

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-16-0020****Špecifické laboratórne monitorovanie reaktivity trombocytov u pacientov s akútnym infarktom myokardu liečených novými antagonistami P2Y12 receptora**Zodpovedný riešiteľ **prof. MUDr. Ján Staško, PhD.**Príjemca **Univerzita Komenského v Bratislave - Jesseniova lekárska fakulta, Martin**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Klinika hematológie a transfúziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

nebola zahraničná spolupráca

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

nie sú

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

- AAB1 Samoš M., Bolek T., Staško J., Škorňová I., Kovář F., Galajda P., Mokáň M. „Laboratórne monitorovanie, diabetes mellitus a ďalšie faktory ovplyvňujúce účinok antitrombotickej liečby.“ Martin : Jozef Chajmík Quick Print , 2019; 1.vydanie, 144 s. [print], ISBN 978-80-972594-4-0 (APVV 16-0020 podiel: 1,0). Rozsah monografie: 7 AH.
- ACB1 Bolek T, Samoš M, Staško J, Mokáň M. Antitrombotická liečba v kardiológii akútny koronárny syndróm, fibrilácia predsiení, venózna tromboembolická choroba a diabetes mellitus : vysokoškolská učebnica. Turany: P+M, 2020, 1.vyd., 212 s. (10 AH), ISBN 978-80-89694-73-0. Podiel APVV 16-0020: 0,50.
- ACB2 Škorňová I, Slavík L, Staško J, Kubisz P, Krčová V, Bártová L, Bradáčová P, Macichová M, Ulehlová J, Vážanová A, Holly P, Přeček J, Procházková J, Stančiaková L, Chasáková K. Hemostáza laboratórne metódy, ich využitie a interpretácia vo vybraných klinických situáciách (vysokoškolská učebnica). Turany: P+M, 2020, 1.vyd., 287 s. (14 AH), ISBN 978-80-89694-78-5. Podiel APVV 16-0020: 1,00.
- ADC1 Škorňová I., Samoš M., Bolek T., Stančiaková L., Vadelová L., Galajda P., Staško J., Kubisz P., Mokáň M. Does atorvastatin therapy change the anti-Xa activity in xabans - treated patients with atrial fibrillation? Pharmacology Research & perspectives 2021; 9 (3): 1-6, art. no. e00730 [online]. IF JCR 2019: 2,052 (podiel APVV 16-0020 : 0,5)
- ADC2 Samoš M., Škorňová I., Bolek T., Stančiaková L., Korpálová B., Galajda P., Staško J., Kubisz P., Mokáň M. Viscoelastic Hemostatic Assays and Platelet Function Testing in Patients with Atherosclerotic Vascular Diseases. Diagnostics 2021; 11 (1): 1-16 [online]. IF

JCR 2019: 3,110 (podiel APVV 16-0020: 0,33).
ADC3 Korpálová B., Samoš M., Bolek T., Kühnelová L., Škorňová I., Kubisz P., Staško J., Mokáň M. ROTEM Testing for Direct Oral Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2021 Oct; 47(7): 815-823. doi: 10.1055/s-0041-1726372. IF JCR 2019-2020: 2,892 (podiel APVV 16-0020 : 0,5).

ADC4 Bolek T, Samoš M, Stančíaková L, Škorňová I, Grilusová K, Galajda P, Staško J, Kubisz P, Mokáň M. The impact of atorvastatin on dabigatran plasma levels in patients with atrial fibrillation. *Blood Coag Fibrinolysis* 2021; 32(1): 69-71.
DOI:10.1097/MBC.0000000000000979. IF JCR 2019: 1,203, podiel APVV 16-0020: 0,50.

ADC5 Stančíaková L., Dobrotová M., Hollý P., Žolková J., Vadelová L., Škorňová I., Ivanková J., Bolek T., Samoš M., Grendár M, Danko J., Kubisz P., Staško J. How Can Rotational Thrombo-elastometry as a Point-of-Care Method Be Useful for the Management of Secondary Thromboprophylaxis in High-Risk Pregnant Patients? *Diagnostics* 2021; 11 (5): 1-21, art. no. 828 [online]. IF JCR 2019: 3,110 (podiel APVV 16-0020 : 0,33).

ADC6 Korpálová B, Samoš M, Škorňová I, Bolek T, Žolková J, Vadelová L, Kubisz P, Galajda P, Staško J, Mokáň M. Assessing the hemostasis with thromboelastometry in direct oral anticoagulants-treated patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2020 July; 191: 38-41. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.038. IF JCR 2019: 2,869, podiel APVV 16-0020: 0,50.

ADC7 Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Stančíaková L, Urban L, Staško J, Galajda P, Kubisz P, Mokáň M. Anti-Xa activity in elderly xabans-treated patients with atrial fibrillation. *Am J Therapeutics* 2020; 27(5): e507-e509. IF JCR 2019: 1,955, podiel APVV 16-0020: 1,00.

ADC8 Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Benko J, Stančíaková L, Grilusová K, Galajda P, Staško J, Kubisz P, Mokáň M. Anti-Xa activity-guided edoxaban therapy for cancer - associated venous thromboembolism? *Am J Therapeutics* 2020 Jun; doi: 10.1097/MJT.0000000000001202. Online ahead of print – v tlači. IF JCR 2019: 1,955, podiel APVV 16-0020: 0,50.

ADC9 Schnierer M, Samoš M, Škorňová I, Bolek T, Nosáková L, Bánovčín P, Galajda P, Staško J, Kubisz P, Hyrdel R, Mokáň M. The effect of proton pump inhibitor withdrawal on dabigatran etexilate plasma levels in patients with atrial fibrillation: A washout study. *J Cardiovasc Pharmacology* 2020; 75(4): 333-335. IF - JCR 2018: 2.371, podiel APVV 16-0020: 0,50.

ADC10 Petráš M, Kalenská D, Samoš M, Bolek T, Šarlinová M, Račay P, Halašová E, Štrbák O, Staško J, Mušák L, Škorvanová M, Baranovičová E. NMR plasma metabolomics study of patients overcoming acute myocardial infarction: in the first 12 h after onset of chest pain with statistical discrimination towards metabolomic biomarkers. *Physiol Res* 2020; 69(5): 823-834. IF JCR 2019: 1,655, podiel APVV 16-0020: 0,17.

ADC11 Bolek T, Samoš M, Škorňová I, Stančíaková L, Staško J, Korpálová B, Galajda P, Kubisz P, Mokáň M. „Does proton pump inhibition change the on-treatment anti-Xa activity in xabans-treated patients with atrial fibrillation? A pilot study.“ *J Thromb Thrombolysis* 2019; 47 (1): 140-145, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30288664> , (podiel APVV projektu: 0,5), IF JCR 2018: 2,941.

ADC12 Bolek T, Samoš M, Škorňová I, Stančíaková L, Korpálová B, Galajda P, Staško J, Kubisz P, Mokáň M. „How to proceed with long-term anticoagulation in patient after total gastrectomy and atrial fibrillation?“ *Eur J Clin Pharmacology* 2019; 75 (2): 285-286, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-018-2571-9> , (podiel APVV projektu: 0,5), IF JCR 2018: 2,774.

ADC13 Bolek T, Samoš M, Škorňová I, Schnierer M, Lipták P, Bánovčín P, Urban L, Staško J, Kubisz P, Galajda P, Mokáň M. „Dabigatran levels in omeprazole versus pantoprazole-treated patients with atrial fibrillation: is there a difference? *Eur J Clin Pharmacology* 2019; 75(6): 875-877, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30747244> , (podiel APVV projektu: 1,0), IF JCR 2018: 2,774.

ADC14 Bolek T, Samoš M, Škorňová I, Galajda P, Staško J, Kubisz P, Mokáň M. „Proton Pump Inhibitors and Dabigatran Therapy: Impact on Gastric Bleeding and Dabigatran Plasma Levels.“ *Semin Thromb Haemost* 2019; 45 (8): 846-850, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31537027> , (podiel APVV projektu: 1,0), IF JCR 2018/19: 3,401.

ADC15 - Mikler J, Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Stančíaková L, Staško J, Mokáň M. „Direct Oral Anticoagulants: Novel Approach for the Treatment of Thrombosis in Pediatric Patients?“ *Pediatric Cardiology* 2019; 40: 1431-1438,

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31327027> , (podiel APVV projektu: 0,5), IF JCR 2017/18: 1,54.

ADC16 Prídavková D, Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Žolková J, Kubisz P, Staško J, Mokáň M. „Type 2 Diabetes, Atrial Fibrillation, and Direct Oral Anticoagulation.“ J Diabetes Research 2019, article ID 5158308, 12 pp, <https://doi.org/10.1155/2019/5158308> , (podiel APVV projektu: 1,0), IF JCR 2018/19: 3,040.

ADC17 Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Benko J, Staško J, Kubisz P, Galajda P, Mokáň M. „Apixaban: a novel agent to treat heparin induced thrombocytopenia and to prevent embolism in patient with atrial fibrillation after multiple valve replacement?“ J Thromb Thrombolysis 2019; 48 (4): 619-622, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31264059> , (podiel APVV projektu: 1,0), IF JCR 2018: 2,941.

ADC18 Bolek T, Samoš M, Škorňová I, Stančiaková L, Staško J, Galajda P, Kubisz P, Mokáň M. Dabigatran Levels in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: First Post-Marketing Experiences. Drugs & Aging 2018; 35: 539-544. (IF - JCR: 2017 - 2.381).

ADC19 Bolek T, Samoš M, Škorňová I, Kovář F, Galajda P, Staško J, Kubisz P, Mokáň M. Proton Pump Inhibition in Patients Treated with Novel Antithrombotic Drugs: Should We Worry about Thrombosis? J Cardiovasc Pharmacol 2018; 72: 71-76. (IF - JCR: 2017: 2.227).

ADC20 Korpálová B, Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Kovář F, Kubisz P, Staško J, Mokáň M. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases. Clin Appl Thromb/Hemost 2018; 24(8): 1199-1207. (IF - JCR: 2017 - 1.852).

ADC21 Samoš M, Bolek T, Stančiaková L, Škorňová I, Bánovčin P jr., Kovář F, Staško J, Galajda P, Kubisz P, Mokáň M. Anti-Xa activity in oral factor Xa inhibitor-treated patients with atrial fibrillation and a higher risk of bleeding: a pilot study. Blood Coag Fibrinol 2018, 29:369–373. (IF - JCR: 2017 - 1.119).

ADE1 Škorňová I, Šinkora J, Kubisz P, Agricolová L, Stančiaková L, Sokol J, Dobrota D, Staško J. Comparative analysis of platelet glycoprotein expression in whole blood and platelet-rich plasma. Australian Journal of Medical Science 2020; 41(4): 131-138. ISSN (print) 10381643. Podiel APVV 16-0020: 0,33.

ADF1 Škorňová I., Staško J., Šinkora J., Kubisz P., Agricolová L., Brunclíková M. Porovnanie analýzy doštičkových glykoproteínov v celej krvi a v plazme bohatej na doštičky = Comparison of platelet glycoprotein analysis in the whole blood and plasma rich in platelets. NewsLab. 2021; 12 (1): 5-7. - ISSN (print) 1338-9661 (podiel APVV 16-0020 : 0,2).

ADF2 Škorňová I, Vážanová A, Lauko V, Staško J, Hollý P, Samoš M, Bolek T, Schnierer M, Kubisz P. HIT - funkčný test stanovenia heparínom indukovanej trombocytopenie. Vaskulárna medicína 2020;12(1): 42-44. ISSN (print) 1338-0206 ISSN (online) 1339-4266. Podiel APVV 16-0020: 0,20.

ADF3 Škorňová I, Samoš M, Šimonová R, Žolková J, Stančiaková L, Vadelová L, Bolek T, Urban L, Kovář F, Staško J, Galajda P, Kubisz P, Mokáň M. On-treatment platelet reactivity in the era of new ADP receptor blockers: Data from a real-world clinical practice. Acta Medica Martiniana 2018; 18 (2): 34-39.

ADM1 Škorňová I., Samoš M., Bolek T., Kamenišťáková A., Stančiaková L., Galajda P., Staško J., Kubisz P., Mokáň M. Direct Oral Anticoagulants Plasma Levels in Patients with Atrial Fibrillation at the Time of Bleeding a Pilot Prospective Study. Journal of Cardiovascular Pharmacology 2021; 78 (1): 122-127. IF JCR 2019: 3,105 (podiel APVV 16-0020 : 0,5).

ADM2 Grilusová K., Bolek T., Škorňová I., Staško J., Samoš M., Mokáň M. Cancer-associated thrombosis – treatment and prevention with direct oral factor Xa inhibitors. Klin Onkol 2021; 34 (4): 283-290. DOI 10.48095/ccko2021283 (podiel APVV 16-0020 : 1,0).

ADN1 Vadelová L, Škereňová M, Ivanková J, Vážanová A, Sokol J, Žolková J, Stančiaková L, Škorňová I, Staško J. MicroRNA and hyperaggregability of platelets in women with sticky platelet syndrome and pregnancy complications. Bratislava medical journal (Bratislavské lekárske listy) 121(10): 700-704. ISSN (print) 0006-9248 ISSN (online) 1336-0345. IF JCR 2019: 1,20, podiel APVV 16-0020: 0,33.

BDF1 Škorňová I, Bolek T, Schnierer M, Stančiaková L, Staško J, Brunclíková M, Hudeček J, Samoš M, Kubisz P. Priame perorálne antikoagulačné a ich účinky na koagulačné testy.

Uplatnenie výsledkov projektu

Laboratórne monitorovanie účinku duálnej (DAT) a tripletnej antitrombotickej liečby (TAT) (kombinácia kys.acetylsalicylovej, antagonistu P2Y12 a priamych perorálnych antikoagulancií - direct oral anticoagulants - DOAC) má v klinickej praxi význam u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS – infarkt myokardu s alebo bez elevácie ST segmentu), ktorí podstupujú perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI). Títo pacienti podstupujú koronarografiu s balónkovým spriechodnením uzáveru koronárnej cievy (viacerých ciiev) a zavedením cievnej výstuže (koronárneho stentu) do spriechodnenej cievy (ciiev) s nutnosťou dlhodobého užívania antitrombotickej liečby (DAT alebo TAT). Je dokázané, že vysoká reaktivita trombocytov počas tejto antitrombotickej liečby je spojená s rizikom akútnej a subakútnej trombózy koronárneho stentu a iných trombotických komplikácií. Naproti tomu mimoriadne nízka reaktivita trombocytov môže byť spojená s rizikom krvácajúcich komplikácií. Podľa výsledkov špecifického laboratórneho monitorovania funkcie doštičiek, a tiež podľa výsledkov antikoagulačnej aktivity DOAC, je možné cielene upraviť intenzitu protidoštičkovú a antitrombotickej liečby. Týmto spôsobom by bolo možné väčšine takýchto komplikácií predchádzať a zlepšiť prognózu vysokorizikových pacientov s AKS po PCI. V našom súbore pacientov, ktorí absolvovali PCI pre koronárnu stenózu alebo AKS, bol výskyt nedostatočnej odpovede na DAT u 30-50% pacientov, a to aj 1 mesiac po PCI. Zavedenie takéhoto špecifického monitorovania DAT a TAT do rutinej klinickej praxe u pacientov s AKS po PCI by mohlo mať - okrem benefitu pre zdravie a kvalitu života týchto pacientov - aj významný ekonomický prínos v znížení ich mortality a morbidita, a teda aj v znížení nákladov na liečbu ďalších trombotických komplikácií (napr. zníženie nákladov na liečbu retrombózy koronárneho stentu a recidívy AKS, alebo aj zníženie nákladov na liečbu závažného krvácania).

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

V našom projekte sme prioritne sledovali pacientov s AKS (STEMI) s PCI (perkutánnou koronárnou intervenciou) a DAT (duálnou protidoštičkovou liečbou) a zamerali sme sa na otázku možnej rezistencie (HTPR) na protidoštičkovú liečbu novými antagonistami ADP receptora. V pilotnej štúdií bolo 23 AKS pacientov na liečbe tikagrelom a 23 AKS pacientov na liečbe prasugrelom. Účinnosť liečby antagonistom ADP receptora bola hodnotená pred urgentnou koronarografiou po podaní nasycovacej dávky antagonistu ADP a 1.deň po koronarografii po podaní 1.udržiavacej dávky antagonistu ADP. Zaujímavým výsledkom štúdie je, že vo vzorkách meraných pomocou VASP-P po nasycovacej dávke ADP antagonistu pred koronarografiou s PCI nedosiahol ani jeden z nových antagonistov ADP receptora (prasugrel/ticagrelor) požadovanú terapeutickú protidoštičkovú odpoveď. V našej štúdií bola dokumentovaná nedostatočná protidoštičková odpoveď (HTPR) na liečbu novými antagonistami ADP, ktorá môže viesť k závažným nežiaducim príhodám, ako je trombóza stentu po PCI. V literatúre nie je jednoznačný konsenzus ako postupovať pri nedostatočnej odpovedi na nové antagonisty ADP. Preferuje sa individualizovaný prístup, pričom najviac skúseností je so switch stratégiou (prestavenie z prasugrelu na ticagrelor alebo opačne). Popri pacientoch s AKS sme sledovali aj rezistenciu na liečbu antagonistami ADP v rámci DAT u pacientov podstupujúcich komplexné elektívne perkutánne koronárne intervencie (PCI) z indikácie lézie kmeňa LCA (ľavej koronárnej artérie) a z dôvodu koronárnej bifurkačnej alebo ťažko kalcifikovanej lézie. Pacienti s HTPR majú vyššie riziko trombotických komplikácií, ako in-stent restenózy alebo potreby opakovanej revaskularizácie cieľovej tepny. Vo veľkých štúdiách testovanie neselektovanej populácie na HTPR pred PCI neprinieslo jednoznačné výsledky. Zamerali sme sa preto selektívne na PCI komplexných lézií. Títo pacienti sú polymorbídni, rizikovejší a majú vyššie riziko skorých aj neskorých komplikácií vzhľadom na technickú náročnosť výkonu (PCI s vyšším rizikom). V našej štúdií boli u týchto pacientov realizované vyšetrenia na účinnosť DAT a HTPR

pomocou metódy VASP-P a metódy PFA-100 s odberom vzoriek nasledujúci deň po PCI a 1 mesiac po PCI. V rámci 71 pacientov bolo 39 pacientov na klopidogrele, 28 pacientov na tikagrelore a 4 pacienti na prasugrele. Z 20 pacientov s HTPR 1. deň po PCI bolo 17 pacientov na klopidogrele a 3 pacienti na tikagrelore a 1 mesiac po PCI bolo s HTPR 16 pacientov na klopidogrele a 2 pacienti na tikagrelore. Klinicky sa vyskytli u pacientov po komplexných PCI 3 prípady in-stent restenózy (4,2%), čo je viac ako 2-násobok výskytu u neselektovaných pacientov podstupujúcich PCI. Nedostatočnú odpoveď na liečbu DAT hneď po PCI malo 34% pacientov podľa VASP-P a 30% podľa PFA-100. Nedostatočnú odpoveď na liečbu DAT po 1 mesiaci po PCI malo 30% pacientov podľa VASP-P a 25% pacientov podľa PFA-100. Nedostatočná odpoveď na liečbu inhibítormi ADP (najmä klopidogrel) môže byť u týchto pacientov, ktorí podstupujú elektívnu komplexnú PCI, spojená so zvýšeným rizikom vzniku včasnej in-stent restenózy.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

We followed up in our project mainly the patients with ACS (STEMI) undergoing PCI (percutaneous coronary intervention) on DAT (dual antiplatelet treatment) and we focused to possible antiplatelet resistance (HTPR) against antiplatelet treatment with newer ADP inhibitors. There was in pilot study 23 ACS patients on ticagrelor and 23 ACS patients on prasugrel. Effect of the treatment with ADP inhibitor was measured before the urgent coronarography after loading dose of ADP inhibitor as well as on the 1st day after both the coronarography and 1st maintenance dose of ADP inhibitor. There was an interesting finding of the study that in the samples measured by VASP-P before coronarography with PCI and after a loading dose of ADP inhibitor no newer ADP inhibitor (prasugrel/ticagrelor) achieved targeted antiplatelet response. In our study there was confirmed insufficient antiplatelet response (HTPR) on treatment with newer ADP inhibitors which can lead to serious adverse events, e.g. stent thrombosis. There is missing data in the literature how to manage the insufficient response on newer ADP inhibitors. Personalized management is preferred although most of experiences is using the switch strategy (switch from prasugrel to ticagrelor or reversely). Beside the ACS patients we followed also the resistance on ADP inhibitor treatment in patients undergoing the culprit elective PCI due to LCA lesion and from the reason of coronary bifurcation or severe calcified lesion. Patients with HTPR have higher risk of thrombotic complications, e.g. in-stent restenose or need of recurrent revascularization of targeted artery. In large trials the testing of unselected population on HTPR before PCI didn't bring any results. Therefore we selectively focused to culprit PCI lesions. These patients have more comorbidities, higher risk and they have higher risk of early and also advanced complications due to technical severity of method (high risk PCI). In our study there was realized the testing of efficiency of DAT and HTPR using VASP-P method as well as PFA-100 method with sampling next day after PCI and 1 month after PCI. Among 71 patients there was 39 patients on clopidogrel, 28 patients on ticagrelor and 4 patients on prasugrel. Twenty patients had HTPR 1st day after PCI, among them 17 patients on clopidogrel and 3 patients on ticagrelor. There were 16 patients with HTPR on clopidogrel and 2 patients on ticagrelor one month after PCI. Three patients undergoing culprit PCI showed in-stent thrombosis (4,2%) which is more than 2-fold higher than an incidence in unselected patients undergoing PCI. The insufficient treatment response on DAT 1st day after PCI was in 34% patients using VASP-P and 30% measured by PFA-100 and the insufficient treatment response on DAT 1 month after PCI had 30% of patients using VASP-P and 25% of patients measured by PFA-100. The insufficient treatment response on ADP inhibitors (especially on clopidogrel) can be associated in these patients undergoing the elective culprit PCI with an increased risk of the early in-stent thrombosis.