprostredkovanej iónmi Ca v kardiovaskulárnom systéme, hlavne v endoteli až po vstupnú farmakodynamickú analýzu nových molekúl potenciálnych liečiv syntetizovaných na alma mater. Je to dokladom širokého záujmu habilitanta. Témy a obsah publikácií takto usporiadanej habilitačnej práce sú svojim spôsobom teraz typické pre

experimentálnu farmakológiu. Dr Křenek prezentuje svoje výsledky a názory na niekoľkých úrovniach j farmakologického a molekulárne orientovaného výskumu. Pri všeobecnom zhodnotení habilitačného spisu nemám zásadné pripomienky k hodnote tejto habilitačnej práci.

Poznámka , nesúhlasím však s podnapisom 3.13 . Ide hodnotenie rizika (nie bezpečnosti) na podklade farmakoepidemiógie, presnejšie observačných štúdií, námietky kardiológov(Opie a spol) akceptovali hlavne tí, ktorí nepoznajú ich iniciačný význam pre vznik exploratívnej klinikej štúdie, veď jej platnosť má priamy dôkaz v praxi a to vo Farmakoterapeutických Odporúčaniach pre použitie nifedipínu retard....kritická poznámka o výsledkoch Psatyho a Fuerberga...

Doplňujúce otázky:

1. Bližšie mi prosím objasnite rozdiely v spôsobe ovplyvnenia endotelu prototypovými BVK
2. Aké metodické postupy považujete za vedecky validne pre deregistáciu lieku ?
3. Po zhodnotení farmakodynamických účinkov prezentovaných novosyntetizovaných látok boli spravené orientačné pokusy na toxicitu?

Záverom zdôrazňujem že:

PharmDr Peter Křenek PhD v habilitačnej práci preukázal schopnosť identifikovať a analyzovať vysoko aktuálne teoretické, ale aj farmakoterapeutické výzvy. Dokázal ich riešiť najmä na úrovni dlhoročnej spolupráce so spolupracovníkmi, v spoluprácach s diplomantmi a doktorandmi. Prispieva tým k výchove mladých vedcov. Vlastná práca a publikácie k téme dokladujú odbornosť a komunikatívnosť autora, schopnosť podieľať sa na vytváraní podmienok pre tímovú prácu. Splňa v plnom rozsahu požiadavky na habilitačnú prácu, ktorú navrhujem prijať v plnom rozsahu. Navrhujem aby PharmDr Peter Křenek, PhD v zmysle príslušného zákona o vedecko-pedagogických hodnostiach na základe predloženej habilitačnej práce dostal hodnosť docenta.

Prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc.