

Katowice 21.08.2023 r.

Ocena

osiągnięć naukowych dr n.med. Małgorzaty Koniecznyńskiej w związku z prowadzonym postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

I. Dane ogólne.

Małgorzata Koniecznyńska ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im.M.Kopernika w Krakowie w 1991 roku. W 1999 roku uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, a w 2008 roku tytuł specjalisty w dziedzinie kardiologii. W 2005 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie po obronie rozprawy pt. „Zastosowanie wskaźnika uwapnienia w ocenie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych”. W 2015 roku ukończyła studia podyplomowe „Zarządzanie Jednostkami Opieki Zdrowotnej” w Collegium Medicum UJ w Krakowie. Od 1992 roku zatrudniona jest do nadal w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II. Do 1999 r. zatrudniona była w Oddziale Wirusowego Zapalenia oraz w latach 2000-2010 w Ośrodku Diagnostyki i Rehabilitacji Chorób Serca i Płuc powyższego Szpitala. Od 2010 roku pełni funkcję kierownika Oddziału Szybkiej Diagnostyki, a od marca 2022 roku zatrudniona jest również na stanowisku asystenta w Zakładzie Chorób Zatorowo-Zakrzepowych Instytutu Kardiologii CM UJ.

II. Ocena dorobku naukowego

Dr n.med. Małgorzata Koniecznyńska posiada znaczący dorobek naukowy. Składa się on z 40 prac oryginalnych, 6 prac kazuistycznych i 2 prac poglądowych. Sumaryczny Impact Factor z wyłączeniem publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi 118,417 punktów; liczba cytowań dotycząca wszystkich publikacji -731 (bez autocytowań 709), a współczynnik Hirscha dotyczący wszystkich publikacji wynosi 13. Godnym podkreślenia jest fakt 12 publikacji w czasopismach należących do Q1. Kandydatka istotnie powiększyła swój dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora (wartość IF zwiększyła się z 10,251 do

118.417 punktów), co dowodzi stałego rozwoju naukowego kandydatki. Dr Koniecznyńska jest współautorką dwóch rozdziałów w monografiach oraz 45 komunikatów na kongresach.

Ocena cyklu 4 publikacji dotyczących oceny wiedzy pacjentów poddanych terapii przeciwkrzepliwej

Autorka zgłasza cykl 4 powiązanych tematycznie publikacji, zatytułowany „Wiedza pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie – czynniki determinujące i znaczenie rokownicze” do postępowania habilitacyjnego jako osiągnięcie zgodne z art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Cykl ten składa się z 4 opublikowanych opracowań oryginalnych. Dr Koniecznyńska jest pierwszym autorem w każdym z przedłożonych artykułów cyklu. W każdym z tych artykułów udział dr Koniecznyńskiej w powstaniu pracy był znaczący, co potwierdzili współautorzy. Tematyka przedstawianych do oceny prac koncentruje się na zagadnieniach oceny wiedzy pacjentów leczonych lekami przeciwkrzepliwymi z powodu migotania przedsionków lub zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych. Podjęta przez autorkę tematyka badań ma istotne znaczenie praktyczne z kilku powodów. Wzrasta liczba osób w każdej populacji mających wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego. Stosowanie tej terapii ma na celu zmniejszenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego, a jednocześnie leczenie to wiąże się z ryzykiem powikłań krwotocznych. Świadomość leczonych pacjentów w zakresie celu leczenia, korzyści oraz ryzyka powikłań powinna mieć znaczenie dla efektów terapii. Istotnym elementem w analizie jest także rodzaj stosowanego leku przeciwkrzepliwego, tj. z grupy antagonistów witaminy K (VKA) lub spośród tzw. nowych doustnych antykoagulantów (NOAC), tj. antagonisty trombiny – dabigatran lub antagonisty czynnika Xa – rywaroksaban lub apiksaban.

Celem przeprowadzonych badań włączonych do cyklu była analiza poziomu wiedzy pacjentów poddawanych przewlekłej terapii przeciwkrzepliwiej w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków oraz w grupie z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Analizowano wiedzę w zakresie powikłań zakrzepowych i krwotocznych, tolerancję krwawień, badano efekty podjętych działań edukacyjnych oraz analizowano związek wiedzy pacjentów z rokowaniem odległym.

Pierwsza praca cyklu opublikowana w *Kardiologii Polskiej* w 2018 roku przedstawia analizę wiedzy pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie z powodu migotania przedsionków. Praca ta okazała się jedną z najczęściej cytowanych prac w *Kardiologii Polskiej* w 2020 roku. Porównano wiedzę pomiędzy grupami leczonymi antagonistą witaminy K a jednym z leków z grupy NOAC. W badaniu zastosowano zwalidowaną ankietę JAKQ udostępnioną przez autorów z Uniwersytetu Hasselt w Belgii. W badaniu wzięło udział 479 pacjentów. Mediana odsetka prawidłowych odpowiedzi wynosiła jedynie 62,5%. Więcej prawidłowych odpowiedzi udzielały kobiety. Nie wykazano różnic w odpowiedziach na temat migotania przedsionków i antykoagulantów pomiędzy osobami zażywającymi NOAC i VKA, chociaż pacjenci stosujący NOAC wykazywali się lepszą znajomością w zagadnieniach związanych z bezpieczeństwem terapii. Badanie to było pierwszym w polskiej literaturze opracowaniem wiedzy pacjentów na temat migotania przedsionków i leczenia przeciwkrzepliwego. Autorzy wskazują na celowość zwiększenia wysiłków edukacyjnych u pacjentów leczonych antykoagulantami.

Druga praca cyklu, tematycznie pionierska w literaturze, opublikowana w 2022 roku w *Thrombosis Research* dotyczy również populacji chorych z migotaniem przedsionków leczonych przeciwkrzepliwie w liczbie 174 osób, poddanych długoterminowej obserwacji średnio 42 miesiące (mediana). Analizowano związek wiedzy chorych na temat różnych aspektów leczenia przeciwkrzepliwego na podstawie 16 punktowego kwestionariusza JAKQ a rejestrowanymi zdarzeniami niepożądanymi w postaci powikłań zakrzepowych lub krwotocznych oraz zgonu w obserwacji kilkuletniej. Pacjenci świadomi konieczności regularnego zażywania antykoagulantu mieli niższe ryzyko wystąpienia epizodu niedokrwienia OUN. Uzyskanie niskiej punktacji w kwestionariuszu wiedzy przez badanych znamienne wiązało się z większym ryzykiem zdarzeń krwotocznych. Predyktorami zdarzeń niedokrwiennych, krwotocznych lub zgonu okazały się: mniejsza wiedza o migotaniu przedsionków i leczeniu przeciwkrzepliwym, dłuższe leczenie przeciwkrzepliwie oraz większa punktacja w skali CHA_2DS_2-VASc .

Kolejne dwie publikacje cyklu dotyczą badań u chorych z żylną chorobą zakrzepowozatorową (ZChZZ). Publikacja w *Pol Arch Intern Med* z 2019 roku zawiera badania wiedzy 273 chorych po przebyciu ZChZZ z zastosowaniem zmodyfikowanego arkusza JAKQ. Mediana odsetka prawidłowych odpowiedzi była niska i wynosiła 64%. Pacjenci w młodszym wieku wykazywali istotnie większą wiedzę na temat choroby. Nie było różnic w zakresie

wiedzy pomiędzy chorymi stosującymi NOAC w stosunku do VKA, jak również z uwzględnieniem płci. Tylko 1/3 chorych wiedziało jak postąpić w przypadku opuszczenia dawki leku, a tylko połowa знаła najbezpieczniejszy środek przeciwbólowy przy stosowaniu antykoagulantów. Autorzy wykorzystali u części chorych kwestionariusz JAKQ do celów edukacji omawiając z chorym poszczególne odpowiedzi, z korzystnym efektem poprawy wskaźnika odpowiedzi po szkoleniu. Wyniki pracy wskazują na konieczność poprawy wiedzy pacjentów z VTE, w szczególności u osób w starszym wieku.

Drugie opracowanie uwzględniające chorych z zakrzepicą żył głębokich (VTE) opublikowane w *Thrombosis Research* w roku 2020 obejmuje grupę 153 chorych po ostrym incydencie, leczonych przeciwkrzepliwie przy braku identyfikowalnego czynnika przyczynowego. Oceniano tzw. wskaźnik krwawienia będący maksymalną liczbą poważnych krwawień akceptowanych przez chorego aby zapobiec kolejnemu epizodowi VTE. Chorym przedstawiono informacje dotyczących korzyści i powikłań w czasie leczenia przeciwkrzepliwego. Dla oceny wiedzy chorych o VTE i antykoagulacji zastosowano kwestionariusz JAKQ-VTE. Niższy wskaźnik krwawień był akceptowany przez osoby z izolowaną zakrzepicą żył kończyn dolnych, nawrotową ŻChZZ oraz chorujących na cukrzycę. Pacjenci akceptujący więcej krwawień byli młodszy i przebyli jedynie izolowany incydent zatorowości płucnej. Wyniki badań wykazały, że akceptacja potencjalnych dużych krwawień w czasie leczenia związana jest nie tylko z wiekiem i czynnikami klinicznymi lecz także z wiedzą o VTE oraz o antykoagulacji. Wskazana jest więc edukacja pacjentów wymagających długotrwałej terapii przeciwkrzepliwej.

W podsumowaniu cyklu prac, autorka stwierdza, że: 1/ pacjenci leczeni przeciwkrzepliwie mają niski poziom wiedzy na temat arytmii, terapii antykoagulantami oraz na temat bezpieczeństwa terapii. Zastosowany kwestionariusz JAKQ jest przydatnym narzędziem do oceny wiedzy pacjentów, ale także dla zindywidualizowanego szkolenia chorych.

Uważam, że wyniki badań w przedstawionym cyklu prac są nowatorskie w literaturze światowej i wnoszą ważne informacje praktyczne wskazujące na ograniczoną wiedzę pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe. Brak dostatecznej wiedzy leczonych chorych naraża ich na większe ryzyko powikłań, stąd konieczność zwiększenia wysiłków edukacyjnych.

Tematyka wiedzy pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie była tematem czterech innych opublikowanych prac, w których dr Małgorzata Konieczńska była jedną ze współautorek.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr Małgorzaty Konieczńskiej obok głównej tematyki, tj. wiedzy pacjentów zakwalifikowanych do leczenia przeciwkrzepliwego, zawartej w zgłoszonym cyklu publikacji i innych publikacjach z tej tematyki, obejmuje również szereg publikacji z jej współautorstwem dotyczących innych zagadnień które były przedmiotem jej aktywności badawczej.

Wśród opublikowanych prac naukowych można wyodrębnić trzy główne kierunki badań:

1/ Badania procesów krzepnięcia i fibrynolizy u chorych z cukrzycą typu 2

2/ Badania skrzepu fibrynowego i aktywności fibrynolitycznej u chorych z migotaniem przedsionków

3/ Ocena efektów terapii stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP) u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym

Ad.1. Cykl 6 publikacji zawierających badania chorych na cukrzycę typu 2 dostarcza wartościowych informacji dotyczących analizy czynników wpływających na występowanie zaburzeń koagulologicznych w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej. Badania wykazały zwiększone wytwarzanie czynników prokrzepowych u osób z dłużej, tj. >5 lat, trwającą cukrzycą, mniejszą przepuszczalność skrzepu fibrynowego i wydłużony czas jego lizy. Również hipoglikemia sprzyjała tworzeniu gęstych skrzepów o zmniejszonej przepuszczalności (*Thromb Haemost* 2014;111:685-93; *Cardiovasc Diabetol* 2015;14::44). Prospektywne badania obserwacyjne dowiodły, że predyktorem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych był podwyższony poziom D-dimer, białka C-reaktywnego, starszy wiek i rozpoznana już wcześniej choroba sercowo-naczyniowa (*Cardiovasc Diabetol* 2021;20;47). W innych badaniach chorych na cukrzycę ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego (*Thromb Haemost* 2017;117:1671-1678) stwierdzono wyższe poziomy fibronektyny, będącej markerem uszkodzenia ściany naczynia oraz gęstszą strukturę skrzepu fibrynowego. Autorzy wykazali ponadto w kolejnych badaniach, wpływ

zwiększonego stresu oksydacyjnego u chorych na cukrzycę na niekorzystną zmianę struktury skrzepu fibrynowego i zmniejszenie fibrynolizy, niezależnie od czasu trwania cukrzycy i kontroli glikemii (*J Diabetes Res* 2015;art. No 183094:1-8; *Thromb Haemost* 2019;119:213-222).

Ad.2. Badania w grupie pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych rywaroksabanem dowiodły przydatności oznaczania przepuszczalności skrzepu fibrynowego w identyfikacji chorych wysokiego ryzyka zakrzepowego i krwotocznego, niezależnie od popularnych skal ryzyka (*Stroke*;2019;50:185-188). W innym badaniu, pacjentów leczonych VKA stwierdzenie zmniejszenia nasilenia fibrynolizy wiązało się z 8-krotnie zwiększonym ryzykiem udaru mózgu lub TIA (*Can J Cardiol* 2020;36:119-126).

Ad.3. Cykl 4 publikacji obejmujących badania chorych z obturacyjnym bezdechem sennym poddanych terapii CPAP dostarczył interesujących i przydatnych w praktyce klinicznej wyników (*Adv Respir Med.* 2021;89:493-500; *Sleep and Biological Rhythms* 2022;20:65-72; *Sleep Breath* 2022;26:231-242; *Pol Arch Intern Med.* 2022;132:16236). Dowiedziono u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią bezdechu powiększenie wymiaru oraz obniżenie funkcji skurczowej prawej komory. W czasie 3-letniej obserwacji u pacjentów stosujących CPAP zarejestrowano poprawę funkcji prawej komory bez zmiany jej wymiaru. Analiza poziomu biomarkerów wykazała wpływ powtarzalnej hipoksji na uszkodzenie śródbłonna, a terapia CPAP niestety nie zmieniała poziomu biomarkerów. Udowodniono także korzystny wpływ terapii CPAP na redukcję komorowych zaburzeń rytmu serca, szczególnie u chorych z ciężką desaturacją i nasileniem nocnej arytmii komorowej.

Podsumowując aktywność badawczą dr Koniecznyńskiej w zakresie pozostałego dorobku naukowego stwierdzam, że jej aktywność obejmuje kilka ważnych klinicznie obszarów zainteresowania. Autorka wykazuje się nieprzerwaną aktywnością badawczą, co świadczy o jej stałym rozwoju naukowym, a opublikowane prace prezentują nowe informacje przydatne w praktyce klinicznej.

W swojej wieloletniej aktywności badawczej, dr Koniecznyńska realizowała swoje projekty we współpracy z innymi ośrodkami badawczymi w kraju i za granicą: 1/ współpraca z partnerskim szpitalem w Gentofte Uniwersytetu w Kopenhadze; 2/ uczestniczka międzynarodowego projektu ITHACA w ramach wymiany zawodowej z Limoges/Bordeaux Francja; 3/ współpraca naukowa z Heart Centre Hasselt (Belgia); 4/ wspólne badania z Ghent

University Hospital (Belgia); 5/ współpraca w badaniu wielośrodkowym z Świętokrzyskim Centrum Kardiologii w Kielcach. Dr Koniecznyńska była koordynatorem wielośrodkowego projektu telemedycznego ADAPT 2DC.

Dr Koniecznyńska była autorką i kierownikiem małopolskiego programu Zadbaj swoje zdrowie po czterdziestce (2022).

Brała czynny udział jako wykonawca w trzech projektach badawczych finansowanych w drodze konkursów, w tym projektu finansowanego przez NCN (OPUS2).

Dr Małgorzata Koniecznyńska otrzymała Nagrodę Ministra Zdrowia za zasługi dla ochrony zdrowia w 2012 roku; odznakę Honoris Gratia nadaną przez Prezydenta Miasta Krakowa w 2017 roku oraz Medal 30-lecia Odrodzonego Samorządu Krakowa za zasługi w walce z pandemią COVID-19.

III. Działalność dydaktyczna i organizacyjna.

Dr Koniecznyńska prowadziła wykłady z chorób wewnętrznych dla studentów kierunku dietetyka Uniwersytetu Rolniczego.

Od 2022 roku prowadzi zajęcia ze studentami VI roku Wydziału Lekarskiego CM UJ z przedmiotu Evidence Based Medicine, będąc również koordynatorem zajęć z tego przedmiotu dla School of Medicine in English CM UJ.

IV. Podsumowanie

W podsumowaniu oceny dorobku naukowego dr Małgorzaty Koniecznyńskiej stwierdzam, że jej publikacje mają duże walory poznawcze i praktyczne. Cykl prac badań dotyczących wiedzy pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie z zastosowaniem zwalidowanego kwestionariusza należy zaliczyć do wartościowych i unikalnych w piśmiennictwie krajowym i światowym.

Całokształt znaczącego dorobku naukowego dr n.med. Małgorzaty Koniecznyńskiej, wartość jej publikacji zawierających szereg ważnych wniosków w aspekcie poznawczym i praktycznym dowodzą jej dojrzałości i dużego doświadczenia w prowadzeniu badań

naukowych. Jej badania w zgłoszonym cyklu czterech publikacji wnoszą znaczny wkład w rozwój kardiologii klinicznej.

Osiągnięcia naukowe dr Małgorzaty Konieczkińskiej spełniają kryteria określone w artykule 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2022 r., poz. 574 ze zm.).

Mam zaszczyt przedłożyć Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie moją jednoznacznie pozytywną ocenę dorobku naukowego dr n.med. Małgorzaty Konieczkińskiej w związku z prowadzonym postępowaniem habilitacyjnym.