

Prof. MUDr. Sixtus Hynie, DrSc.
Predseda Oborové rady programu
Farmakologie a toxikologie
Albertov 4
Praha 2

Bratislava, 24. júna 2006

Vec: Oponentský posudok na dizertačnú prácu MUDr. Tomáša Doležala:
Interakce neopioidních analgetik s neuropsychofarmaky.

Preštudoval som dizertačnú prácu MUDr. Doležala a z minulosti poznám mnohé jeho publikácie, prednášky, čo mi môže pomôcť posúdiť ním spracovanú tematiku v komplexnosti. Problém analgetík je cieľom bádania a polemík od počiatku medicíny, nestráca na aktuálnosti dodnes. Naopak po sklamaní z koxibov, nadobúda na významu, najmä z dôvodu potreby bezpečnejších analgetík, pretože súčasne používané lieky v terapii syndrómu bolesti neplnia predstavy ideálneho lieku, presnejšie jedinej molekuly. Pretrváva kritický deficit inovatívnych liekov a účinnejších terapeutických postupov hlavne pri neuropatickej bolesti. Novšie teoretické poznatky o pôvode bolesti sú impulzom na hľadanie nových postupov, alebo žiadajú prehodnotenie postulovaných teórií. Jedným z nich je postoj ku kombináciám. Tým chcem zdôrazniť, že autor dizertácie rieši problém vysoko aktuálny. Zvolil si cestu školy prof. Kršiaka a moderným spôsobom rozvíja bádanie v zmysle nových poznatkov s cieľmi pripraviť najoptimálnejšiu kombináciu liečiv pre použitie v praxi.

Dizertačnú prácu usporiadal klasickým spôsobom. Spis má 74 strán textu, členeného na úvod, výsledkovú časť a diskusiu prezentuje v častiach. Táto časť je sú usporiadaná prehľadne a je dostatočným spôsobom doplnená štandardnými grafmi výsledkov, tabuľkami, zdôrazňujúcimi dôležitejšie fakty. Znalosť problematiky dokladuje kvalitným úvodom a kritickou diskusiou. Pre formovanie cieľov a kritické posudzovanie výsledkov autor vybral 120 odkazov z literatúry, ktoré tiež svedčia o cite pre selekciu citácií, ktorých je na danú tému analgetík viac než dostatok. Dodatkom práce sú tri publikácie in extenzo, ktoré znovu prezentujú výsledky dizertácie v renomovaných zahraničných časopisoch. Prešli tak najlepšou nezávislou recenziou, ich dôležitosť pre možné praktické využitie potvrdzuje udelenie patentu.

Metodicky je práca na úrovni doby, použili sa štandardné metódy dôkazu účinku analgetík, ich kombinácií s psychotropnými látkami výsledky, ktoré zhodnotil primeranými štatistickými metódami. Výber liečiv za cieľom pripraviť najúčinnejšiu a pritom bezpečnú kombináciu pri použití experimentálnych modelov, vychádza jednak z tradície dlhodobého výskumu, zároveň reflektuje najnovšie poznatky z algeziológie.

Autor v širokej palete experimentov na zvieratách potvrdil a zistil, že kombináciou s guaifenezínom v minulosti s paracetamolom, taktiež ibuprofén, predstaviteľ NSA neselektívnych inhibítorov COX-1, CO-2, podobne aj s vyššou afinitou ku COX-2 diklofenak a napokon nimesulid, preferenčný inhib. COX-2 boli v smere analgetického efektu silne potenciovane. Aditívny účinok až synergizmus v podobných kombináciách preukazuje aj klonidín. Alprazolam a ďalšia psychoaktívna látka memantín v experimente nespĺnili očakávania. Tieto zistenia vymedzujú priestor na pragmatické riešenie problému s

návrhom a hodnotením najvhodnejších kombinácií na klinické pokusy pre prípravu najvhodnejšej kombinácie ako potenciálneho lieku.

Dosiahnuté výsledky MUDr. Doležal kriticky zhodnotil a v závere zdôrazňuje, že guaifenezín výrazne zosilňuje analgetické účinky nesteroidových analgetík a ponúka návrh na nové kombinácie, ktoré v experimente boli analgeticky účinnejšie ako samostatne používané NSA aj za cenu zvyšovania dávok. Určitú perspektívu má tiež kombinácia s klonidínom. Pre odporúčanú kombináciu sa nezískali podporné výsledky kombinovaním NSA s memantínom ani s alprazolamom.

K práci nemám také poznámky koncepčného charakteru, ktoré by mali znížiť hodnotu a veľmi dobrú úroveň dizertačnej práce.

Niektoré vybrané poznámky:

1. Autor obvykle vysoko aktívny v diskusii na prednáškach a v iných prácach, prečo neuvádza odkazy v rámci diskusie o klonidíne str.55.

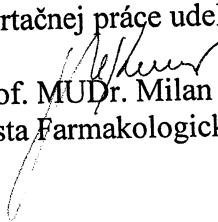
Podobne sa chová aj v iných statiach - diskusia, táto potom pôsobí nevýrazne napr. v porovnaní s úvodom. Je nakoniec dobré, že si oponent môže prečítať diskusiu v priložených separátoch, kde autor splnil moje očakávanie.

2. V práci som nepostrehol zhodnotenie kombinácií formou registrácie chovania v „aktívnej kleci“, ktorú uvádza v metódach. Tieto by mohli predikovať výskyt nežiaducich účinkov typu A.

Záverom zdôrazňujem že:

Dr. Doležal v dizertačnej práci preukázal schopnosť identifikovať a schopnosť riešiť všeobecne aktuálny problém. Originálne výsledky odpublikované v renomovaných časopisoch prinášajú nielen prínos v teoretickej oblasti, dosiahnutými poznatkami smeruje k ich využitiu v praktickej medicíne. Dizertácia a publikácie k téme tejto práce, množstvo ďalších iných prác spoločne dokladujú talent autora, vybrať, popísať a analyzovať problém z oblasti liekov a farmakoterapie. Splňa v plnom rozsahu požiadavky na doktorskú dizertačnú prácu.

Navrhujem MUDr. Tomášovi Doležalovi v zmysle príslušného zákona o vedecko-pedagogických hodnostiach na základe predloženej dizertačnej práce udeliť hodnosť PhD.


Prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.
Prednosta Farmakologického ústavu LFUK