



UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE
doc. MUDr. Ján Staško, PhD., Klinika hematológie a transfúziológie
(KHaT) JLF UK a UNM, Martin, e-mail: stasko@jfmed.uniba.sk



Charakteristika najdôležitejších vedeckých ohlasov

ABC02 **Staško, Ján** [UKOLJ308] (50%) - Chudý, Peter (20%) - Chudá, Daniela (10%) - Galajda, Peter [UKOLJ220] (10%) - Mokáň, Marián [UKOLJ220] (5%) - Kubisz, Peter [UKOLJ308] (5%): Type 2 diabetes and fibrinolysis

Literatúra: s. 82-90

In: Zimering, Mark (editor) : Recent advances in the pathogenesis, prevention and management of type 2 diabetes and its complications. - Rijeka : InTech, 2011. - S. 67-90 [2AH]. - ISBN 978-953-307-597-6

URL: <http://www.intechopen.com/books/show/title/recent-advances-in-the-pathogenesis-prevention-and-management-of-type-2-diabetes-and-its-complications>

Kapitola vo vedeckej zahraničnej monografii zhrňa súčasný stav poznatkov o fibrinolýze (plazminogénovom systéme), ktorá je vo výskume pomerne zanedbávanou časťou hemostázy u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2). Autori podávajú nielen prehľad doterajších literárnych štúdií o fibrinolýze u pacientov s DM2, ale sumarizujú aj výsledky interdisciplinárnej spolupráce medzi vedeckými tímami JLF UK a UNM (1. interná klinika a Klinika hematológie a transfúziológie) v tejto oblasti výskumu. Pozoruhodné sú najmä poznatky o skúmaných molekulových markeroch hemostázy, predovšetkým o inhibítore tkanivového aktivátora plazminogénu (PAI-1), ktorého multikompartmentový model poukazuje na zložitú reguláciu fibrinolýzy pri DM2 s účasťou nielen cievnej a metabolickej, ale aj viscerálnej komponenty. Osobitný dôraz je kladený na vplyv jednotlivých perorálnych antidiabetík (PAD) na fibrinolýzu a jej zložky (plazmín, alfa2-antiplazmín, t-PA, PAI-1, TAFI a iné). To v konečnom dôsledku môže mať význam nielen pre rozvoj poznania, ale aj pre klinickú prax, najmä vo vzťahu k zníženiu rizika a prevencii neskorých kardiovaskulárnych komplikácií u pacientov s DM2.

Výsledky vyšetrení molekulových markerov hemostázy podporujú hypotézu o tom, že diabetes mellitus 2. typu je v našej populácii najčastejším získaným trombofílnym stavom, pričom znížená fibrinolýza má v tomto procese dôležitú úlohu. Keďže ide o open access monografiu (a t.r. vyšla aj v čínskom preklade), je predpoklad, že v práci uvedené zistenia sa v blízkej dobe úmerne prejavajú aj vo vedeckých ohlasoch (podobne ako pri práci „Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus“ – vid'. nižšie – ADC03).

ADC03 Kubisz, Peter [UKOLJ308] (50%) - Chudý, Peter (20%) - **Staško, Ján** [UKOLJ308] (10%) - Galajda, Peter [UKOLJ220] (5%) - Hollý, Pavol (5%) - Vyšehradský, Róbert [UKOLJ229] (5%) - Mokáň, Marián [UKOLJ220] (5%): Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus

In: Acta Diabetologica. - Roč. 47, č. 2 (2010), s. 119-124

Indikátor časopisu:

IF (JCR) 2010=3,175 [2012-4,631]

Ohlasy (10)

Štúdia skúmala význam stanovenia sérových koncentrácií cievneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor – VEGF) ako prediktora vzniku cievnych komplikácií u 42 mikroalbuminurických (MAU) a 42 normoalbuminurických (NAU) pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2) v porovnaní so skupinou 42 zdravých darcov krvi. Ide celosvetovo zatiaľ o jednu z najkomplexnejších klinických štúdií skúmajúcich vzťah sérových koncentrácií VEGF, plazmatických koncentrácií von Willebrandovho faktora (vWF), solubilného trombomodulínu (sTM), trombínom aktivovateľného inhibítora fibrinolýzy (TAFI), tkanivového aktivátora fibrinolýzy (t-PA) a inhibítora t-PA (PAI-1) u pacientov s DM2. Práca dokázala významné zvýšenie sérových koncentrácií VEGF už v skupine NAU pacientov s DM2 v porovnaní s kontrolnou skupinou. Závety štúdie svedčia pre vysokú citlivosť sérového VEGF ako prediktora rozvoja cievnych komplikácií u pacientov s DM2.

ADC09 Kubisz, Peter [UKOLJ308] (50%) - **Staško, Ján** [UKOLJ308] (30%) - Hollý, Pavol (20%): Sticky platelet syndrome

In: Seminars in Thrombosis and Hemostasis. - Roč. 39, č. 6 (2013), s. 674-683

Indikátor časopisu:

IF (JCR) 2013=3,693

Ohlasy (3)

ADC15 **Staško, Ján** [UKOLJ308] (40%) - Lisá, Lenka [UKOLJ308] (20%) - Mýtnik, Miroslav (20%) - Kubisz, Peter [UKOLJ308] (20%): Are the platelets activated in sticky platelet syndrome?

In: Thrombosis Research. - Roč. 128, č. 1 (2011), s. 96-97

Indikátor časopisu:

IF (JCR) 2011=2,440

Ohlasy (1)

ADC21 Kubisz, Peter [KAUT] 50% - Ruiz-Arguelles, Guillermo J.5% - **Staško, Ján** 30% - Hollý, Pavol 14% - Ruiz-Delgado, Guillermo J. 1% : Sticky Platelet Syndrome: History and Future Perspectives

In: Seminars in Thrombosis and Hemostasis. - Roč. 40, č. 5 (2014), s. 526-534

Indikátor časopisu:

IF (JCR) 2013=3,693

Ohlasy (1)

V prácach ADC09 a ADC21 ide o priekopnícky prehľad doterajších poznatkov a výsledkov výskumu týkajúci sa stále nie celkom objasnenej a diskutovanej témy syndrómu lepiivých doštičiek (sticky platelet syndrome – SPS). Základom diagnózy SPS je agregometrickým vyšetrením dokázaná vrodená hyperagregabilita krvných doštičiek po adrenálne a/alebo adenosíndifosfáte (ADP). Z výsledkov nami realizovanej klinickej štúdie zameranej na SPS vyplýva, že SPS je častým vrodeným trombofilným stavom, ba dokonca vôbec najčastejším u pacientov s inak neobjasnenou tepnovou trombózou. Z 1348 jedincov po prekonaní tepnovej alebo žilovej trombózy alebo žien s opakovanou stratou plodu, ktorí boli odoslaní na vyšetrenie agregácie trombocytov do Národného centra hemostázy a trombózy

(NCHT) v Martine pre podozrenie na SPS, sa SPS dokázal u 268 pacientov. To predstavuje 20 % vyšetrených a korešponduje s dostupnými údajmi z literatúry (Mammen, Bick). Všetci pacienti aj asymptomatickí nositelia SPS (pokrvní príbuzní pacientov s SPS, u ktorých bol dokázaný SPS), boli nastavení na protidoštičkovú liečbu kyselinou acetylsalicylovou (ASA) v dennej dávke 100 mg. Overením účinnosti tejto liečby opakovanou agregometriou bolo zistené, že ASA v dávke 100 mg denne je dostatočne účinnou, dobre tolerovanou liečbou u viac ako 90% pacientov s SPS. Len menej ako 10% pacientov vyžadovalo inú protidoštičkovú liečbu (inhibítory ADP-receptora, blokátory glykoproteínu IIb/IIIa) alebo kombináciu protidoštičkovej a antikoagulačnej liečby z dôvodu kombinovanej vrodenej trombofilie alebo pridružených získaných trombofílných rizík. U pacientov so správne nastavenou protidoštičkovou liečbou sa nezaznamenala recidíva trombotickej príhody. Symptomatickí pacienti s SPS najčastejšie prekonali tepnovú trombózu (infarkt myokardu, náhlu cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak, trombózu periférnej artérie, trombózu tepny sietnice a iné; 66 % prípadov), približne tretina pacientov žilovú trombózu (34 %). Opakovaná strata plodu bola prítomná v anamnéze 13 % pacientok. Podtyp SPS II (hyperagregabilita po adrenalíne) bol potvrdený v 69 % prípadov, približne tretina pacientov mala dokázaný typ I (hyperagregabilita po adrenalíne aj ADP) (30 %), typ III (hyperagregabilita po ADP) bol v našom súbore raritný (1 %).

Vo vzťahu SPS a hyperreaktivity trombocytov boli v práci „Are the platelets activated in sticky platelet syndrome?“ merané pomocou prietokovej cytometrie expresie glykoproteínových (GP) receptorov CD62P, CD63 a CD51 v skupine pacientov s SPS a v skupine kontrol. Autori na základe porovnania expresie GP receptorov konštatujú, že doštičky pacientov s SPS sú pravdepodobne v cirkulácii aktivované aj za bazálnych podmienok mimo epizódy trombózy, pretože najmä expresia CD62P (P-selektínu) bola u pacientov s SPS (mimo epizódy trombózy) významne vyššia ($p < 0.001$) než u kontrolných jedincov.

V rámci identifikovania predpokladanej genetickej príčiny sme sa (ADC09 a ADC21) zamerali na vyhľadanie niekoľkých polymorfizmov doštičkových glykoproteínových receptov u symptomatických pacientov s SPS aj asymptomatických nositeľov syndrómu. Pri štúdií polymorfizmov doštičkových GP polymorfizmov GP Ia a GP IIIa neboli zistené významné rozdiely u pacientov s SPS oproti zdravým kontrolám. Pri vyšetrení GP VI však boli niektoré haplotypy GP VI asociované s typmi SPS (rs12620286, TTGTGA s SPS typu I a rs1671153, rs1654419, CGATAG s SPS typu II). Boli zistené signifikantné rozdiely vo výskyte niektorých SNP GP VI a haplotypov u pacientov s SPS s rôznou klinickou manifestáciou (napr. rs1654419, rs1613662, CTGAG, CGATAG u pacientok s opakovanými abortmi a hlbokou žilovou trombózou (HVT) / pľúcnou embóliou (PE)); nezistil sa však genetický defekt GPVI alebo iného GP spoločný pre všetkých pacientov s SPS. Je pravdepodobné, že v prípade SPS by mohlo ísť o vrodenu trombofiliu na multigenetickom podklade.

ADC10 Kubisz, Peter [UKOLJ308] (50%) - Plameňová, Ivana (20%) - Holly, Pavol (20%) - **Staško, Ján** [UKOLJ308] (10%): Successful immune tolerance induction with high-dose coagulation factor VIII and intravenous immunoglobulins in a patient with congenital hemophilia and high titer inhibitor of coagulation factor VIII despite unfavorable prognosis for the therapy = The successful immune tolerance induction with high-dose coagulation factor VIII and intravenous immunoglobulins in a patient with congenital hemophilia and high titre inhibitor of coagulation factor VIII: a case report

In: Medical Science Monitor. - Roč. 15, č. 6 (2009), s. 105-111

URL: <http://www.medscimonit.com/fulltxt.php?ICID=869683>

Indikátor časopisu:

IF (JCR) 2009=1,543

Ohlasy (7)

Práca celosvetovo priekopnícky dokumentuje na kazuistike významnú úlohu zaradenia i.v. imunoglobulínov (IVIg) do úspešnej imunotolerančnej liečby (immunotolerance induction - ITI) = eradikácie vysokého titra inhibítora u detského pacienta s hemofiliou A napriek veľmi nepriaznivej prognóze tejto liečby. Súčasne sa v tejto ITI zdôrazňuje význam použitia koncentráту plazmatického koagulačného faktora VIII, bohatého na von Willebrandov faktor (vWF). Tento záver je v súlade s tým, že obsah vWF v koncentráte FVIII je podľa najnovších poznatkov dôležitý pre eradikáciu inhibítora FVIII. O význame tejto práce pre klinickú prax svedčí nielen evidentné zvýšenie citovanosti v rokoch 2013-2014, ale aj záujem najväčšej zdravotnej poisťovne v SR – VŠZP, ktorá centrálnne zabezpečuje nákup a liečbu i.v. koagulačnými faktormi v SR, a ktorá aj na základe tejto kazuistiky a ďalších 2 publikovaných kazuistík úspešnej ITI oficiálne menovala od 1.1.2014 prvého autora práce prof.Kubisza za konzultanta VŠZP pre ITT v rámci SR.

ADC16 **Staško, Ján** [UKOLJ308] - Drouet, Ludovic - Soria, Claudine - Mazoyer, Elisabeth - Caen, Jacques - Kubisz, Peter [UKOLJ308]: Erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor increase plasminogen activator inhibitor- 1 release in HUVEC culture
In: Thrombosis Research. - Roč. 105, č. 2 (2002), s. 161-164

Indikátor časopisu:

IF (JCR) 2002=1,494

Ohlasy (15)

Práca je výsledkom experimentálneho výskumu realizovaného v imuno hematologickom laboratóriu na renomovanom zahraničnom pracovisku v Paríži. Autor na základe vlastných výsledkov experimentov v kultúre endotelových buniek pupočníkovej žily (human umbilical vein endothelial cells – HUVEC) ukazuje, že rekombinantné hematopoetické rastové faktory – erythropoetín (EPO) a granulocytovú kolóniu stimulujúci faktor (G-CSF) vykazujú *in vitro* proliferáciu stimulujúce a protrombotické účinky (zvýšené uvoľnenie PAI-1 z endotelu) na endotelové bunky. V danej etape výskumu išlo u EPO o potvrdenie predtým publikovaných výsledkov japonských autorov, a u G-CSF sa jednalo o nový, v tej dobe experimentálne nepreverený výsledok. Táto práca je jednou z priekopníckych prác skúmajúcich možnosť experimentálneho dôkazu protrombotického účinku rekombinantného ľudského erythropoetínu (rHuEPO), pozorovaného najmä v oblasti trombotizovaných A-V fistúl u niektorých hemodialyzovaných pacientov liečených rHuEPO.

ADE06 Kubisz, Peter [UKOLJ308] - **Staško, Ján** [UKOLJ308]: Recombinant activated factor VII in patients at high risk of bleeding

In: Hematology. - Roč. 9, č. 5/6 (2004), s. 317-332

URL:

<http://taylorandfrancis.metapress.com/app/home/contribution.asp?wasp=c6b3700a728b492294a9b8d0a5d3c6f3&referrer=parent&backto=issue,1,17;journal,3,19;searchpublicationsresults,1,2;homemain,1,1;>

Ohlasy (23)

Práca patrí k prvej vlne publikácií referujúcich o možnosti využitia rekombinantného aktivovaného koagulačného faktora VII (rFVIIa) v tzv. „off label“ indikácii pri život ohrozujúcom krvácaní. Autori v publikácii uvádzajú 10 kazuistík pacientov manažovaných na

pracovisku autorov v rozličných klinických situáciách – dieťa s hemofíliou A s inhibítorom proti FVIII a spontánnym hemothoraxom, ktorý bol zvládnutý konzervatívne bez potreby chirurgického výkonu len pomocou rFVIIa, pacienta s akútnou nekrotizujúcou pankreatitídou a hemoperitoneom, u ktorého by nebolo možné chirurgické riešenie bez podania rFVIIa a ďalšie kazuistiky, ktoré dokumentujú postavenie rFVIIa ako univerzálneho hemostatického činiteľa. FVII ako jediný z koagulačných faktorov cirkuluje v krvnom obehú v malom množstve (1%) aj v aktívnej forme ako FVIIa, a má preto mimoriadne významné poslanie pri začatí procesu krvného zrážania. Dôkazy o účinnosti podania rFVIIa v „off label“ indikácii v našich podmienkach, zverejnené v tejto publikácii, boli tiež jedným z argumentov pri jednaní zástupcov odborných lekárskeých spoločností SR so VŠZP o možnosti úhrady mimoriadne finančne náročného lieku (rFVIIa) v indikácii život ohrozujúceho krvácania po vyčerpaní všetkých konzervatívnych možností na zastavenie krvácania.

V Martine 17.11.2014

doc. MUDr. Ján Staško, PhD.