



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole  
**KARDIOLOGICKÁ KLINIKA UK 2. LF a FN Motol**  
Přednosta Prof. MUDr. JOSEF VESELKA, CSc.  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
[Kardiologie@fnmotol.cz](mailto:Kardiologie@fnmotol.cz)  
Tel. 22443 4900-1, Fax 22443 4920



2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
oborová rada oboru: Fyziologie a patofyziologie člověka  
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06  
Praha, 7. 3. 2022

## Posudek školitele k disertační práci

Autor disertační práce: MUDr. Petr Kala

Název: *Úloha renální dysfunkce v patofyziologii progresu chronického srdečního selhání: preklinické studie na zvířecích modelech.*

Title: *The role of renal dysfunction in pathophysiology of congestive heart failure progression: preclinical animal studies.*

Školitel: prof. MUDr. Josef Veselka, CSc.

Předložená disertační práce je zaměřena na úlohu ledvin v patofyziologii progresu chronického srdečního selhání. Jedná se o vysoce aktuální téma, neboť přes všechny pokroky představuje srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí závažný medicínský problém a pacienti mají velmi nepříznivou prognózu s ohledem na dlouhodobé přežívání a to zejména za situace pokud je rozvoj srdečního selhání doprovázen rozvojem renální dysfunkce. U pacientů, kteří mají kombinované srdeční selhání s renální dysfunkcí, jsou stávající léčebné (tj. farmakologické) postupy minimálně účinné a proto je potřeba hledat nové terapeutické přístupy pro léčbu těchto pacientů. Avšak základním předpokladem pro rozvoj nových terapeutických postupů je pochopení patofyziologie srdečního selhání a význam rozvoje renální dysfunkce u těchto jedinců na progresi srdečního selhání. A právě toto téma bylo hlavní náplní předložené disertační práce. Práce je podložena třemi prvoautorskými publikacemi MUDr. Petra Kaly v mezinárodních impaktovaných časopisech, přičemž uchazeč je rovněž hlavním autorem jedné další studie a spoluautorem další studie publikovaných v kvalitních mezinárodních časopisech, které souvisí s tématem disertační práce (jsou to studie zaměřené na patofyziologii chemoterapií-indukovaného srdečního selhání, opět ve vztahu k roli ledvin u této formy srdečního selhání).

Z mého pohledu dospěl uchazeč v rámci svojí disertační práce k těmto zjištěním: Prvním zásadním zjištěním jeho disertační práce je skutečnost, že *farmakologická léčba, která zvyšuje koncentrace epoxyeikosatrienových kyselin pomocí inhibice solubilní epoxid hydrolázy u jedinců, kteří mají již farmakologicky navozenou blokádu renin-angiotenzin-aldosteronového systému, se nezdá být příznivým, novým farmakologickým přístupem pro léčbu chronického srdečního selhání u samic, ale vykazuje velmi příznivé účinky u samic a tudíž zde by to mohl být nový terapeutický přístup pro léčbu chronického srdečního selhání u tohoto pohlaví.*

Druhým zásadním zjištěním jeho disertační práce je skutečnost, že *léčba pomocí orálně účinného analogu 14,15-epoxyeikosatrienové kyseliny zlepšuje průběh chronického srdečního selhání, avšak nepotvrdila se hypotéza, že kombinovaná léčba pomocí analogu 14,15-epoxyeikosatrienové kyseliny a inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu by mohla vykazovat aditivní protektivní účinky na průběh chronického srdečního selhání.*

Souhrnně lze říci, že výsledky dosavadních studií ukazují, že farmakologické zásahy do metabolické cesty cytochromu P-450 a to specificky do epoxygenázové metabolické větve, jejíž aktivitou z arachidonové kyseliny vznikají epoxyeikosatrienové kyseliny se jeví být jako nadějný farmakologický přístup pro léčbu chronického srdečního selhání u jedinců, kteří rovněž rozvíjejí renální dysfunkci a byli původně hypertenzní. Oba přístupy, tj. buď zvyšování tkáňových koncentrací epoxyeikosatrienových kyselin, skrze farmakologickou blokádu solubilní epoxid hydrolázy, anebo použití metabolicky účinných analogů epoxyeikosatrienových kyselin se jeví být jako nadějný přístup a měly by být brány do úvahy v případě rozvoje nových farmakologických přístupů pro léčbu chronického srdečního selhání, pokud je kombinováno s rozvojem renální dysfunkce.

Disertační práce je z mého pohledu pečlivě připravena a po formální i obsahové stránce odpovídá požadavkům na obhajobu PhD disertační práce.

**Závěr:**

**Dovolím si konstatovat, že podle mého názoru MUDr. Petr Kala realizoval vysoce kvalitní výzkumné práce, které mají charakter translačního výzkumu s velkým teoretickým, ale rovněž klinickým významem. Dle mého názoru MUDr. Petr Kala napsal velmi kvalitní a přínosnou disertační práci, která splňuje všechny předepsané nároky a autor má předpoklady k samostatné vědecké práci.**

**V případě úspěšné obhajoby doporučuji uchazeči udělit titul PhD v oboru *Fyziologie a patofyziologie člověka*.**

prof. MUDr. Josef Veselka, CSc.  
přednosta Kardiologické kliniky 2. LF UK a FN v Motole  
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06