

dr n. med. Małgorzata Koniecznyńska

AUTOREFERAT
do postępowania habilitacyjnego

Zakład Chorób Zatorowo-Zakrzepowych
Instytut Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie

Kraków, luty 2023

1. Imię i nazwisko.

Małgorzata Koniecznyńska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- dyplom ukończenia Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie, Wydział Lekarski (1991)
- specjalizacja w dziedzinie choroby wewnętrzne - I stopień, tytuł nadany przez Małopolski Urząd Wojewódzki w Krakowie (1995)
- specjalista chorób wewnętrznych, tytuł nadany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi (1999)
- dyplom doktora nauk medycznych, Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie (2005), tytuł rozprawy doktorskiej : **Zastosowanie wskaźnika uwapnienia w ocenie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych**, praca wyróżniona, promotor prof. dr hab. med. Wiesława Tracz
- specjalizacja w dziedzinie kardiologii, tytuł nadany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi (2008)
- dyplom ukończenia studiów podyplomowych Zarządzanie Jednostkami Opieki Zdrowotnej Instytut Zdrowia Publicznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (2015)

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- od 1992 pracownik Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II
- 1992-1999 asystent w Oddziale Wirusowego Zapalenia
- 1992-1999 specjalizacja z zakresu I i II stopnia chorób wewnętrznych realizowana w Klinice Choroby Wieńcowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
- 2000-2010 Ośrodek Diagnostyki i Rehabilitacji Chorób Serca i Płuc, Ośrodek Diagnostyki, Prewencji i Telemedycyny, starszy asystent Oddziału Szybkiej Diagnostyki
- od 2010 kierownik Oddziału Szybkiej Diagnostyki
- od marca 2022 asystent w Zakładzie Chorób Zatorowo-Zakrzepowych Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

a.) Tytuł osiągnięcia naukowego:

Wiedza pacjentów leczonych przewlekle przeciwkrzepliwie - czynniki determinujące i znaczenie rokownicze

b.) **Dane bibliometryczne cyklu publikacji oryginalnych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego**

1. Konieczńska Małgorzata, Sobieraj Ewa, Bryk Agata H, Dębski Maciej, Polak Maciej, Podolec Piotr, Małecka Barbara, Pająk Andrzej, Desteghe Lien, Heidbuchel Hein, Undas Anetta Differences in knowledge among patients with atrial fibrillation receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and vitamin K antagonists.

Kardiologia Polska 2018;76(7):1089-1096.

Impact Factor: 1.674, kwartył: Q3, punktacja MEiN: 15.000

Mój indywidualny wkład w powstanie pracy polegał na: zbieraniu danych, opracowaniu i interpretacji wyników, przeglądzie literatury, przygotowaniu manuskryptu, wykonaniu części tabel, wysłaniu manuskryptu do redakcji, prowadzeniu dyskursu z recenzentami oraz przygotowaniu finalnej wersji artykułu.

2. Konieczńska Małgorzata, Bijak Piotr, Malinowski Krzysztof Piotr, Undas Anetta Knowledge about atrial fibrillation and anticoagulation affects the risk of clinical outcomes.

Thrombosis Research 2022;213:105-112.

Impact Factor: 10.407: , kwartył: Q1, punktacja MEiN: 100.000

Mój indywidualny wkład w powstanie pracy polegał na: wyborze odpowiedniej metodologii, zbieraniu ankiet i pozostałych danych, uzupełnieniu bazy do analiz, interpretacji wyników, wykonaniu części tabel, przeglądzie literatury, przygotowaniu manuskryptu, wysłaniu manuskryptu do redakcji, prowadzeniu dyskursu z recenzentami oraz przygotowaniu finalnej wersji artykułu.

3. Konieczńska Małgorzata, Bijak Piotr, Desteghe Lien, Heidbuchel Hein, Undas Anetta

Knowledge gaps in patients with venous thromboembolism: usefulness of a new questionnaire.

Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019;129(1):28-35.

Impact Factor: 3.007, kwartyl: Q2, punktacja MEiN: 140.000

Mój indywidualny wkład w powstanie pracy polegał na: zbieraniu ankiet i pozostałych danych, analizie danych, napisaniu manuskryptu, wysłaniu manuskryptu do redakcji, prowadzeniu dyskursu z recenzentami oraz przygotowaniu finalnej wersji artykułu.

4. Konieczńska Małgorzata, Kupis Robert W, Bijak Piotr, Malinowski Krzysztof Piotr, Undas Anetta.

Acceptance of a potential major bleeding among patients with venous thromboembolism on long-term oral anticoagulation: the knowledge of the disease and therapy matters.

Thrombosis Research 2020;193: 116-121.

Impact Factor: 3.944, kwartyl: Q2, punktacja MEiN: 100.000

Mój indywidualny wkład w powstanie pracy polegał na: wyborze odpowiedniej metodologii, zbieraniu ankiet i pozostałych danych, interpretacji wyników, przeglądzie literatury, przygotowaniu manuskryptu, wysłaniu manuskryptu do redakcji, prowadzeniu dyskursu z recenzentami oraz przygotowaniu finalnej wersji artykułu.

Łączna wartość wskaźnika *Impact Factor* ISI według *Web of Science Core Collection* i *Journal Citation Reports* z dnia 17.01.2023 dla wymienionego cyklu prac wynosi 19,032

Kopie powyższych prac – załączniki nr 7a-7d.

Oświadczenia wszystkich współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie artykułów zostały zebrane w załączniku nr 9a-9d.

c.) **Omówienie celu naukowego, wyników i ewentualnego wykorzystania rezultatów prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego**

Wprowadzenie

Wskazania do wdrożenia leków przeciwkrzepliwych występują wśród pacjentów z migotaniem przedsionków (*atrial fibrillation, AF*), mechanicznymi protezami zastawkowymi, w leczeniu i profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Zmiany demograficzne, starzenie się społeczeństwa, zmiany stylu życia prowadzące do zwiększenia częstości występowania chorób sercowo naczyniowych, spowodowały, że zalecenia stosowania terapii przeciwkrzepliwej otrzymuje coraz liczniejsza grupa chorych.

Szacuje się, że średnia częstość występowania AF u dorosłych wynosi od 2% do 4%, ale w populacji > 80 roku życia wzrasta do 10-17%. AF pięciokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu, aczkolwiek to ryzyko nie jest jednorodne i zależy od czynników klinicznych i biochemicznych. Opracowano kilka skal, które pomagają podjąć decyzję o wdrożeniu terapii przeciwkrzepliwej. Z uwagi na swoją prostotę powszechnie jest stosowana CHA₂DS₂-VASc (niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek, cukrzyca, udar mózgu, choroba naczyń, płeć). Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology, ESC*) 2020, leczenie antykoagulacyjne należy rozważyć u mężczyzn z co najmniej 1 punktem w skali (klasa IIa zaleceń), wdrożyć ≥ 2 punktów (klasa I), u kobiet należy rozważyć jeżeli CHA₂DS₂-VASc = 2 punkty (klasa IIa zaleceń), wdrożyć ≥ 3 (klasa I).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) obejmująca zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) i zatorowość płucną (ZP) jest trzecim najczęstszym schorzeniem sercowo naczyniowym i przyczyną stosowania okresowej lub bezterminowej terapii przeciwkrzepliwej. Zaprzestanie stosowania leczenia po epizodzie tzw. niesprowokowanej zakrzepicy (niezwiązanej z konkretnym czynnikiem ryzyka), prowadzi do nawrotu choroby u ok. 10% pacjentów w ciągu roku, 25% w ciągu 5 lat, 36% w ciągu 10 lat. Autorzy wytycznych American Society of Hematology (ASH) sugerują stosowanie bezterminowej antykoagulacji u chorych z ŻChZZ

sprovokowaną przez przewlekle występujący czynnik ryzyka oraz u chorych z niesprovokowaną ŻChZZ.

Ważnym osiągnięciem w leczeniu przeciwkrzepliwym jest wprowadzenie do powszechnego stosowania tzw. nowych doustnych antykoagulantów, czyli antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC). Obecnie na rynku polskim dostępne są bezpośredni inhibitor trombiny dabigatran, inhibitory czynnika Xa rywaroksaban i apiksaban. Wyniki randomizowanych badań odpowiednio RE-LY AF (*Randomized Assessment of Long-Term Anticoagulation Therapy*), Rocket AF (*Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), Aristotle (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*), potwierdziły ich skuteczność w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowozatorowym w niezastawkowym migotaniu przedsionków. W metaanalizie tych badań, stwierdzono 19% zmniejszenie ryzyka udaru mózgu / zatorowości systemowej, w porównaniu z warfaryną, przy jednoczesnym istotnym 52% obniżeniu ryzyka groźnych krwawień wewnątrzczaszkowych. Stwierdzono także nieistotne statystycznie 14% zmniejszenie ryzyka dużych krwawień i 25% zwiększenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego. Inne wspólne dla grupy NOAC zalety to przewidywalny i krótszy niż w przypadku antagonistów witaminy K (VKA) czas działania, niższe ryzyko interakcji, obecność swoistego antidotum (idarucyzumab, andexanet alfa).

Przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego należy ocenić potencjalne ryzyko krwawienia. Poważne krwawienie (szczególnie krwawienie wewnątrzczaszkowe) jest powikłaniem budzącym największe obawy u chorych leczonych przeciwkrzepliwie. Niekiedy jednak nawet niewielkie krwawienia są przyczyną przerywania lub modyfikowania antykoagulacji. Modyfikowalne i niemodyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia wykorzystano w opracowaniu różnych skal oceniających ryzyko krwawienia dla pacjentów z migotaniem przedsionków: HAS-BLED (nadciśnienie tętnicze, zaburzenie czynności nerek i/lub wątroby, udar mózgu w wywiadzie, krwawienie lub skaza krwotoczna w wywiadzie np. ciężka niedokrwistość, wiek >65 lat, przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych i nadużywanie alkoholu), ATRIA (*Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation*) oraz ORBIT-AF (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial*

Fibrillation). Dla pacjentów z ŻChZZ: ACCP score (*American College of Chest Physician*), VTE BLEED, Hokusai score. Ryzyko krwawienia, podobnie jak ryzyko zakrzepowe może się zmieniać z wiekiem i w związku ze zmianą statusu zdrowotnego.

Edukacja pacjenta i/lub jego opiekuna, na temat istoty choroby będącej przyczyną antykoagulacji, umiejętność postępowania w określonych sytuacjach klinicznych, zwiększają bezpieczeństwo terapii.

Konsensus Europejskiego Stowarzyszenia Zaburzeń Rytmu Serca (*European Heart Rhythm Association, EHRA*) i wytyczne ESC dotyczące migotania przedsionków podkreślają istotną rolę wpływu edukacji na bezpieczeństwo i efektywność terapii przeciwkrzepliwej. Ocena poziomu wiedzy np. przy pomocy zwalidowanego kwestionariusza, omówienie zasad terapii powinno stanowić integralną część wspólnego, świadomego podejmowania decyzji dotyczących leczenia.

Cele omawianych badań

1. analiza poziomu wiedzy pacjentów poddanych przewlekłej terapii przeciwkrzepliwej w grupie pacjentów
 - a. z migotaniem przedsionków
 - b. z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową
2. ocena wpływu wiedzy na powikłania zakrzepowe i krwotoczne
3. ocena tolerancji krwawień
4. ocena wpływu podjętych działań edukacyjnych na poziom wiedzy

Omówienie wyników poszczególnych prac

Koniecznyńska Małgorzata, Sobieraj Ewa, Bryk Agata H, Dębski Maciej, Polak Maciej, Podolec Piotr, Małecka Barbara, Pająk Andrzej, Desteghe Lien, Heidbuchel Hein, Undas Anetta
Differences in knowledge among patients with atrial fibrillation receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and vitamin K antagonists. *Kardiologia Polska* 2018;76(7):1089-1096.

Celem pracy była ocena stanu wiedzy wśród pacjentów leczonych NOAC i VKA z powodu migotania przedsionków, określenie czynników wpływających na udzielenie prawidłowej odpowiedzi na pytania ankiety kluczowe dla bezpieczeństwa terapii.

W ramach współpracy z Prof. Hein Heidbuchel i Dr Lien Desteghe z Uniwersytetu Hasselt w Belgii, po uzyskaniu zgody autorów, wykorzystaliśmy przetłumaczony na język polski kwestionariusz JESSA AF Knowledge Questionnaire (JAKQ). Kwestionariusz został uprzednio zastosowany, zwalidowany i opisany w publikacji dr Desteghe. W naszym badaniu został po raz pierwszy wykorzystany poza Belgią. Zawiera on 16 pytań, w tym 8 dotyczących definicji, objawów, wykrywania, czynników ryzyka, konsekwencji migotania przedsionków, 5 pytań dotyczących terapii przeciwkrzepliwej, objawów ubocznych, postępowania w przypadku krwawienia, zabiegów operacyjnych i możliwości stosowania leków przeciwbólowych. Trzy kolejne pytania skierowane odpowiednio do stosujących antagonistę witaminy K lub NOAC, dotyczyły rozumienia konieczności regularnego stosowania antykoagulantu, umiejętności postępowania w przypadku pominięcia dawki, a w przypadku leczonych VKA, wiedzy na temat kontroli Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego - INR. Do każdego pytania przygotowano 4 odpowiedzi, w tym jedna – „nie wiem”. Pacjent mógł wskazać tylko jedną odpowiedź. Za prawidłową liczone 1 punkt, za nieprawidłową i „nie wiem” – 0 punktów.

Badanie przeprowadzono w oddziałach kardiologicznych i przychodni kardiologicznej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. Spośród 513 zrekrutowanych pacjentów, do ostatecznej analizy włączono 479 (93,4%) w wieku $69,2 \pm 10,8$ lat. W tej grupie 175 (36,5%) otrzymywało VKA, 276 (57,6%) stosowało NOAC.

Wyniki przedstawiono jako odsetek prawidłowych odpowiedzi.

Mediana odsetka prawidłowych odpowiedzi w badanej grupie wynosiła 62,5% (50 – 75) (minimum 6,2%, maximum 93,7%). Żadna z ankietowanych osób nie odpowiedziała prawidłowo na wszystkie pytania zawarte w kwestionariuszu.

Większość badanych przez nas pacjentów podobnie jak w badanej grupie belgijskiej, odpowiedziała prawidłowo na pytania: o definicję migotania przedsionków (76,2%), możliwe zakrzepowo-zatorowe następstwa arytmii (77,7%) i cel antykoagulacji (80,6%). Grupa otrzymujących VKA miała wysoką świadomość regularnej kontroli INR (93,6%) i rozumienia pojęcia INR (90%). Zaledwie 35,5% postrzegało AF jako chorobę przewlekłą, połowa badanych nie wiedziała jak można wykryć arytmię i który preparat przeciwbólowy jest najbezpieczniejszy w skojarzeniu z antykoagulantami. W przeciwieństwie do grupy belgijskiej

zaobserwowaliśmy, że kobiety odpowiadały lepiej niż mężczyźni, chociaż były starsze. W badanej przez nas populacji, kobiety były mniej obciążone chorobami współistniejącymi jak niewydolność serca i przeżyły zawał. Kobiety miały większą świadomość jak można wykryć arytmie i który preparat przeciwbólowy jest najbezpieczniejszy w skojarzeniu z antykoagulantami (58,3% vs. 41,7%, $p=0,0005$ i 43,4% vs. 30,2%, $p=0,004$). Obserwacje wskazują, że kobiety częściej stosują preparaty przeciwbólowe i mają większą wiedzę na temat objawów niepożądanych tej grupy leków.

Nie wykazaliśmy różnicy w odsetku udzielonych prawidłowych odpowiedzi pomiędzy grupą leczonych NOAC i VKA, średni odsetek prawidłowych odpowiedzi JAKQ wynosił $60,7\pm 17,0\%$ wśród stosujących NOAC i $61,6\pm 17,1\%$ w grupie VKA ($p=0,4$).

Różnice zaobserwowaliśmy w odpowiedziach na 3 pytania. Następstwa arytmii w postaci zatoru i udaru mózgu były bardziej oczywiste dla leczonych NOAC (81,5% vs. 70,9%, $p=0,01$). Ta grupa również miała większą świadomość konieczności konsultacji z lekarzem postępowania okołoperacyjnego (78,7% vs. 67,6%; $p=0,009$), ale jednocześnie miała mniejszą świadomość regularnego stosowania leku niezależnie od obecności objawów arytmii (76,1% vs. 89,7%; $p=0,0004$). W grupie otrzymujących NOAC, 142 (51,4%) pacjentów stosowało rywaroksaban, 114 (41,3%) - dabigatran, a 20 (7,2%) - apiksaban. Osiemdziesięciu siedmiu (31,5%), uprzednio było leczonych VKA. Pacjenci w tych podgrupach mieli podobny poziom wiedzy.

Określiliśmy czynniki determinujące prawidłową odpowiedź na pytania istotne dla bezpieczeństwa terapii. Tylko 47,4% pacjentów wiedziało, że najbezpieczniejszym preparatem przeciwbólowym w skojarzeniu z doustnym antykoagulantem jest paracetamol, zaledwie 23,7% leczonych VKA i 49,3% leczonych NOAC, wiedziało co zrobić gdy pominą dawkę leku przeciwkrzepliwego. Paracetamol częściej wskazali pacjenci z implantowaną protezą mechaniczną zastawki (OR 2,79; 95% CI: 1,34-5,79, $p=0,006$), kobiety (OR 1,77; 95% CI: 1,20- 2,60, $p=0,004$), z wywiadem małych krwawień ze śluzówek jamy ustnej (OR 2,06; 95% CI: 1,21 - 3,49, $p=0,008$), pacjenci ambulatoryjni (OR 2,24; 95% CI: 1,51- 3,23, $p<0,001$). Podsumowując, badanie to było pierwszą w Polsce pracą oceniającą świadomość konsekwencji migotania przedsionków i wiedzy na temat efektów oraz niepożądanych objawów terapii przeciwkrzepliwiej z zastosowaniem JAKQ. Analiza odpowiedzi udzielonych przez pacjentów, wskazała zagadnienia na które należy zwrócić szczególną uwagę podczas szkolenia przy wdrażaniu terapii, ale także podczas wizyt kontrolnych.

Kontynuacją opisanego badania była obserwacja losów pacjentów w kolejnych latach.

Wyniki opublikowałam w artykule:

Konieczńska Małgorzata, Bijak Piotr, Malinowski Krzysztof Piotr, Undas Anetta

Knowledge about atrial fibrillation and anticoagulation affects the risk of clinical

outcomes. *Thrombosis Research 2022;213:105-112.*

Była to pierwsza praca w której oceniano wpływ wiedzy mierzonej przy pomocy JAKQ na ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, krwotocznych i zgonu.

Do ostatecznej analizy włączono 174 pacjentów, w wieku $69 \pm 10,7$ lat spośród grupy opisanej w poprzednim artykule. Mediana czasu obserwacji wynosiła 42 miesiące. Pacjenci byli kontrolowani co najmniej dwa razy w roku, w czasie wizyt osobistych lub telefonicznych, podczas których pacjenci lub ich opiekunowie byli dopytywani o szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń zakrzepowych, krwawień oraz zmian terapii przeciwkrzepliwej. Zakwalifikowane jako istotne lub poważne zdarzenia, musiały zostać udokumentowane poprzez dostarczenie karty informacyjnej lub zaświadczenia od lekarza udzielającego pomocy medycznej.

Pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym było wystąpienie epizodu zatorowości tętniczej, klinicznie istotne lub zagrażające życiu krwawienie i zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Poszczególne składowe złożonego punktu końcowego analizowano także odrębnie.

Mediana odsetka prawidłowych odpowiedzi na pytania kwestionariusza JAKQ wynosiła 73,3%. 96% ankietowanych odpowiedziało prawidłowo na pytanie dotyczące możliwych zakrzepowo- zatorowych konsekwencji migotania przedsionków, a 95,3% na pytanie dotyczące krwawień jako efektu ubocznego terapii przeciwkrzepliwej. 96,2 % leczonych VKA wiedziało czego miarą jest INR, a 98,7% że INR należy kontrolować jeden raz w miesiącu.

W okresie obserwacji wystąpiło 12 epizodów zatorowości tętniczej (3,8 zdarzenia na pacjentorok; 2,2 na 100 pacjentolat), w tym 10 przypadków udaru niedokrwienego i 2 epizody przemijającego ataku niedokrwienia OUN (*transient ischemic attack, TIA*). Pacjenci świadomi konieczności regularnego przyjmowania antykoagulantu, mieli znamienne niższe ryzyko wystąpienia epizodu niedokrwienia OUN (HR 0,03, 95% CI: 0,004 – 0,26).

Ponadto zarejestrowaliśmy 29 epizodów klinicznie istotnych lub zagrażających życiu krwawień (9,9 zdarzeń na pacjentorok, 5,8 na 100 pacjentolat). Dominowały krwawienia z przewodu pokarmowego (51,7%). Pacjenci, u których wystąpiły krwawienia, odpowiadali gorzej na pytania zawarte w JAKQ w porównaniu do grupy bez krwawień (60% vs. 73,3%, $p=0,007$).

Zmniejszone ryzyko krwawienia wystąpiło u badanych, którzy rozumieli definicję migotania przedsionków (HR 0,46; 95% CI: 0,22-0,98), wiedzieli jaki lek przeciwbólowy jest najbezpieczniejszy w skojarzeniu z antykoagulantem (HR 0,13; 95% CI: 0,06-0,31), rozumieli konieczność regularnego przyjmowania NOAC (HR 0,19; 95% CI: 0,08-0,47) i wiedzieli co zrobić gdy zapomną przyjąć NOAC (HR 0,37; 95% CI: 0,16- 0,85). Nieprawidłowa odpowiedź na to pytanie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, a nie epizodu zakrzepowego, co sugeruje, że pacjenci chętniej przyjmą dodatkową dawkę leku, niż wydłużą czas bez OAC.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wystąpił u 48 pacjentów (17,8 zdarzenia na pacjentorok; 10,5 na 100 pacjentolat). Ta grupa osiągała niższy odsetek poprawnych odpowiedzi JAKQ (66% vs. 73,3%, p=0,007). W wieloczynnikowej analizie regresji wykazaliśmy, że mniejsza wiedza o arytmii i leczeniu przeciwkrzepliwym, dłuższa terapia antykoagulantem oraz wyższe ryzyko zakrzepowe oceniane w skali punktowej CHA₂DS₂-VASc, były niezależnymi predyktorami wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, istotnych krwawień lub zgonu, przy czym wpływ CHA₂DS₂-VASc na złożony punkt końcowy był istotny po upływie 15 miesięcy terapii.

Badania wskazują, że w miarę upływu czasu zmniejsza się liczba chorych stosujących się do zaleceń dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego. Dlatego aktualne wytyczne tak bardzo podkreślają rolę powtarzanej, zindywidualizowanej edukacji jako elementu zwiększającego bezpieczeństwo pacjenta. W naszej ocenie JAKQ może służyć nie tylko jako narzędzie do oceny już posiadanej wiedzy, ale także jako instrument szkoleniowy ponieważ porusza najważniejsze związane z chorobą i terapią zagadnienia, dodatkowo jest łatwo modyfikowalny dla celów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej co wykazaliśmy w publikacji:

Konieczńska Małgorzata, Bijak Piotr, Desteghe Lien, Heidbuchel Hein, Undas Anetta

Knowledge gaps in patients with venous thromboembolism: usefulness of a new questionnaire. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2019;129(1):28-35.

W tej pracy zastosowaliśmy zmodyfikowaną przez nas wersję kwestionariusza JAKQ, którą nazwaliśmy JAKQ-VTE. Zmiany dotyczyły pierwszych ośmiu pytań o definicję, objawy, wykrywanie, czynniki ryzyka, konsekwencje żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Podobnie jak powyżej opisane grupy, także uczestniczący w tym badaniu byli pacjentami poradni kardiologicznej (97,1%) i oddziałów Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, z udokumentowaną ŻChZZ co najmniej miesiąc przed włączeniem do badania i otrzymujący z tego powodu leczenie przeciwkrzepliwe.

Do ostatecznej analizy włączyliśmy 273 pacjentów, w wieku 51 ± 17 lat, 52,7% stanowiły kobiety, u 55,9% rozpoznano niesprowokowaną ŻChZZ, średni czas od rozpoznania choroby wynosił 23 miesiące. Zaskoczeniem dla nas był wysoki odsetek stosujących NOAC (76,5%), w tym dabigatran (20%), w porównaniu do innych populacji. Wśród pacjentów rejestru RIETE zaledwie 2%, a w Danish Nationwide Study zaledwie 0,5% stosowało dabigatran. Najczęściej stosowany spośród NOAC był rywaroksaban (56,9%). Mediana odsetka prawidłowych odpowiedzi w badanej grupie wynosiła 64,2% (przedział międzykwartylowy, interquartile range [IQR] 53 – 73%; minimum 12% i maximum 100%). Większość pacjentów odpowiedziała prawidłowo na pytania dotyczące definicji ZP- 67,8%, możliwych następstw ZŻG- 76,1% i ryzyka ŻChZZ związanego z długotrwałym unieruchomieniem w czasie podróży - 73,2%. Tylko 39,3% rozumiało, że ŻChZZ nie zawsze jest objawowa, 83,3% chorych dostrzegało potrzebę regularnego stosowania antykoagulantu, ale tylko 24,4% miało świadomość czasu trwania terapii. Połowa pacjentów (50,4%) wiedziała, że leki przeciwkrzepliwie zapobiegają nawrotowi ŻChZZ. Także połowa badanych poprawnie odpowiedziała na pytanie który lek przeciwbólowy jest najbezpieczniejszy w połączeniu z OAC, ale tylko 1/3 (33,6%) co zrobić gdy pominie się dawkę leku. Odsetek odpowiadających prawidłowo na te kluczowe dla bezpieczeństwa terapii pytania, był zbliżony do uprzednio badanej populacji z migotaniem przedsionków. Pozytywnym zaskoczeniem był fakt, że aż 91,9% respondentów wiedziało, iż terapia antykoagulantem zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych.

Podobnie jak w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków, nie wykazaliśmy różnicy w odsetku udzielonych prawidłowych odpowiedzi pomiędzy grupą leczonych NOAC i VKA.

Nie wykazaliśmy różnicy w całkowitym poziomie wiedzy liczonym jako odsetek prawidłowych odpowiedzi JAKQ- VTE pomiędzy: leczonymi przez okres do 6 miesięcy i z przedłużoną terapią powyżej 6 miesięcy, pomiędzy pacjentami z nawrotową ŻChZZ i z pierwszym epizodem ŻChZZ, między chorymi z izolowaną ZP i izolowaną ZŻG oraz między pacjentami ze sprowokowaną i niesprowokowaną ŻChZZ. Nie wykazaliśmy różnic wiedzy pomiędzy mężczyznami i kobietami, a także nie stwierdziliśmy korelacji pomiędzy czasem trwania terapii i odsetkiem prawidłowych odpowiedzi. Lepiej odpowiadali chorzy młodsi ≤ 65 roku życia leczeni NOAC: JAKQ-VTE ($65,6 \pm 15,7\%$ vs. $59,7 \pm 15,9\%$; $p=0,04$).

W tym badaniu dodatkowo postanowiliśmy wykorzystać potencjał kwestionariusza jako narzędzia w procesie edukacji pacjentów. U 27 chorych [23 (85,2%) leczonych NOAC, 3 (11,1%)

otrzymujących VKA i 1 (3,7%) heparynę drobnocząsteczkową], którzy podczas wstępnej wizyty wypełnili ankietę, przeanalizowano odpowiedzi i przeprowadzono ok. 20 minutowe szkolenie, omawiając poszczególne pytania, koncentrując się szczególnie na tych na które pacjent odpowiedział nieprawidłowo. Podczas kolejnej wizyty po upływie ok. 3 miesięcy pacjenci ponownie odpowiadali na pytania JAKQ-VTE. Mediana odsetka prawidłowych odpowiedzi wynosiła podczas pierwszej wizyty 60% (minimum 40%; maximum 86,7%), podczas wizyty kontrolnej po szkoleniu, po upływie 3-4 miesięcy wzrosła do 80 % (minimum 60%; maximum 100%). Badanie wykazało przydatność zmodyfikowanej formy JAKQ-VTE jako narzędzia do oceny deficytów wiedzy, a jednocześnie zastosowanie jako przewodnika do prowadzenia szybkiego szkolenia pacjentów z ŻChZZ.

Kolejna analiza przeprowadzona wśród chorych z ŻChZZ, u których nie stwierdzono jakiegokolwiek identyfikowalnego czynnika ryzyka zakrzepicy i otrzymujących antykoagulanty przewlekłe, miała na celu badanie wpływu poziomu wiedzy na akceptację powikłań krwotocznych. Wyniki opublikowałam w artykule:

Koniecznyńska Małgorzata, Kupis Robert W, Bijak Piotr, Malinowski Krzysztof Piotr, Undas Anetta. Acceptance of a potential major bleeding among patients with venous thromboembolism on long-term oral anticoagulation: the knowledge of the disease and therapy matters. *Thrombosis Research* 2020;193:116-121.

Badaniem objęto 153 chorych z ŻChZZ, u których nie stwierdzono jakiegokolwiek identyfikowalnego czynnika ryzyka zakrzepicy, w wieku $52 \pm 15,7$ lat, leczonych przeciwkrzepliwie przez okres 11-72 miesięcy, spośród opisanej w poprzednim artykule grupy. Sześćdziesięciu pięciu (42,8%) doświadczyło więcej niż 1 epizodu ŻChZZ.

Dominowali pacjenci z wywiadem ZŻG (n=63, 41,8%), u 31 (20,3%) rozpoznano izolowaną ZP, a u 59 (38,6%) ZŻG i ZP; 113 (74,3%) otrzymywało NOAC.

Wszyscy pacjenci otrzymali informację o leczeniu ŻChZZ, korzyściach leczenia i powikłaniach krwotocznych w tym poważnych krwawieniach (zagrożających życiu) i mniejszych. Zdefiniowaliśmy wskaźnik krwawienia (*Bleeding Ratio*) jako maksymalną liczbę poważnych krwawień które pacjent jest w stanie zaakceptować, żeby uniknąć jednego kolejnego/nawrotowego, podobnego epizodu ŻChZZ. Pacjenci otrzymali karty z wydrukowanymi liczbami od 0-12, po wybraniu liczby zadawaliśmy pytanie czy chory byłby skłonny zaakceptować jedno krwawienie mniej czy jedno krwawienie więcej niż wskazywałaby wybrana liczba. Mediana wskaźnika krwawienia wynosiła 4 (IQR 2-6, minimum 1, maximum

10). Opierając się na opublikowanych uprzednio badaniach, w tym naszym przeprowadzonym w grupie z migotaniem przedsionków, analizowaną populację arbitralnie podzieliliśmy na dwie grupy: z wysokim wskaźnikiem krwawienia (mediana ≥ 4) i niskim (< 4 akceptowanych krwawień). W grupie z wysokim wskaźnikiem krwawienia było 91 (59,5%) chorych, a w grupie z niskim wskaźnikiem krwawienia 62 (40,5%).

Pacjenci akceptujący więcej krwawień byli młodsi (wiek 48,9 vs. 56,6, $p=0,001$) i częściej u nich występowała izolowana ZP (27,5% vs. 9,7%, $p=0,01$). U osób akceptujących mniej krwawień częściej występowała izolowana ZZG (53,2% vs. 34,1%, $p=0,01$), wystąpił więcej niż 1 epizod ŻChZZ (52,5% vs. 36,3%, $p=0,04$), częściej chorowali na cukrzycę w porównaniu do osób z grupy akceptującej większą ilość krwawień (29,0% vs. 12,1%, $p=0,01$).

Chorzy z izolowaną ZP byli gotowi zaakceptować większą ilość krwawień w przebiegu terapii przeciwkrzepliwej (zakres od czterech do siedmiu epizodów).

Nasze badanie wykazało, że rodzaj zdarzenia zakrzepowego wpływa na tolerancję krwawień w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego. Zatorowość płucna, z uwagi na występujące bardziej niepokojące chorego objawy jak duszność, ból w klatce piersiowej czy konieczność hospitalizacji, zwiększa tolerancję krwawień. Podobnie jak w naszej poprzedniej pracy w grupie chorych z migotaniem przedsionków, starszy wiek zmniejszał tolerancję krwawień.

Rodzaj terapii NOAC czy VKA nie wpływał na stopień tolerancji krwawień.

Celem oceny wpływu wiedzy na tolerancję krwawień, posłużyliśmy się opisanym w poprzednim artykule kwestionariuszem JAKQ-VTE.

Stwierdziliśmy korelację tolerancji krwawień z poziomem wiedzy ocenionej jako odsetek prawidłowych odpowiedzi na pytania ankiety. Pacjenci z wysokim wskaźnikiem mieli wyższą medianę odsetka prawidłowych odpowiedzi w porównaniu do pacjentów z niskim wskaźnikiem (67,6 vs. 60,4%, $p=0,003$). Podobnie jak w naszej pracy w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków, im dłuższy czas od rozpoznania choroby tym mniejsza tolerancja krwawień, co wskazuje na konieczność reedukowania pacjentów podczas wizyt kontrolnych i ciągłego uświadamiania korzyści i problemów związanych z antykoagulacją.

Badanie wykazało, że akceptacja możliwych poważnych krwawień jest zależna nie tylko od wieku i czynników klinicznych, ale także od wiedzy pacjenta na temat choroby i leczenia.

Podsumowując, najważniejsze oryginalne obserwacje poczynione w artykułach stanowiących moje osiągnięcie naukowe są następujące:

1. Pacjenci leczeni przeciwkrzepliwie mają niski poziom wiedzy szczególnie z zakresu zagadnień istotnych dla bezpieczeństwa terapii.
2. Mniejsza wiedza o arytmii i leczeniu przeciwkrzepliwym, dłuższa terapia antykoagulantem oraz wyższe ryzyko zakrzepowe oceniane w skali punktowej CHA₂DS₂-VASc były niezależnymi predyktorami wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, w obserwacji odległej wśród pacjentów z migotaniem przedsionków.
3. Rodzaj zdarzenia zakrzepowego wpływa na tolerancję krwawień w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego.
4. Akceptacja możliwych poważnych krwawień jest zależna nie tylko od wieku i czynników klinicznych ale także od wiedzy pacjenta na temat choroby i leczenia.
5. Kwestionariusz JAKQ jest przydatnym narzędziem nie tylko do oceny wiedzy pacjentów rozpoczynających leczenie antykoagulantem ale również do przeprowadzenia szkolenia.

Powyższe obserwacje wykazały, że edukacja pacjenta leczonego przeciwkrzepliwie zwiększa bezpieczeństwo terapii. Wprowadzenie do leczenia prostego zwalidowanego kwestionariusza pozwoli zindywidualizować szkolenie i umożliwi powtarzalną ocenę jego efektów podczas kolejnych wizyt.

Uzupełnieniem cyklu są prace, których jestem autorem/współautorem :

1. Polish regional differences in patient knowledge on atrial fibrillation and its management as well as in patterns of oral anticoagulant prescription.

Janion-Sadowska A, Sadowski M, **Koniecznyńska M**, Skonieczny G, Metzger-Gumiela A, Chrapek M, Sobieraj E, Bryk AH, Dębski M, Podolec P, Małecka B, Desteghe L, Heidbuchel H, Undas A. *Kardiologia Pol.* 2019;77(4):437-444.

2. Low Level of Knowledge of Atrial Fibrillation and Anticoagulant Treatment among Patients with Atrial Fibrillation Scheduled for Cardiac Surgery. Rajs T*, **Koniecznyńska M***, Sitkowski M, Lipska A, Śliwińska J, Malinowska KP, Desteghe L, Heidbuchel H, Legutko J, Undas A. *J Integr Car Open Access* 2020 Feb 29;3(1):5-7.

*Tomasz Rajs, Małgorzata Koniecznyńska - równy wkład autorów

3. **Bleeding Tolerance Among Patients With Atrial Fibrillation on Oral Anticoagulation.**

Rusin G, **Koniecznyńska M**, Bijak P, Desteghe L, Heidbuchel H, Malinowski KP, Undas A. *Can J Cardiol.* 2020;36(4): 500-508.

4. **Minor bleeding affects the level of knowledge in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulant therapy.**

Metzgier-Gumiela A, Skonieczny G, **Koniecznyńska M**, Desteghe L, Heidbuchel H, Undas A. *Int J Clin Pract.* 2020,74(6) 31:e13483.

W pierwszej pracy Janion-Sadowska A, Sadowski M, **Koniecznyńska M** i wsp. (*Kardiologia Pol.* 2019;77(4):437-444), poszerzyliśmy obserwację rozpoczętą przez mnie i badaczy z Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II (ośrodek I), na dwa dodatkowe ośrodki kardiologiczne: Oddział Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala w Toruniu (II), Świętokrzyskie Centrum Kardiologii w Kielcach (III).

W okresie od stycznia 2017 roku do czerwca 2018 roku, 1583 pacjentów z AF wypełniło JAKQ. Do ostatecznej analizy włączono 1525 pacjentów; spośród nich 32,9% otrzymywało leki z grupy VKA, a 67,1% — NOAC, w tym: rywaroksaban i dabigatran (każdy po 28,9%) oraz apiksaban (9,3%).

Średni wynik (*standard deviation*, SD) JAKQ w całej grupie wynosił 55,5% (18,4%). Pacjenci stosujący VKA uzyskiwali lepsze wyniki niż otrzymujący NOAC (58% [18,3%] vs. 54,3% [18,4%]; $p = 0,0002$); podobnie chorzy, u których czas od rozpoznania AF wynosił > 12 miesięcy, w porównaniu do pacjentów z krótszym czasem od rozpoznania AF (57,4% [17,5%] vs. 50% [19,9%]; $p < 0,0001$). Pomiędzy trzema ośrodkami zaobserwowano istotną różnicę wyników (I – 59,5%; II – 48,5%; III – 54,3%; $p < 0,0001$). We wszystkich ośrodkach liczba poprawnych odpowiedzi była odwrotnie skorelowana z wiekiem pacjentów. NOAC najczęściej stosowano w ośrodku III. Odsetek poprawnych odpowiedzi był mniejszy wśród pacjentów otrzymujących zredukowane dawki NOAC (35,4% pacjentów przyjmujących NOAC), w porównaniu z chorymi przyjmującymi pełne dawki w ośrodku I (56,9% vs 62,5%; $p = 0,012$) i II (48,1% vs 56,2%; $p = 0,003$).

Chorzy leczeni w dużym ośrodku akademickim z poradnią zaburzeń krzepnięcia osiągnęli lepsze wyniki, niż pacjenci w szpitalach wojewódzkich.

Uzyskane wyniki wskazują, że należy podejmować lokalne inicjatywy edukacyjne w celu poprawy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z AF. Proponujemy utworzenie i wprowadzenie do codziennego użytku narodowego programu edukacyjnego opartego na zwalidowanym kwestionariuszu, skierowanym do wszystkich

pacjentów wymagających długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego w celu poprawy rokowania.

W kolejnej pracy *Rajs T, Koniecznyńska M i wsp. (J Integr Car Open Access 2020 Feb 29;3(1):5-7)*, badaliśmy populację pacjentów z migotaniem przedsionków kierowanych do zabiegów kardiochirurgicznych w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii KSS Jana Pawła II. Do ostatecznej analizy włączyliśmy 144 pacjentów kierowanych do zabiegów kardiochirurgicznych, grupa kontrolna to 200 pacjentów dopasowanych pod względem wieku i płci, hospitalizowanych z powodu zaostrzenia niewydolności serca lub przyjętych celem diagnostyki schorzeń układu sercowo naczyniowego. Średni wynik JAKQ był niski i wynosił $47\pm 20\%$ w grupie chirurgicznej oraz $59\pm 18\%$ w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Spośród chorych kierowanych do zabiegów kardiochirurgicznych, zakwalifikowani do operacji zastawkowych mieli lepszą wiedzę niż kierowani do operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, odpowiednio $49\pm 19\%$ vs. $35\pm 18\%$; $p = 0,002$.

Podobnie jak w innych obserwacjach, zwraca uwagę niski poziom wiedzy dotyczący bezpieczeństwa terapii. Ta grupa chorych, a szczególnie kierowani i następnie poddani operacji implantacji mechanicznej protezy zastawkowej wymaga regularnych szkoleń, z uwagi na interakcje dietetyczne i lekowe, a także niebezpieczeństwo wynikające z nieadekwatnej antykoagulacji z zastosowaniem VKA. Obserwacja Clarkesmith i wsp. wykazała, że przeprowadzane regularnie co 3- 6 miesięcy szkolenie, wydłuża czas utrzymywania terapeutycznego poziomu INR.

Kolejne dwie prace dotyczyły powikłań krwotocznych.

W badaniu *Rusin G, Koniecznyńska M i wsp. (Can J Cardiol. 2020;36(4):500-508)*, ocenialiśmy jak czynniki kliniczne i poziom wiedzy wpływają na tolerancję krwawień wśród pacjentów z migotaniem przedsionków. Opierając się na badaniu LaHaye i wsp. zdefiniowaliśmy wskaźnik krwawienia (*Bleeding Ratio*) jako maksymalną liczbę poważnych krwawień które pacjent jest w stanie zaakceptować, żeby uniknąć jednego udaru. Badaną populację, 173 chorych leczonych przeciwkrzepliwie, arbitralnie podzieliliśmy na dwie grupy z wysokim wskaźnikiem krwawienia (mediana ≥ 4) i niskim (< 4 akceptowanych krwawień). Pacjenci z niskim wskaźnikiem krwawień $n = 85$, (49,1%), byli starsi, mieli dłuższy wywiad migotania przedsionków, częściej występowała u nich niewydolność serca, nie przebyli epizodów TIA. Przebycie epizodów niedokrwienia mózgu (TIA/udaru) zwiększało tolerancję krwawień, przebyte krwawienie niezależnie od jego charakteru, duże i małe zmniejszało tolerancję

krwawień. Nie wykazaliśmy zależności pomiędzy poziomem wiedzy mierzonym jako odsetek prawidłowych odpowiedzi JAKQ, a wskaźnikiem krwawienia, aczkolwiek pacjenci którzy mieli wyższy wskaźnik krwawienia, lepiej odpowiadali na pytanie dotyczące postępowania przed zabiegiem operacyjnym, dodatkowo leczeni NOAC lepiej odpowiadali na pytanie dotyczące pominiętej dawki antykoagulantu. Wyniki tej pracy mogą posłużyć wyodrębnieniu grupy pacjentów, którzy wymagają szczególnego szkolenia dotyczącego celów i zasad terapii antykoagulantami.

W artykule *Metzger-Gumiela A, Skonieczny G, Konieczńska M i wsp. (Int J Clin Pract. 2020;74(6):e13483)*, opublikowaliśmy wyniki naszych obserwacji dotyczących małych krwawień, w grupie 1525 pacjentów z AF otrzymujących antykoagulanty, którzy wypełnili kwestionariusz JAKQ. Znaczenie drobnych krwawień jest zwykle bagatelizowane chociaż zgłasza je ok. 40% pacjentów otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwe. Nawracające drobne krwawienia są uciążliwe dla chorego i nierzadko są powodem nieadekwatnej redukcji dawki leku przeciwkrzepliwego lub przerw w jego stosowaniu. W tekście szczegółowo opisaliśmy charakterystykę analizowanych drobnych krwawień. Drobne krwawienia były obserwowane u 567 (37,2%) pacjentów.

Ryzyko drobnego krwawienia było niższe w grupie stosującej NOAC niż VKA (33,5% vs. 44,6%; $p < 0,0001$). Pacjenci z drobnymi krwawieniami w wywiadzie odpowiadali lepiej na pytania zawarte w kwestionariuszu JAKQ (mediana, 62,5% vs. 56,2%; $p < 0,0001$), w tym na pytania dotyczące celu antykoagulacji (71,8% vs. 65,7%; $p = 0,01$), krwawienia jako objawu niepożądanego terapii (66,1% vs. 52,7%; $p < 0,0001$), byli lepiej poinformowani o stosowaniu leków przeciwbólowych w skojarzeniu z antykoagulantem (48% vs 35%; $p < 0,0001$).

Wykazaliśmy, że pacjenci którzy kontynuowali antykoagulację pomimo epizodów drobnych krwawień, mieli lepszą wiedzę o ryzyku krwawienia i bezpieczeństwie terapii, co wskazuje na pozytywny efekt edukacji zwiększającej wolę pacjentów do stosowania się do zaleceń terapii przeciwkrzepliwej i zmniejszenia ryzyka udaru.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

- współpraca z partnerskim szpitalem w Gentofte (Copenhagen University Hospital Gentofte), wymiana zawodowa, Kopenhaga, Dania (1997)
- koordynator w KSS im. Jana Pawła II wielośrodkowego projektu telemedycznego „ADAPT 2DC - adaptacja do zmian demograficznych”, realizowanego w ramach Programu dla Europy Środkowej współfinansowanego przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego (2007-2013)
- uczestnik projektu Innowacje w zdrowiu i opiece dla wszystkich ITHACA (*Innovation in Health And Care for All*) (2017-2021), warsztaty/wymiana zawodowa Limoges/Bordeaux, Francja (2018)
- współpraca naukowa z profesorem Hein Heidbuchel, prezesem EHRA (*European Heart Rhythm Association*), 2018-2020 i dr Lien Desteghe, Heart Centre Hasselt, Jessa Hospital Hasselt, Belgia; w wyniku współpracy powstały prace wchodzące w skład osiągnięcia: *Kardiologia Polska* 2018;76(7):1089-1096, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2019;129(1):28-35
- współpraca naukowa z Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Department of Biomolecular Medicine, Belgia dotycząca badań genetycznych u pacjentów z zespołem Ehlersa- Danlosa; w wyniku współpracy powstał artykuł w *Kardiologii Polskiej* 2019;77 (11): 1070-1073
- współpraca w badaniu wielośrodkowym JAKQ z oddziałem Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala w Toruniu i Świętokrzyskim Centrum Kardiologii w Kielcach; wspólny artykuł w *Kardiologii Polskiej* 2019;77(4):437-444 oraz w *International Journal of Clinical Practice* 2020;74(6):e13483

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

a. analiza bibliometryczna poza osiągnięciem naukowym, stan na dzień 17.01.2023

Liczba publikacji: 58 (43 opublikowane po uzyskaniu tytułu doktora), w tym 29 oryginalnych prac pełnotekstowych opublikowanych w czasopismach z wykazów MEiN

Sumaryczny wskaźnik *Impact Factor* (zgodnie z rokiem opublikowania pracy): **118,417**

Liczba cytowań : **731**, liczba cytowań bez autocytowań : **709**

Współczynnik Hirscha: **13**

Doniesienia zjazdowe (prezentowane w formie plakatowej i ustnej): 45

b. udział w projektach badawczych

- wykonawca projektu finansowanego przez NCN (OPUS2): Wpływ suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3 na funkcję śródbłonna, stres oksydacyjny, agregację płytek krwi i krzepnięcie oraz proces zapalny u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego. 2011/03/B/NZ5/05767, kierownik prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gajos (2011)
- wykonawca programu: Wczesna diagnostyka i prewencja choroby wieńcowej i udaru mózgu, realizowanego dla Urzędu Marszałkowskiego Województwa Małopolskiego, (2002-2006)
- wykonawca projektu: Międzynarodowy Projekt Interdyscyplinarny - przeprowadzenie badań w celu opracowania nowych algorytmów klinicznych i nowych usług badawczych, koordynacja modułu I- Wartość prognostyczna nieinwazyjnej oceny tętnic wieńcowych w DSCT przed planowanymi operacjami naczyniowymi i zastawkowymi (2011)
- autor i kierownik programu: Zadbaj o swoje serce po czterdziestce - małopolski program profilaktyki choroby niedokrwiennej serca (realizowany od 2022)

c. otrzymane nagrody

- nagroda za najlepszą pracę plakatową, 65 Konferencja PTK, Łódź (2002)
- nagroda za najlepszą pracę plakatową, Międzynarodowe Sympozjum Imaging, Management & Clinical Research, Kraków (2006)
- nagroda ministra zdrowia za zasługi dla ochrony zdrowia z 11.07.2012
- odznaka Honoris Gratia nadana przez Prezydenta Miasta Krakowa 09.06.2017
- Medal 30-lecia Odrodzonego Samorządu Krakowa za zasługi w walce z pandemią COVID 19 z 30.06.2021
- nagroda dla autorów jednej z najczęściej cytowanych prac w Kardiologii Polskiej w 2020r: **Differences in knowledge among patients with atrial fibrillation receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and vitamin K antagonists** Koniecznyńska M, Sobieraj E, Bryk A, et al. *Kardiologia Polska* 2018;76(7):1089-1096

d. działalność dydaktyczna

- wykłady z zakresu chorób wewnętrznych w cyklu Kliniczny Zarys Chorób dla studentów kierunku dietetyki Wydziału Technologii Żywności Uniwersytetu Rolniczego im. H. Kołłątaja (2015-2019)
- wykłady popularyzujące wiedzę medyczną w ramach Uniwersytetu Niegasnącej Młodości w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym, gościnnie w ramach Uniwersytetu Trzeciego Wieku w Politechnice Krakowskiej (2018-2020)
- prowadzenie zajęć ze studentami IV roku Wydziału Lekarskiego CM UJ w ramach przedmiotu Evidence Based Medicine EBM (od marca 2022)
- koordynator zajęć EBM dla School of Medicine in English CM UJ (od 2022)

e. członkostwo w organizacjach i towarzystwach naukowych

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
- Towarzystwo Internistów Polskich

f. recenzje publikacji w czasopismach

- Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej
- Journal of Clinical Medicine
- Patient Preference and Adherence
- Patient Education and Counseling
- Advances in Interventional Cardiology
- British Journal of Clinical Pharmacology
- Kardiologia Polska

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Opis głównych obszarów badań naukowych (poza osiągnięciem)

Kolejnym obszarem moich zainteresowań naukowych były badania prowadzone w grupie pacjentów z **cukrzycą t.2**, które tematycznie można zakwalifikować do dziedziny koagulologii. W cukrzycy t.2 obserwuje się zaburzenie równowagi między procesami krzepnięcia i fibrynolizy, zwiększony potencjał generacji trombiny oraz prozakrzepowy fenotyp skrzepu fibrynowego.

W pracy **Koniecznyńska M i wsp. (Thromb Haemost. 2014;111(4):685-93)** wykazałam, że pacjenci u których choroba trwała dłużej (> 5 lat), charakteryzowali się zwiększonym wytwarzaniem trombiny, inhibitora aktywatora plazminogenu (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1), tkankowego aktywatora plazminogenu (*t-PA antigen*), w porównaniu do grupy z cukrzycą trwającą poniżej 5 lat. Nie zaobserwowaliśmy różnic w zakresie tych parametrów u pacjentów z wyrównaną i niewyrównaną cukrzycą (definiowaną poziomem hemoglobiny glikowanej, odpowiednio: $HbA1c \leq 6.5\%$ i $HbA1c > 6.5\%$). Mniejsza przepuszczalność skrzepu fibrynowego (Ks), wydłużony czas jego lizy (*clot lysis time*, CLT), wyższy poziom maksymalnego stężenia produktów degradacji fibryny w przesączu (D-Dimer max), obserwowano zarówno w grupie z dłużej trwającą cukrzycą (> 5 lat) jak i w grupie z $HbA1c > 6.5\%$. W badanej populacji wpływ czasu trwania choroby na wytwarzanie trombiny, hipofibrynolizę i prozakrzepową strukturę skrzepu fibrynowego był silniejszy niż wpływ poziomu wyrównania cukrzycy. Jednocześnie analizowaliśmy tą samą grupę pacjentów w aspekcie wpływu różnych poziomów glikemii na strukturę skrzepu fibrynowego. U pacjentów z hipoglikemią definiowaną jako poziomy glikemii na czczo < 4.5 mmol/l, zaobserwowaliśmy zwiększone wytwarzanie trombiny oraz formowanie gęstych skrzepów fibrynowych o zmniejszonej przepuszczalności (*Gajos G, Koniecznyńska M i wsp. Cardiovasc Diabetol. 2015 May 1;14:44.*)

W opisanej grupie pacjentów przeprowadziłam prospektywną obserwację (mediana 72 miesiące). Pierwszorzędownym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu wykazaliśmy, że w grupie pacjentów z cukrzycą t.2, tworzenie gęstszych skrzepów fibrynowych opornych na fibrynolizę może być czynnikiem ryzyka długoterminowej śmiertelności z przyczyn sercowo naczyniowych. Zgon obserwowano częściej w grupie z wyższym poziomem maksymalnego stężenia produktów degradacji fibryny w przesączu (D-Dimer max), niższymi wartościami stężenia produktów degradacji fibryny w równych odstępach czasowych (D- Dimer rate), zwiększonym poziomem trombiny. W analizie

wieloczynnikowej predyktorem śmiertelności z przyczyn sercowo naczyniowych były: podwyższony poziom D-Dimer max, białka C reaktywnego, starszy wiek i uprzednio rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego (*Bryk AH, *Konieczńska M, i wsp. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):47, * - równy wkład autorów).

Ponadto prowadziłam badania nad innymi czynnikami wpływającymi na zjawiska prozakrzepowe w cukrzycy. Fibronektyna jest glikoproteiną występującą w postaci rozpuszczalnej w osoczu i innych płynach biologicznych oraz w postaci nierozpuszczalnej wytwarzanej w tkankach. Fibronektyna wytwarzana przez komórki inne niż hepatocyty (fibroblasty, limfocyty, makrofagi, mioocyty naczyń krwionośnych) nazywana jest komórkową – cellular cFn. Fibronektyna jest markerem uszkodzenia ściany naczynia. W grupie pacjentów z cukrzycą i chorobami układu sercowo naczyniowego: chorobą wieńcową, miażdżycą tętnic dogłównych lub obwodowych, obserwowaliśmy wyższe poziomy cFn, i gęstszą strukturę skrzepu fibrowego. W badanej przez nas grupie podwyższone poziomy cFn korelowały z niekorzystną strukturą skrzepu fibrynowego, niezależnie od czasu trwania choroby i poziomów glikemii (**Konieczńska M** i wsp. *Thromb Haemost.* 2017;117(9):1671-1678).

Kolejne dwa badania dotyczyły wpływu stresu oksydacyjnego na zjawiska prozakrzepowe w cukrzycy. Hiperglikemia zaburza prawidłowy przebieg procesów oksydacyjno-redukcyjnych, prowadząc do nadprodukcji wolnych rodników i generacji stresu oksydacyjnego. Oznaczaliśmy w krwi żyłnej markery stresu oksydacyjnego : nitrotyrozynę, rozpuszczalną formę receptora końcowych produktów glikacji białek (*the soluble form of receptor for advanced glycation end products*, sRAGE), 8-iso-prostaglandynę F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}), oksydowane lipoproteiny małej gęstości (oxidized low-density lipoprotein; oxLDL), końcowe produkty glikacji białek (*advanced glycation end products*, AGE). Wykazaliśmy, że zwiększony stres oksydacyjny zmienia strukturę skrzepu fibrynowego u pacjentów z cukrzycą t.2, niezależnie od czasu trwania choroby i kontroli glikemii (*Lados-Krupa A, Konieczńska M* i wsp. *J Diabetes Res.* 2015; 2015:456189). W pracy *Bryk AH, Konieczńska M* i wsp (*Thromb Haemost.* 2019;119(2):213-222) wykazaliśmy, że nasilenie stresu oksydacyjnego nasila hipofibryrolizę.

Oznaczono całkowitą karbonylację osocza, stężenie substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym oraz całkowitą zdolność antyoksydacyjną osocza. Wykazaliśmy, że całkowita karbonylacja osocza zależy od wartości HbA_{1c}, czasu trwania cukrzycy i współistniejącej choroby sercowo naczyniowej. Całkowita karbonylacja osocza korelowała dodatnio z czasem lizy skrzepu ocenionym według Lisman i wsp., oraz ujemnie z przepuszczalnością skrzepu.

Uczestniczyłam także w badaniach dotyczących stanu zakrzepowego w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków.

W prospektywnej obserwacji grupy pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych rywaroksabanem wykazaliśmy, że ocena przepuszczalności skrzepu fibrynowego (Ks) w tej grupie, pomaga zidentyfikować osoby ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowym i krwotocznym niezależnie od skal ryzyka CHA₂DS₂-VASc czy HAS BLED (*Janion-Sadowska A, Chrapek M, Konieczńska M, Undas A. Stroke. 2019;50:185–188*). Zmniejszoną przepuszczalność skrzepu obserwowano zarówno w grupie u których zarejestrowano epizod niedokrwienia mózgu: udar lub TIA jak i w grupie z klinicznie istotnymi krwawieniami, podczas gdy u chorych z dużą przepuszczalnością skrzepu fibrynowego, zwiększone było ryzyko niewielkiego krwawienia w porównaniu z chorymi z małą przepuszczalnością skrzepu.

W kolejnej obserwacji wśród pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych VKA, zmniejszenie nasilenia fibrynolizy, co odzwierciedla przedłużony czas lizy skrzepu, wiązało się z 8-krotnym zwiększeniem częstości udaru mózgu lub TIA (8,67% rocznie vs. 1,1% rocznie) (*Drabik L, Konieczńska M, Undas A. Can J Cardiol. 2020;36(1):119-126*).

Odrębna tematyka to zagadnienia związane z obturacyjnym bezdechem sennym (*obstructive sleep apnea, OSA*). W 2010 r w ramach prowadzonego przeze mnie Oddziału Szybkiej Diagnostyki utworzono Małopolskie Centrum Bezdechu, w którym wykonujemy badania polisomnograficzne i wdramy terapię stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (*continuous positive airway pressure, CPAP*). Stopień ciężkości bezdechu oceniamy na podstawie wskaźnika bezdechów i sptyconych oddechów (*apnea-hypopnea index, AHI*) w ciągu godziny snu, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu (*American Academy of Sleep Medicine, AASM*). W grupie pacjentów, u których stwierdziliśmy występowanie umiarkowanego (AHI 15-29) lub ciężkiego bezdechu sennego (AHI ≥30), obserwowaliśmy w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym powiększenie jamy prawej komory i upośledzenie jej funkcji wyrażonej jako obniżenie amplitudy ruchu skurczowego pierścienia zastawki trójdzielnej (*tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE*) (*Harańczyk M, Konieczńska M, Płazak W. Adv Respir Med. 2021;89(5):493-500*). W ciągu 3 lat obserwacji tej grupy pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim OSA, wśród przestrzegających zaleceń i stosujących terapię CPAP obserwowaliśmy poprawę funkcji

prawej komory wyrażonej jako wzrost TAPSE i maksymalnej skurczowej prędkości S' ruchu pierścienia trójdzielnego, nie stwierdziliśmy wpływu terapii na wymiary prawej komory (Harańczyk M, **Koniecznyńska M**, Płazak W. *Sleep and Biological Rhythms* 2022;20:65-72). W kolejnej pracy (Harańczyk M, **Koniecznyńska M**, Płazak W. *Sleep Breath* 2022;26(1):231-242) analizowaliśmy wpływ OSA i terapii CPAP na funkcję śródbłonna. Zaobserwowaliśmy istotnie wyższy poziom rozpuszczalnej formy molekuly adhezyjnej (*soluble form of intercellular adhesion molecule-1*, sICAM-1) oraz endoteliny- 1, u pacjentów z OSA i BMI > 40 kg/m². Wysokie wartości AHI korelowały z poziomami sICAM-1 i niższą saturacją, tym samym potwierdzając uprzednie wyniki badań, wskazujące na wpływ powtarzalnej hipoksji na uszkodzenie śródbłonna. Terapia CPAP nie zmieniła istotnie poziomu biomarkerów.

W publikacji Domaradzki D, Lelakowski J, **Koniecznyńska M**, Matusik PT. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132:16236, przedstawiliśmy wyniki naszych obserwacji dotyczących korzystnego wpływu terapii CPAP na redukcję komorowych zaburzeń rytmu zarówno pojedynczych jak i form złożonych – w postaci nieutralizowanych częstoskurczów komorowych. Szczególne korzyści odnieśli pacjenci u których rejestrowano wyjściową ciężką desaturację definiowaną jako SpO₂ ≤80% i pacjenci z dominacją arytmii nocnej.

Aktualnie wspólnie z dr hab. Ewą Wypasek prowadzę badania w grupie pacjentów z wysokim poziomem lipoproteiny (a), obserwowanych w ramach Małopolskiego Programu Profilaktyki Choroby Niedokrwiennej Serca. Uczestniczę także w pracach zespołu Zakładu Chorób Zatorowo-Zakrzepowych CM UJ kierowanego przez prof. dr hab. n. med. Anettę Undas, prowadzimy badania nad wpływem terapii hipolipemizującej na czynniki krzepnięcia.