



**Autoreferat**  
**przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych**

dr n. med. Jolanta Sawicka-Powierza

Białystok, 2019

## 1. Imię i nazwisko

Jolanta Sawicka-Powierza

## 2. Uzyskane dyplomy, stopnie naukowe i zawodowe

### Dyplomy

- **Dyplom lekarza** wydany przez Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Uniwersytet Medyczny w Białymstoku), 1984 rok.
- **Dyplom doktora nauk medycznych** nadany przez Radę Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku, 1994 rok.  
Tytuł rozprawy doktorskiej: „Hemostaza płytkowa u pacjentów przewlekle nadużywających alkoholu w okresie abstynencji.” Promotor: dr hab. n. med. Anna Bodzenta-Łukaszyk.

### Stopnie zawodowe

- 1988 rok - specjalizacja 1 stopnia z chorób wewnętrznych
- 1995 rok - specjalizacja z medycyny rodzinnej
- 1998 rok - specjalizacja 2 stopnia z chorób wewnętrznych
- 2010 rok – specjalizacja z angiologii

## 3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

- od 1 lutego 1985 roku - asystent w Zakładzie Podstawowej Opieki Zdrowotnej (aktualnie Zakład Medycyny Rodzinnej) w Akademii Medycznej w Białymstoku, oraz na części etatu w Klinice Hematologii w Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.
- od 1 lutego 2008 roku do chwili obecnej - adiunkt w Zakładzie Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego (aktualnie Zakład Medycyny Rodzinnej) Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, oraz na części etatu w Klinice Hematologii z Pododdziałem Chorób Naczyń w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.

#### 4. Wskazanie osiągnięcia naukowego

##### a. Tytuł osiągnięcia

***Wybrane aspekty leczenia antagonistami witaminy K w podstawowej opiece zdrowotnej***

##### b. Osiągnięcie naukowe tworzy cykl 9 powiązanych ze sobą publikacji

**P-1. Sawicka-Powierza J, Konstantynowicz J, Jabłońska E, Żelazowska-Rutkowska B, Jelski W, Abramowicz A, Sasinowski C, Chlabicz S.** The association between long-term acenocoumarol treatment and vitamin D deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 226. DOI: 10.3389/fendo.2018.00226. [KBN/MNiSW 0; IF 3,519]

*Mój wkład: stworzenie koncepcji pracy, finansowanie z pracy statutowej, zebranie materiału biologicznego, analiza statystyczna, wykonanie zestawień graficznych, zebranie piśmiennictwa, napisanie tekstu manuskryptu, przygotowanie wersji ostatecznej, autor korespondencyjny. **Udział procentowy 85%.***

**P-2. Sawicka-Powierza J, Jabłońska E, Ratajczak-Wrona W, Rogowska-Szadkowska D, Garley M, Ołtarzewska AM, Chlabicz S, Konstantynowicz J.** Bone metabolism markers and bone mineral density in patients on long-term acenocoumarol treatment: a cross-sectional study. *J Clin Med*. 2018; 7(10), pii: E372. DOI: 10.3390/jcm7100372. [KBN/MNiSW 0; IF 5,583]

*Mój wkład: stworzenie koncepcji pracy, finansowanie z pracy statutowej, zebranie materiału biologicznego, analiza statystyczna, wykonanie zestawień graficznych, zebranie piśmiennictwa, napisanie tekstu manuskryptu, przygotowanie wersji ostatecznej, autor korespondencyjny. **Udział procentowy 75%.***

**P-3. Sawicka-Powierza J, Buczkowski K, Chlabicz S, Gugnowski Z, Powierza K, Ołtarzewska AM.** Quality control of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in primary care patients in Poland: a multi-centre study. *Kardiol Pol*. 2018; 46, 4: 764-769. DOI: 10.5603/KP.2018.0011.

[KBN/MNiSW 15; IF 1,227]

*Mój wkład: stworzenie koncepcji pracy, finansowanie z pracy statutowej, zebranie wywiadu i wyników badań, analiza statystyczna, wykonanie zestawień graficznych, napisanie tekstu manuskryptu, zebranie piśmiennictwa, przygotowanie wersji ostatecznej, autor korespondencyjny. **Udział procentowy 75%.***

**P-4. Sawicka-Powierza J, Ołtarzewska AM, Chlabicz S.** Powikłania krwotoczne u pacjentów przewlekle leczonych acenokumarolem. [Haemorrhagic complications among patients on life-long acenocoumarol therapy.] *Przeł Lek.* 2008; 65, 7-8: 340-344. **[KBN/MNiSW 6; IF 0]**

*Mój wkład: stworzenie koncepcji pracy, finansowanie z pracy statutowej, zebranie wywiadu od pacjentów, analiza statystyczna, wykonanie zestawień graficznych, napisanie tekstu manuskryptu, przygotowanie wersji ostatecznej, autor korespondencyjny. **Udział procentowy 90%.***

**P-5. Sawicka-Powierza J, Ołtarzewska AM, Chlabicz S.** Wiedza o zasadach bezpiecznego stosowania doustnych antykoagulantów u chorych leczonych przewlekle acenokumarolem. [Knowledge of patients undergoing long-term acenocoumarol treatment about the safety of anticoagulant therapy.] *Pol Merkur Lek.* 2007; 22, 127: 36-40. **[KBN/MNiSW 6; IF 0]**

*Mój wkład: stworzenie koncepcji pracy, finansowanie z pracy statutowej, zebranie wywiadu od pacjentów, analiza statystyczna, wykonanie zestawień graficznych, napisanie tekstu manuskryptu, przygotowanie wersji ostatecznej, autor korespondencyjny. **Udział procentowy 90%.***

**P-6. Sawicka-Powierza J.** Jak utrzymać INR w zakresie terapeutycznym u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K? [How to maintain the INR in therapeutic range in patients treated with vitamin K antagonists?] *Lek Rodz.* 2011; 16, 10: 968-976. **[KBN/MNiSW: 3; IF 0]**

*Mój wkład: stworzenie koncepcji pracy, zebranie piśmiennictwa, napisanie tekstu manuskryptu, przygotowanie wersji ostatecznej, autor korespondencyjny. **Udział procentowy 100%.***

**P-7. Sawicka-Powierza J, Ołtarzewska AM, Rogowska-Szadkowska D, Chlabicz S.** Stosowanie doustnych antykoagulantów w ramach opieki ambulatoryjnej. [Use of oral anticoagulants in outpatient setting.] *Pol Merkur Lek.* 2008; 24, 143: 463-467. **[KBN/MNiSW 6; IF 0]**

*Mój wkład: stworzenie koncepcji pracy, zebranie piśmiennictwa, napisanie tekstu manuskryptu, przygotowanie wersji ostatecznej, autor korespondencyjny. **Udział procentowy 85%.***

**P-8. Sawicka-Powierza J, Rogowska-Szadkowska D, Ołtarzewska AM, Chlabicz S.** Czynniki wpływające na działanie doustnych antykoagulantów. Interakcje z lekami i pożywieniem. [Factors influencing activity of oral anticoagulants. Interactions with drugs and food.] *Pol Merkur Lek.* 2008; 24, 143: 458-462. **[KBN/MNiSW 6; IF 0]**

*Mój wkład: stworzenie koncepcji pracy, zebranie piśmiennictwa, napisanie tekstu manuskryptu, przygotowanie wersji ostatecznej, autor korespondencyjny. **Udział procentowy 85%.***

**P-9. Sawicka-Powierza J, Oltarzewska M, Chlabicz S.** Postępowanie z pacjentami leczonymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi podczas leczenia stomatologicznego. [Dental management of patients on oral anticoagulants.] Czas Stomatol. 2007; 60, 10: 684-691. **[KBN/MNiSW 9; IF 0]**

*Mój wkład: stworzenie koncepcji pracy, zebranie piśmiennictwa, napisanie tekstu manuskryptu, przygotowanie wersji ostatecznej, autor korespondencyjny. **Udział procentowy 90%.***

**Łączna wartość bibliometryczna cyklu powyżej wymienionych publikacji wynosi:**

**punkcja MNiSW: 51; IF: 10,329**

IF podany jest dla roku opublikowania artykułu zgodnie ze stanem na dzień 15.02.2019 roku. Punkty MNiSW podane dla roku opublikowania artykułu zgodnie z wykazami czasopism opublikowanymi przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

**c. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

W autoreferacie opisałam cykl przeprowadzonych badań na temat leczenia antagonistami witaminy K (vitamin K antagonist, VKA), acenokumarolem i warfaryną, wśród dorosłych pacjentów. Przedstawiłam uzyskane wyniki badań dotyczące wpływu VKA na metabolizm kości, jakości leczenia przeciwkrzepliwego przy użyciu VKA oraz wskazałam na sposoby mogące poprawić jakość leczenia przeciwkrzepliwego tymi lekami. Omówiłam uzyskane wyniki badań stanowiące podstawę osiągnięcia naukowego, odnosząc się jednocześnie do wyników uzyskanych przez innych badaczy. Przedyskutowałam także potencjalne znaczenie kliniczne otrzymanych wyników badań.

***Wstęp i cele badania***

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [Kirchhof P 2016], VKA są bezwzględnie zalecane w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z mechaniczną protezą zastawki serca i u pacjentów z migotaniem przedsionków z umiarkowaną bądź ciężką stenozą mitralną. Kolejnym wskazaniem do ich stosowania, zgodnie z Polskimi Wytycznymi Kardiologicznymi jak i Wytycznymi Profilaktyki i Leczenia Żyłnej Choroby Zakrzepowo-zatorowej [Zawilska K 2012 aktualizacja], jest profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz profilaktyka

udarów mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków ze wskazaniami do profilaktyki przeciwzakrzepowej, ze względu na niską cenę i preferencje pacjenta.

VKA wpływają na karboksylację białek zależnych od witaminy K ograniczając ich aktywność biologiczną poprzez hamowanie reduktazy witaminy K [Berkner KL 2008]. Zaburzają karboksylację czynników krzepnięcia II, VII, IX i X zmniejszając ich aktywność prozakrzepową; białek C, S i Z zmniejszając ich aktywność przeciwzakrzepową [Ansell J 2004, Gage BF 2005]; oraz innych białek zależnych od witaminy K nie biorących udziału w krzepnięciu krwi.

Badania eksperymentalne i obserwacyjne, oraz próby kliniczne wskazują, że długotrwałe leczenie VKA i/lub niewystarczająca dawka witaminy K2 mają związek z zaburzeniami metabolizmu kostnego i kalcyfikacją naczyń [Schurgers LJ 2004, Koos R 2005, Weijs B 2011, Krüger T 2013, Tufano A 2015]. Specyficzny mechanizm wpływu witaminy K2 na metabolizm kostny nie został jeszcze w pełni wyjaśniony i zrozumiany. Witamina K jest koenzymem dla karboksylazy glutaminianowej, której celem jest pośredniczenie w konwersji glutaminianu (Glu) do  $\gamma$ -karboksylglutaminianu (Gla), który jest niezbędny dla pełnej funkcjonalności osteokalcyny (OC) [Price PA 1976, Hauschka PV 1975], integralnego białka zaangażowanego w syntezę macierzy kostnej i wiązanie jonów wapnia [Gorski JP 2011]. VKA wpływają na karboksylację OC poprzez hamowanie reduktazy witaminy K, [Furie B 1999], prowadząc do produkcji nieaktywnej formy OC, która nie ma zdolności do wiązania wapnia i na tej drodze mogą zaburzać metabolizm kości [Booth SL 2013].

Zgodnie z wytycznymi, stężenie witaminy D [25(OH)D] poniżej 20 ng/mL (50 nmol/L) wskazuje na deficyt, a pomiędzy 20 a 30 ng/mL (50-75 nmol/L) na niedobór witaminy D, chociaż definicja deficytu i niedoboru pozostaje nadal przedmiotem dyskusji [Holick MF 2007, Pludowski P 2018]. Wiadomo, że wapń jest wchłaniany z przewodu pokarmowego przy udziale witaminy D. Natomiast obie witaminy, D i K2, są odpowiedzialne za wytwarzanie aktywnej postaci OC [Ferland G 1998, Booth SL 2004]. Interesujące jest to, że nadmierne spożycie wapnia, szczególnie pochodzące z suplementacji, w połączeniu z niedoborem witaminy K2, może powodować odkładanie się wapnia w naczyniach tętniczych oraz może zwiększać ryzyko zwapnienia tkanek miękkich [Grey A 2017]. Ogólnie wiadomo, że negatywne oddziaływanie na szkielet kostny i zaburzenia mineralne kości można przypisać zarówno niedoborowi witaminy D, jak i suboptymalnym poziomom witaminy K2. Doniesiono, że witamina K2, w połączeniu z witaminą D, zwiększa gęstość mineralną kości skuteczniej niż sama witamina K2 [Ushiroyama T 2002]. Niektóre badania wykazały, że suplementacja witaminą K2 poprawia geometrię kości biodrowej i wskaźniki wytrzymałości kości u kobiet po menopauzie [Knapen MH 2007]. Biorąc powyższe informacje pod uwagę, można uznać, że potwierdzają one istnienie powiązań pomiędzy witaminą D, K2 i metabolizmem kości i mogą wyjaśniać potencjalny wpływ VKA na zaburzenia metabolizmu kości.

Niedawno wykazano, że cząsteczki należące do nadrodziny czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor, TNF), takie jak receptor aktywujący jądrowy czynnik  $\kappa$ B (RANK), ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik  $\kappa$ B (RANKL) i osteoprotegeryna (OPG), odgrywają decydujące znaczenie w końcowym stadium powstawania, różnicowania i aktywacji osteoklastów. Stwierdzono, że wpływ cytokin i hormonów na metabolizm kości jest związany ze zmianą współczynnika RANKL/OPG. RANKL, wytwarzany przez osteoblastyczną linię komórkową i aktywowane limfocyty T, jest czynnikiem, który aktywuje proces formowania dojrzałych osteoklastów poprzez połączenie się z RANK [Lacey DL 1998, Kong YY 1999]. OPG, wytwarzana przez różne komórki, w tym osteoblasty [Simonet WS 1997, Tan KB 1997, Yun TJ 1998], ma zupełnie inny efekt biologiczny, a jej działanie jest przeciwstawne efektom modulowanym przez RANKL. OPG jest rozpuszczalnym receptorem wabikowym dla RANKL, i zapobiega wiązaniu się RANKL z RANK [Yasuda H 1998, Schoppet M 2002]. Tak więc, RANKL jest odpowiedzialny za resorpcję kości, podczas gdy OPG zatrzymuje cały szlak dojrzewania osteoklastów i hamuje resorpcję kości. W warunkach fizjologicznych RANKL i OPG są w równowadze. W przypadku, gdy RANKL jest w przewadze nad OPG, szybkość resorpcji jest patologicznie zwiększona, podczas gdy w przypadku przewagi OPG nad RANKL szybkość resorpcji kości jest patologicznie zmniejszona [Hofbauer LC 2004].

Uznanymi na świecie metodami monitorowania chorych leczonych VKA jest kontrola międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (international normalized ratio, INR) oraz edukacja chorych w specjalistycznych poradniach przeciwkrzepliwych. Pracownicy tych placówek udzielają informacji lekarzom i pacjentom na temat sposobu zmiany dawki leku, o interakcjach VKA z innymi lekami, pożywieniem oraz radzą jak postępować w sytuacjach szczególnych, jak ekstrakcja zęba, zabieg chirurgiczny, czy podczas ciąży. W Polsce nie ma poradni przeciwkrzepliwych a opiekę nad pacjentami leczonymi przeciwkrzepliwie prowadzą lekarze różnych specjalności. Leczenie przeciwkrzepliwie VKA skutecznie zmniejsza ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale także zwiększa ryzyko poważnego krwawienia u chorych [Ageno W 2012]. Do czynników związanych z występowaniem powikłań krwotocznych podczas leczenia przeciwkrzepliwego należą: wiek i charakterystyczne cechy pacjenta, długość leczenia, intensywność leczenia przeciwkrzepliwego, a także stosowanie dodatkowo leków wpływających na hemostazę [Geerts WH 2004, Levine MN 2004, Ansell J 2005]. Do kontroli jakości antykoagulacji wśród pacjentów leczonych VKA stosuje się metody oceniające czas w przedziale terapeutycznym (time in therapeutic range, TTR).

Mimo, że VKA są stosowane coraz rzadziej w profilaktyce przeciwkrzepliwiej, z tego powodu, że dostępne są nowe bezpośrednio doustne antykoagulanty stosowane dość powszechnie w praktyce klinicznej (dabigatran, rywaroksaban i apiksaban), nie mniej jednak nadal są stosowane u dużej części pacjentów. Biorąc powyższe pod uwagę oraz obserwację pacjentów leczonych tymi lekami oraz przypadkowe stwierdzenie niskich stężeń witaminy D u tych chorych, podjęłam się badań, których

głównymi celami było oznaczenie niektórych markerów metabolizmu kości oraz jakości leczenia przeciwwkrzepliwego.

### ***Główne cele badań obejmowały***

- a. Ocenę stężenia 25-hydroxywitaminy D u dorosłych pacjentów leczonych długoterminowo acenokumarolem (AC).
- b. Ocenę wybranych markerów metabolizmu kostnego - OC, OPG, RANKL, i gęstości mineralnej kości (BMD) u dorosłych pacjentów leczonych długoterminowo AC.
- c. Ocenę jakości leczenia przeciwwkrzepliwego u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K.
- d. Przedstawienie informacji na temat postępowania z pacjentami leczonymi VKA w warunkach ambulatoryjnych, oraz o interakcjach VKA z lekami, ziołami, suplementami diety i pożywieniem.

### ***Opis wyników stanowiących osiągnięcie naukowe i dyskusja***

Wszystkie prezentowane publikacje i badania prowadziłam w ramach własnych prac statutowych finansowanych przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Wszystkie procedury badawcze uzyskały akceptację i zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

W pracy oryginalnej, **P-1**, oznaczyłam stężenie 25(OH)D u 58 pacjentów rasy kaukaskiej (27 mężczyzn i 31 kobiet) otrzymujących długoterminowe leczenie AC i u 35 zdrowych osób (16 mężczyzn i 19 kobiet), którzy stanowili grupę kontrolną. U pacjentów leczonych AC stwierdzono istotnie niższe stężenie 25(OH)D w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0,001$ ). Nasze wyniki są zgodne z wynikami innych badań przekrojowych, w których stwierdzono także niskie stężenie witaminy D u pacjentów otrzymujących VKA. Niższe poziomy 25(OH)D u osób przyjmujących VKA obserwowano w czterech badaniach przekrojowych przeprowadzonych wśród 514 holenderskich kobiet [Sohl E 2012], 7553 niemieckich mężczyzn [Ernst JB 2014], 783 holenderskich pacjentów z poradni geriatrycznej [van Orten -Luiten AC 2016] oraz 48 greckich dzieci [Avgeri M 2008]. Natomiast, w dwóch innych badaniach przekrojowych ( $n=127$ ,  $n=116$ , odpowiednio) i jednym prospektywnym badaniu kohortowym ( $n=167$ ), nie zaobserwowano takich powiązań [Sato Y 1997, Stenova E 2011, Sato Y 2010].

W dalszej analizie stwierdziłam, że wśród pacjentów leczonych AC był istotnie większy odsetek osób z deficytem 25(OH)D w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0,001$ ). 27 (46,5%) osób stosujących AC miało deficyt witaminy D, tj. stężenie 25(OH)D poniżej 20 ng/mL. Taki deficyt zaobserwowałam tylko u 2 (5,7%) osób z grupy kontrolnej. Stężenia 25(OH)D w zakresie od 20 do 30



ng/mL stwierdziłam u 24 (41,4%) pacjentów leczonych AC i u 20 (57,1%) osób z grupy kontrolnej. Prawidłowe wartości 25(OH)D, zdefiniowane jako wyższe niż 30 ng/mL, miało tylko 7 (12,1%) pacjentów i 13 (37,2%) osób z grupy kontrolnej.

Badane parametry porównałam między dwiema grupami pacjentów leczonych AC, osób ze stężeniem 25(OH)D<20 ng/mL a grupą pacjentów ze stężeniem 25(OH)D≥20 ng/mL. W grupie z deficytem 25(OH)D stwierdziłam istotnie wyższą dawkę AC (p=0,045), niższe stężenie 25(OH)D (p<0,001) i większy odsetek kobiet (p=0,015) w porównaniu do osób ze stężeniem 25(OH)D≥20 ng/mL. Badanie zostało przeprowadzone w miesiącach zimowych, kiedy ekspozycja na słońce była wyjątkowo niska, a potencjalny wpływ promieniowania słonecznego na stan witaminy D wśród badanych uczestników można by uznać za nieistotny. Poza tym, większość uczestników badania to były osoby aktywne zawodowo, a żaden z uczestników nie prezentował fizycznych ułomności utrudniających poruszanie się, tak więc czas spędzony na świeżym powietrzu w zasadzie nie wpłynął na wyniki.

Opublikowane wcześniej badanie dowiodło, że leczenie niedoboru witaminy D u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową skutkowało dobrą jakością kontroli INR przy niższych dawkach warfaryny [Hejazi ME 2017]. Ten fakt jak i to, że pacjenci z naszego badania ze stężeniem 25(OH)D<20 ng/mL mieli większą dawkę VKA niż pacjenci ze stężeniem 25(OH)D≥20 ng/mL, zainspirowało nas do poszukiwania zależności pomiędzy dawką VKA a stężeniem witaminy D. Nasze badanie jako pierwsze wykazało ujemną zależność pomiędzy dawką VKA a stężeniem witaminy D (p=0,01). Niektóre wspólne mechanizmy lub nakładające się szlaki mogą być zaangażowane w regulację biologicznego działania tych dwóch witamin. Wang i in. zidentyfikowali nowy szlak zależny od CYP3A4, 4-hydroksylacji 25-hydroksywitaminy D(3), której indukcja może przyczynić się do niedoboru witaminy D wywołanego przez leki. Te wyniki sugerują, że zależny od CYP3A4 metabolizm witaminy D może być ważny dla regulacji poziomu witaminy D(3) in vivo oraz w etiologii osteomalacji indukowanej lekami [Wang Z 2012]. Wiadomo, że oksydacyjny metabolizm izomeru R-acenokumarolu jest katalizowany przez kilku członków rodziny cytochromu P-450 w wątrobie, w tym CYP3A4. Dane te, wraz z naszymi obserwacjami, sugerują mechanizm, który może prowadzić do obniżenia poziomu witaminy D u pacjentów leczonych VKA. Wzajemne oddziaływanie pomiędzy witaminą K i D jest widoczne na przykładzie OC, białka niezbędnego do tworzenia kryształów hydroksyapatytu w tkance kostnej [Ferland G 1998, Booth SL 2004]. Witamina K2 może działać nie tylko za pośrednictwem białek zależnych od witaminy K, ale może także bezpośrednio wpływać na ekspresję genu poprzez wiązanie się z receptorami steroidów i ksenobiotyków [Zhou C 2009]. Co więcej, witamina K i D nakładają się metabolicznie na poziomie komórkowym. Cykliczne utlenianie i redukcja witaminy K jest źródłem elektronów w celu uzyskania energii i zwiększenia zdolności antyoksydacyjnych potrzebnych dla ochrony żywych komórek przed stresem oksydacyjnym [Li J

2009]. Podobnie, zdolność antyoksydacyjną, jak wykazano w badaniach na zwierzętach, ma 1,25(OH)D [Chen KB 2003]. Można zatem wnioskować, że witaminy K i D oddziałują na siebie i stymulują wzajemny metabolizm. Aktywność metabolitów witaminy D można uważać za strażnika kontrolującego wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, podczas gdy aktywność witaminy K2 można postrzegać jako działanie policjanta drogowego, kierującego jony wapnia do kości [Hoenderop JG 2002]. Konieczne jest przeprowadzenie badań w celu ustalenia sposobu bezpiecznej suplementacji witaminy D u pacjentów leczonych VKA, tak aby zwiększone wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego w połączeniu z niedoborem witaminy K2, nie skutkowało odkładaniem się wapnia w naczyniach krwionośnych i/lub tkankach miękkich.

**Wnioski:** Leczenie acenokumarolem ma związek z niskim stężeniem 25-hydroksywitaminy D. Długotrwałe stosowanie antagonisty witaminy K u dorosłych może nasilać ryzyko przewlekłego niedoboru witaminy D, i w związku z tym skuteczna skoordynowana suplementacja witaminy D u tych osób wymaga starannego rozważenia.

W pracy oryginalnej, **P-2**, przeprowadziłam badanie przekrojowe wśród 42 (22 mężczyzn i 20 kobiet) pacjentów leczonych długoterminowo AC i porównałam z 28 (14 mężczyzn i 14 kobiet) osobami z grupy kontrolnej. U wszystkich uczestników badania oznaczyłam wybrane markery metabolizmu kostnego: OC, RANKL, OPG, oraz BMD. Stwierdziłam istotnie mniejsze stężenie OC u osób leczonych AC w porównaniu do osób z grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ), jak i w grupie kobiet i mężczyzn leczonych AC w porównaniu do dobranych pod względem płci i wieku grup kontrolnych ( $p < 0,001$ ). Badanie to wykazało, że doustne leczenie przeciwkrzepliwe ma istotny wpływ na stężenie OC. Nasze wyniki są w dużej mierze zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy, którzy wykazali zarówno zmniejszone stężenie OC [Obrant KJ 1999, Knapen MH 2000], jak i obniżone stężenie OC bez znaczącej utraty masy kostnej [Lafforgue P 1997, Stenova E 2011] u pacjentów leczonych VKA. Niektóre badania na zwierzętach wykazały również obniżone stężenie OC w wyniku podawania warfaryny [Price PA 1982, Pastoureau P 1993, Morishima Y 2013]. Z kolei inni autorzy, wykazali równoczesny spadek stężenia OC i utratę masy kostnej u pacjentów stosujących VKA [Resch H 1991, Sato Y 1997, Sato Y 2010]. Zupełnie inne wyniki przedstawiono w jednym z badań, gdzie wykazano zmniejszone BMD u pacjentów leczonych VKA, ale bez zmiany stężenia OC [Fiore CE 1990]. Istotnie obniżone stężenie OC w naszym badaniu, obserwowane zarówno u mężczyzn jak i kobiet podczas długotrwałego leczenia AC może wskazywać na negatywny wpływ tej terapii na metabolizm kości, poprzez zaburzenie tworzenia i mineralizacji kości. Przekonujące wyniki uzyskano w badaniu na szczurach, wykazując, że OC odgrywa kluczową rolę w tworzeniu i prawidłowej mineralizacji guzków kości. Mikroskopia immunoelektronowa wykazała niższą zawartość OC w osteoidzie podawanym warfarynie, który zawierał rozproszone cząstki krystaliczne [Amizuka N 2009]. Zatem OC odgrywa kluczową rolę w tworzeniu zmineralizowanej kości o odpowiedniej przestrzennej strukturze

kryształów mineralnych. Rozproszone kryształy mineralne mogą przypuszczalnie prowadzić do obniżenia wytrzymałości kości.

Stężenie RANKL i współczynnik RANKL/OPG nie wykazywały rozkładu normalnego, dlatego zastosowałam transformację logarytmiczną po której rozkłady tych zmiennych były zbliżone do normalnych. Średnie stężenie OPG, oraz wartości RANKL log, współczynnika RANKL/OPG log i BMD były porównywalne w obu badanych grupach, pacjentów leczonych AC i grupie kontrolnej, jak i w obu grupach, kobiet i mężczyzn leczonych AC w porównaniu z dobranymi pod względem płci grupami kontrolnymi. W naszej opinii, zmniejszona synteza OC u osób otrzymujących VKA nie może być uważana za wynik osłabionej aktywności osteoblastów, ponieważ stosowanie VKA nie wpłynęło na inne markery kostne. Na tej podstawie wyciągnęliśmy wniosek, że tempo utraty masy kostnej u pacjentów stosujących AC jest niezmiennione. Podobne wyniki otrzymali Knapen i wsp. [Knapen MH 2000] w randomizowanym badaniu obserwacyjnym, w którym stwierdzili, że obrót kostny u pacjentów leczonych VKA był niezmienniony. Taki wniosek wyciągnięto z faktu, że z wyjątkiem OC, doustna terapia przeciwkrzepliwa nie miała wpływu na inne markery funkcji osteoblastów lub osteoklastów. Zupełnie odwrotne wyniki przedstawiono w ostatnio opublikowanym badaniu przeprowadzonym przez Namba i wsp., w którym stwierdzono istotnie wyższe stężenie RANKL u pacjentów leczonych warfaryną, głównie u mężczyzn (22 mężczyzn i 2 kobiety), i na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że terapia warfaryną może być związana z utratą masy kostnej [Namba S 2015]. Całkowicie odmienne wyniki, potwierdzające zmniejszenie obrotu kostnego u mężczyzn leczonych AC wykazali Pluskiewicz i wsp. [Pluskiewicz W 2007], a taki wniosek wyciągnięto na podstawie istotnie obniżonych stężeń: fosfatazy alkalicznej kości, markera tworzenia kości, i C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I, markera resorpcji kości, którym towarzyszyło niezmiennione BMD w pomiarach densytometrycznych. Stenova i wsp. [Stenova E 2011] również wykazali istotne obniżenie stężenia OC w surowicy, jak i C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I u pacjentów leczonych kumaryną w porównaniu ze zdrowymi osobami. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, że witamina K ma wpływ na obrót kostny. Tak, jak przedstawiłam powyżej, informacje dostępne w literaturze na temat metabolizmu kości u pacjentów leczonych VKA są skąpe i niespójne. Mimo stwierdzenia braku zmian stężeń markerów odpowiedzialnych za zwiększenie lub hamowanie resorpcji kości u badanych pacjentów, nasze badanie nie wyklucza jednak, że na jakość tkanki kostnej negatywnie wpływa wytwarzanie nieaktywnej nieukarboksylowanej formy OC u pacjentów leczonych VKA.

Po dokładnej analizie grup kobiet i mężczyzn, tych leczonych AC i nie, zaobserwowałam, że współczynnik RANKL/OPG log był istotnie wyższy u kobiet (leczonych AC i nie) w porównaniu do mężczyzn (leczonych AC i nie) ( $p < 0,045$ ). Poza tym stwierdziłam dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem OC i RANKL log ( $p = 0,017$ ) oraz pomiędzy OC i RANKL/OPG log ( $p = 0,005$ ), oraz ujemną

korelację między stężeniem OC i OPG ( $p=0,027$ ) u kobiet po menopauzie leczonych AC. Wygląda na to, że u kobiet po menopauzie leczonych VKA, uruchamiany jest mechanizm kompensacyjny zapobiegający nadmiernej resorpcji kości. U mężczyzn leczonych AC zaobserwowaliśmy natomiast dodatnią korelację pomiędzy stężeniem OC i OPG ( $p<0,001$ ), co może potwierdzać brak istotnego wzrostu RANKL w tej grupie osób. Z tego co nam wiadomo, nasze badanie jako pierwsze wykazało, że długotrwałe leczenie AC może łagodzić resorpcję kości u kobiet po menopauzie. Mechanizmy mogą być zależne od płci, ponieważ takiego mechanizmu kompensacyjnego nie odnotowaliśmy u mężczyzn stosujących AC.

**Wyniki:** Wyniki naszego badania wskazują na związek między długoterminowym leczeniem acenokumarolem a obniżonym stężeniem osteokalcyny, jednak bez istotnych zmian w markerach metabolizmu kości i, co ważne, bez spadku gęstości mineralnej kości. Nasze wyniki, po raz pierwszy przedstawiają, że długotrwałe leczenie antagonistami witaminy K może łagodzić resorpcję kości u kobiet po menopauzie, oraz że stężenie osteokalcyny w połączeniu ze współczynnikiem RANKL/OPG wydaje się być ważniejszym markerem metabolizmu kości u kobiet po menopauzie leczonych antagonistą witaminy K, niż samego OPG lub RANKL.

W pracach oryginalnych, **P-3**, **P-4** i **P-5**, przedstawiłam wyniki dotyczące jakości leczenia przeciwkrzepliwego z użyciem VKA.

Badanie oryginalne wieloośrodkowe, **P-3**, przeprowadziłam w 15 poradniach rodzinnych w trzech województwach (podlaskim, kujawsko-pomorskim i warmińsko-mazurskim). W badaniu przekrojowym badałam jakość kontroli leczenia przeciwkrzepliwego wśród pacjentów leczonych VKA. Badaniem objęto 430 osób leczonych VKA (220 mężczyzn i 208 kobiet). Wszyscy pacjenci wykonali pomiary INR w zaplanowanym czasie, co umożliwiło standaryzowane porównanie czasu protrombinowego niezależnie od użytego odczynnika. Do obliczenia TTR zastosowałam metodę przekrojową dla % INR w zakresie terapeutycznym (odsetek wyników INR w zakresie w danym dniu). Metoda ta polega na policzeniu wszystkich wartości INR będących w zakresie terapeutycznym w jednym punkcie czasowym (oceniana wartość INR najbliższej wybranego punktu czasowego  $\pm 7$  dni) i podzieleniu jej przez liczbę wszystkich wykonanych badań INR [Loeliger EA 1985]. W Polsce przeprowadzono tylko kilka badań oceniających TTR, ale były to badania w pojedynczych ośrodkach [Sawicka-Powierza J 2009, Undas A 2009, Dereziński T 2012, Cirrus T 2015].

W naszym badaniu TTR u wszystkich uczestników wyniósł 55% i nie różnił się istotnie pomiędzy województwami. Utrzymanie prawidłowego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów leczonych VKA jest problemem ogólnościowym. Podobne wyniki do naszego uzyskano w innych badaniach, gdzie średni TTR wyniósł 53,7% [Dlott JS, 2014] i 49,6% [Gurwitz JH 2007]. Z drugiej strony, niektórzy autorzy prezentowali lepszą kontrolę jakości leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów przyjmujących warfarynę ze średnim TTR wynoszącym 66,5% [Rose AJ 2008], i 84% w badaniu Leiden

Thrombophilia [Gadisseur AP 2007]. Badanie przeprowadzone na pacjentach podstawowej opieki zdrowotnej w czterech krajach europejskich (Francji, Niemiec, Włoch i Wielkiej Brytanii) wykazało, że odsetek pacjentów ze słabo kontrolowaną antykoagulacją wahał się od 34,6% w Wielkiej Brytanii do 55,8% w Niemczech [Cotté FE 2014].

Ku naszemu zaskoczeniu, nasze badanie wykazało, że duży procent badanych pacjentów stosował AC (78,8%) zamiast warfaryny, mimo, że wytyczne zarówno kardiologiczne jak i wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, wyraźnie zalecają stosowanie warfaryny zamiast AC.

W kolejnym etapie badania, przeanalizowałam czynniki mogące wpływać na występowanie INR poza zakresem terapeutycznym. Stwierdziłam, że istotnymi czynnikami wpływającymi na występowanie INR poza zakresem były: wiek do 60 roku życia w porównaniu do osób starszych ( $p=0,003$ ); kontrola INR częściej lub rzadziej niż w zalecanych odstępach czasu, tj. od 4 do 8 tygodni ( $p<0,001$ ); i rodzaj stosowanego antagonisty witaminy K – gorszą kontrolę antykoagulacji obserwowano u pacjentów stosujących AC niż warfarynę ( $p<0,001$ ). Zbyt częsta lub zbyt rzadka kontrola INR, niż w rekomendowanym przedziale od 4 do 8 tygodni, może pośrednio wpływać na destabilizację leczenia przeciwkrzepliowego poprzez zbyt rzadką lub zbyt częstą zmianę dawki VKA. Nasze przypuszczenia potwierdza badanie obserwacyjne, w którym autorzy sugerują, że jakość kontroli INR można znacznie poprawić, zmieniając dawkę warfaryny tylko wtedy, gdy INR wynosi 1,7 lub mniej i 3,3 lub więcej [Rose AJ 2009].

Do oceny istotnych niezależnych czynników prognostycznych prowadzących do pojawiania się INR poza (powyżej i poniżej) zakresem terapeutycznym zastosowałam logarytmiczną analizę regresji. Ustaliłam, że zarówno stosowanie AC, jak i płeć męska były istotnymi niezależnymi predyktorami występowania INR poza zakresem terapeutycznym, podczas gdy wiek pomiędzy 60 a 69 lat w porównaniu do wieku  $<60$  i  $\geq 70$  zmniejszał prawdopodobieństwo wystąpienia INR poza zakresem terapeutycznym. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy, którzy wykazali, że młodszy wiek był związany z gorszą jakością kontroli leczenia przeciwkrzepliowego, i że pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat mieli wyższą wartość TTR niż pacjenci  $<65$  roku życia [Dlott JS 2014], a starszy wiek miał wpływ na lepszy TTR poprzez dokładniejsze przestrzeganie zaleceń w dawkowaniu leku [Marcatto LR 2016]. Ponadto, stwierdziłam, że stosowanie acenokumarolu było niezależnym predyktorem występowania INR poniżej zakresu, natomiast wiek  $>60$  lat zmniejszał szanse na pojawienie się INR poniżej zakresu. Inne badania potwierdzają nasze wyniki, gdzie kontrola jakości leczenia była znacznie lepsza u pacjentów przyjmujących warfarynę w porównaniu do osób przyjmujących AC [Pattacini C 1994]. Podobnie, Undas i wsp. zaobserwowali poprawę jakości antykoagulacji u pacjentów z niestabilną antykoagulacją, po zamianie acenokumarolu na warfarynę, uzyskując wzrost TTR z 40,2% do 60,4% podczas sześciu miesięcy obserwacji [Undas A 2009]. Autorzy sugerują, że można poprawić jakość niestabilnej

antykoagulacji u pacjentów poprzez zamianę AC na warfarynę. Wykazałam także, że płeć męska była jedynym istotnym niezależnym predyktorem dla występowania INR powyżej zakresu terapeutycznego.

**Wnioski:** TTR u pacjentów leczonych VKA w objętych obserwacją poradniach lekarzy rodzinnych wyniósł 55%. Lepszą kontrolę jakości leczenia przeciwkrzepliwego z VKA można osiągnąć stosując warfarynę zamiast acenokumarolu, poprzez monitorowanie INR w zalecanych odstępach czasu wynoszących od 4 do 8 tygodni oraz przez wzmożoną kontrolę pacjentów młodszych i płci męskiej.

W pracy oryginalnej, **P-4**, badałam przyczyny powikłań krwotocznych u 140 pacjentów leczonych AC (67 mężczyzn i 73 kobiety). W analizie przyczyn powikłań krwotocznych uwzględniono następujące czynniki: wiek, płeć, poziom wykształcenia, długość leczenia, częstość kontroli INR oraz stosowanie dodatkowych leków podczas leczenia przeciwkrzepliwego wpływających na hemostazę. Powikłania krwotoczne podzielono na dwie kategorie: małe i poważne. Jako poważne zakwalifikowano: objawowe krwawienie w krytycznym obszarze lub narządzie, jak wewnątrzczaszkowe, śródgałkowe, zaotrzewnowe, osierdziowe, dostawowe lub domięśniowe, wymagające interwencji chirurga; lub krwawienie powodujące obniżenie hemoglobiny we krwi o co najmniej 2 g/dL lub więcej, lub wymagające przetoczenia 2 lub więcej jednostek krwi pełnej lub koncentratu krwinek czerwonych, w ciągu 24-48 godzin od krwawienia. Pozostałe przypadki krwawień sklasyfikowano jako małe [Ansell J 2005, Goudie BM 2004]. Przyczyny powikłań krwotocznych były analizowane na podstawie wywiadu (małe) i kart informacyjnych ze szpitali (poważne).

Występowanie powikłań krwotocznych stwierdzono u 41 (29,3%) ze 140 badanych pacjentów. U 33 (23,6%) osób stwierdzono występowanie małych powikłań krwotocznych, a u 8 (5,7%) pacjentów stwierdzono w wywiadzie 11 poważnych krwawień wymagających hospitalizacji. Były to: wylew krwi do mózgu; rozległy wylew krwi do powłok brzusznych zakończony zabiegiem operacyjnym; krwawienia z przewodu pokarmowego, dróg moczowych, dróg rodnych; oraz masywny krwotok z nosa i dziąseł wymagający podania 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Stwierdziłam, że pacjenci badający INR co 4 tygodnie lub częściej mieli istotnie mniej powikłań krwotocznych niż osoby badające go rzadziej ( $p < 0,005$ ).

18 (12,9%) z 41 osób u których wystąpiły powikłania krwotoczne podało, że krwawienia miały związek ze stosowaniem niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub paracetamolu w czasie leczenia przeciwkrzepliwego. 23 (16,4%) pacjentów nie potrafiło podać przyczyny krwawienia. W grupie pacjentów z poważnymi krwawieniami, stwierdziłam, że 8 (5,7%) chorych miało łącznie 11 incydentów poważnego krwawienia podczas leczenia przeciwkrzepliwego, z czego u 3 chorych wystąpiły one dwukrotnie. 8 z 11 poważnych krwawień miało związek z przyjmowaniem leków wpływających na hemostazę, 7 NLPZ a w jednym przypadku paracetamolu. Pozostałe poważne

krwawienia miały związek: w jednym przypadku z przedawkowaniem VKA (12mg/dobę), a u jednej z pacjentek nie udało się ustalić przyczyn wystąpienia dwóch poważnych krwawień. U 7 (5%) osób z poważnymi powikłaniami krwotocznymi, wiek >67 roku był dodatkowym czynnikiem ryzyka poważnego krwawienia, co dodatkowo mogło wpłynąć na wystąpienie powikłań w tej grupie chorych, co potwierdzają także inni autorzy [Hylek EM 1994, Steffensen FH 1997, Palareti G 2000, Fitzmaurice DA 2002, Levine MN 2004]. Z kolei, inni autorzy dowodzą brak związku pomiędzy wiekiem a występowaniem krwawień w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego [Copland M 2001, Gras-Champel V 2005]. Kolejnym znanym czynnikiem ryzyka krwawienia jest długość leczenia. Najwięcej powikłań krwotocznych stwierdza się w pierwszych miesiącach leczenia [Fitzmaurice DA 2002, Ansell J 2005]. W badanej przez nas grupie pacjentów, tylko w dwóch przypadkach poważne krwawienie pojawiło się w pierwszym roku leczenia.

Podsumowując, wykazałam, że prawie połowa wszystkich krwawień (małych i poważnych) w badanej grupie miało związek ze stosowaniem NLPZ lub paracetamolu w czasie leczenia przeciwkrzepliwego z VKA. Uzyskane wyniki wskazują na to, że istotnym czynnikiem powodującym wystąpienie powikłań krwotocznych w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego, jest stosowanie leków dostępnych bez recepty, takich jak NLPZ czy paracetamol, które są często stosowane przy przeziębieniach czy bólach stawów. Nasze spostrzeżenia potwierdzają także inni badacze [Fitzmaurice DA 2002, Geertz WH 2004, Levine MN 2004, Ansell J 2005].

**Wnioski:** Stosowanie NLPZ lub paracetamolu podczas leczenia antagonistami witaminy K bez kontroli INR jest czynnikiem ryzyka krwawienia u chorych, a u osób powyżej 67 roku życia czynnikiem ryzyka poważnego krwawienia. Ważne jest informowanie pacjentów o interakcjach antagonistów witaminy K z lekami dostępnymi bez recepty. Badania INR u pacjentów należy wykonywać co 4-8 tygodni lub częściej jeżeli są do tego wskazania.

W badaniu oryginalnym, P-5, oceniłam wiedzę pacjentów na temat zasad bezpiecznego stosowania VKA oraz o interakcjach VKA z innymi lekami i pożywieniem. Badaniami objęłam pacjentów w czasie rutynowych badań INR. Wywiad przeprowadziłam ze 140 osobami leczonymi VKA, przy użyciu kwestionariusza ankiety opracowanego przez autorów pracy. Stwierdziłam, że informacje o leczeniu przeciwkrzepliwym oraz o wpływie czynników środowiskowych na działanie leków z grupy VKA nie zawsze były przekazywane pacjentom przez personel medyczny. Takie informacje od lekarza otrzymało tylko 64 (45,7%) ze 140 badanych. U 100 (71,4%) osób leczenie VKA włączono w trakcie pobytu w szpitalu, ale tylko 55 z nich otrzymało informacje od lekarza na temat tego leczenia. 115 (82,1%) badanych zadeklarowało znajomość zakresu terapeutycznego INR, ale tylko 88 (62,9%) udzieliło prawidłowej odpowiedzi.

Procent prawidłowych odpowiedzi na pytania szczegółowe dotyczące ogólnie przyjętych zasad leczenia VKA oraz interakcji tych leków z innymi lekami lub pożywieniem, wahały się pomiędzy

40,7% a 68,6%, i w większości nie przekraczały 50%. Najgorzej wypadły odpowiedzi na pytania dotyczące: interakcji VKA z zielonymi warzywami (12,9% prawidłowych odpowiedzi), na temat sposobu postępowania w czasie ekstrakcji zęba (27,1% prawidłowych odpowiedzi), oraz odpowiedź na pytanie - czy można otrzymywać zastrzyki domięśniowe w czasie leczenia przeciwkrzepliwego - (17,9% prawidłowych odpowiedzi).

W naszym badaniu wykazałam, że dużo pacjentów leczonych VKA miało małą wiedzę na temat stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego. Potwierdzają to także inne badania [McComack PM 1997, Roche-Nagle G 2003, Ansell J 2004, Gage BF 2005, Marder VJ 2005, Wittkowsky AK 2005]. Niektórzy autorzy uważają, że brak przekazywania informacji na temat leczenia przeciwkrzepliwego jest dodatkowym czynnikiem sprzyjającym występowaniu powikłań krwotocznych [Fitzmaurice DA 2002, Levine MN 2004]. Lista substancji wchodzących w interakcje z VKA obejmuje coraz większą grupę leków i ulega ciągłej zmianie. Dodatkowe przyjmowanie lub odstawienie leków powinno być monitorowane częstszą kontrolą INR. Do obniżenia INR dochodzi także u osób stosujących suplementy diety lub preparaty witaminowe zawierające witaminę K lub koenzym Q-10. Wittkowsky i wsp. przedstawili długą listę udokumentowanych interakcji VKA z pożywieniem. Witamina K występująca w dużych ilościach w niektórych roślinach zielonych (np. kapusta włoska, szpinak, botwinka i awokado) może istotnie zmniejszyć INR u pacjentów leczonych VKA. Natomiast, sok grejpfrutowy i żurawinowy z kolei zwiększa INR, na drodze hamowania metabolizmu VKA.

W naszym badaniu stwierdziłam także, że poziom wiedzy pacjentów powyżej 60 roku życia oraz z wykształceniem podstawowym był istotnie mniejszy niż u pacjentów młodszych niż 40 lat i z wykształceniem wyższym ( $p < 0,05$ ). Pacjenci starsi i słabo wykształceni wymagają dłuższej, wnikliwszej i systematycznej edukacji co potwierdzają w swoich badaniach także inni autorzy [Ansell JE 1997, Barcellona D 2002].

**Wnioski:** Wyniki naszego badania wskazują, że wiedza pacjentów na temat leczenia przeciwkrzepliwego jest niewystarczająca i nie zawsze była przekazywana przez personel medyczny. Osoby z wykształceniem podstawowym i >60 roku życia wymagają większej uwagi i edukacji na temat leczenia antagonistami witaminy K. Edukacja powinna być ciągła i modyfikowana zgodnie ze zmieniającymi się wytycznymi. Celowe wydaje się być opracowanie broszur informacyjnych dla pacjentów leczonych antagonistami witaminy K.

Mimo wprowadzenia nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych, VKA są nadal stosowane u pacjentów i stanowią duży problem w podstawowej opiece zdrowotnej. Z tego powodu w pracach poglądowych, **P-6, P-7, P-8 i P-9**, przedstawiłam informacje na temat zasad bezpiecznego leczenia przy użyciu VKA oraz o interakcjach VKA z czynnikami środowiskowymi. Zawarte w nich informacje są nadal aktualne, a wskazówki dotyczące leczenia przy użyciu VKA przydatne w codziennej pracy lekarza rodzinnego, jak i innych specjalnościach medycznych. W pracach poglądowych, **P-6 i P-7**,



przedstawiłam zalecenia dotyczące leczenia VKA w warunkach ambulatoryjnych oraz sposobu postępowania z pacjentami w sytuacjach szczególnych, takich jak ciąża, wykonywanie iniekcji domięśniowych czy wykonanie drobnego zabiegu w warunkach ambulatoryjnych. W pracy poglądowej, **P-8**, przedstawiłam interakcje VKA z innymi lekami, ziołami, suplementami diety i pożywieniem. Wiadomo, że na efekt działania VKA mają wpływ czynniki genetyczne [Mannucci PM 1999, Higashi MK 2002], jak i środowiskowe, które mogą zmieniać wchłanianie VKA z przewodu pokarmowego, ich farmakokinetykę i farmakodynamikę. Działanie VKA zależy od czynników farmakokinetycznych innych leków przyjmowanych w tym samym czasie, a które mogą wpływać na ich wchłanianie lub metabolizm, oraz od czynników farmakodynamicznych leków, które poprzez interakcje z VKA warunkują zmieniony efekt leku przy określonym jego stężeniu we krwi. Leki mogą także wpływać na farmakodynamikę VKA poprzez hamowanie syntezy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K w wątrobie, poprzez zwiększenie ich klirensu lub przez oddziaływanie na inne szlaki hemostazy. W pracach poglądowych poruszyłam także temat leków ziołowych, powszechnie uznawanych za bezpieczne, które także mogą wywierać wpływ na efekt działania VKA [Sadowski IA 1974, O'Reilly RA 1976, Wittkowsky AK 2005, Gage BF 2005]. Przedstawiłam również wpływ pożywienia na efekt działania VKA. Zwiększenie spożycia witaminy K w pożywieniu, głównie w postaci fitochinonów zawartych w produktach roślinnych, powoduje zmniejszenie efektu przeciwkrzepliowego VKA w postaci zmniejszenia INR. Z kolei, u osób spożywających zbyt małe ilości witaminy K w pożywieniu, przyjmujących antybiotyki lub z zaburzeniami wchłaniania w przewodzie pokarmowym, efekt przeciwkrzepliwy VKA może ulec zwiększeniu [Sadowski JA 1974, Harris JE 1995, Couris RR 2000, Ansell J 2004, Zawilska K 2012]. W pracy poglądowej, **P-9**, przedstawiłam zalecenia postępowania z pacjentami leczonymi VKA podczas leczenia stomatologicznego. Informacje przedstawione w pracach poglądowych są ważne ze względu na to, że liczba pacjentów z zaleceniami do leczenia przeciwkrzepliowego z VKA jest nadal duża, a niska jakości tego leczenia może wpływać na występowanie powikłań zarówno krwotocznych jak i zakrzepowo-zatorowych.

### ***Podsumowanie i praktyczne zastosowanie uzyskanych wyników***

W prezentowanym cyklu prac wykazałam:

1. Potrzebę oznaczania stężenia witaminy D u pacjentów leczonych długoterminowo antagonistami witaminy K.
2. Istotnie niższe stężenie OC u kobiet i mężczyzn leczonych antagonistami witaminy K może mieć związek z zaburzeniami budowy i mineralizacji kości.
3. Związek pomiędzy stosowaniem acenokumarolu a łagodzeniem resorpcji kości u kobiet po

menopauzie.

4. Potrzebę oznaczania stężenia osteokalcyny i współczynnika RANKL/OPG w celu oceny metabolizmu kości u kobiet po menopauzie leczonych długoterminowo VKA.
5. Potrzebę poprawy jakości antykoagulacji wśród pacjentów leczonych antykoagulantami witaminy K.
6. Potrzebę stworzenia specjalistycznych poradni przeciwkrzepliwych, z których będą mogli korzystać zarówno lekarze różnych specjalności jak i pacjenci będący na doustnym leczeniu przeciwkrzepliwym, a których pracownicy będą udzielali informacji o leczeniu przeciwkrzepliwym zgodnie z najnowszymi wytycznymi.

Przyszłe badania interwencyjne są uzasadnione, aby zrozumieć mechanizmy leżące u podstaw naszych odkryć i prawdopodobnie pozwolą na określenie precyzyjnych zaleceń dla pacjentów z niedoborem witaminy D a leczonych antagonistami witaminy K. Nasze obserwacje, omówione powyżej, sugerują, że stężenie 25-hydroksywitaminy D powinno być rutynowo mierzone i monitorowane u wszystkich pacjentów otrzymujących antagonistę witaminy K, a szczególnie leczonych długoterminowo.

Potrzebne są także dalsze badania prospektywne, aby odpowiedzieć na pytanie, czy przewlekłe hamowanie osteokalcyny u pacjentów leczonych przewlekłe antagonistami witaminy K wpływa na jakość kości i/lub zwiększa ryzyko złamań z powodu ich kruchości. Biorąc pod uwagę fakt, że leczenie przeciwkrzepliwie przy użyciu antagonistów witaminy K jest nadal szeroko stosowane, potencjalne efekty uboczne tego leczenia na zdrowie kości wydają się być ważne w praktyce klinicznej. Mając na uwadze informacje na temat korzystnego wpływu witaminy K<sub>2</sub> na kości, supresja witaminy K<sub>2</sub> przez antagonistę witaminy K może potencjalnie prowadzić do upośledzenia metabolizmu kości, a tym samym do pogorszenia stanu szkieletu.

## **Piśmiennictwo**

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl): e44S-e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292.
2. Amizuka N, Li M, Hara K, et al. Warfarin administration disrupts the assembly of mineralized nodules in the osteoid. J. Electron. Microsc. (Tokyo) 2009; 58: 55–65. doi: 10.1093/jmicro/dfp008.
3. Ansell JE, Buttaro ML, Thomas OV, et al. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. Anticoagulation Guidelines Task Force. Ann Pharmacother. 1997; 31(5): 604-15.
4. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126(3): 204S-233S.

5. Ansell J, Jacobson A, Levy J, et al; International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol.* 2005; 10; 99(1): 37-45.
6. Avgeri M, Papadopoulou A, Platokouki H, et al. Assessment of bone mineral density and markers of bone turnover in children under long-term oral anticoagulant therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30: 592-7. doi: 10.1097/MPH.0b013e31817541a8.
7. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *Haematologica.* 2002; 87(10): 1081-6.
8. Berkner KL. Vitamin K-dependent carboxylation. *Vitam. Horm.* 2008; 78: 131-156; DOI: 10.1016/S0083-6729(07)00007-6.
9. Booth SL, Broe KE, Peterson JW, et al. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4904-9. DOI: 10.1210/jc.2003-031673.
10. Booth SL, Centi A, Smith SR, et al. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 43-55; DOI: 10.1038/nrendo.2012.201.
11. Chen KB, Lin AM, Chiu TH. Systemic vitamin D3 attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 993: 313-24.
12. Ciurus T, Cichocka-Radwan A, Lelonek M. Factors affecting the quality of anticoagulation with warfarin: experience of one cardiac centre. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2015; 12(4): 334-40. doi: 10.5114/kitp.2015.56784.
13. Cotté FE, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther.* 2014; 36(9): 1160-1168. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.016.
14. Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2001; 161(17): 2125-8.
15. Couris RR, Tataronis GR, Dallal GE, et al. Assessment of healthcare professionals' knowledge about warfarin-vitamin K drug-nutrient interactions. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19(4): 439-45.
16. Dereziński T, Wąsikowska B, Strzeboński B, et al. Outpatient oral anticoagulation in Poland in 2012: a single centre experience. *Kardiologia Pol.* 2013; 71(11): 1135-1139. doi: 10.5603/KP.2013.0294.
17. Dlott JS, George RA, Huang X, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2014; 129(13): 1407-1414. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002601.
18. Ernst JB, Kuhn J, Becker T, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and medication use in patients scheduled for cardiac surgery. *Nutri Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25: 280-6. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.014.
19. Ferland G. The vitamin K-dependent proteins: an update. *Nutr Rev.* 1998; 56:223-30.
20. Fiore CE, Tamburino C, Foti R, et al. Reduced axial bone mineral content in patients taking an oral anticoagulant. *South. Med. J.* 1990; 83: 538-542.
21. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ.* 2002; 325(7368): 828-31.
22. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood.* 1999; 93: 1798-808.
23. Gadisseur AP, Christiansen SC, VAN DER Meer FJ, et al. The quality of oral anticoagulant therapy and recurrent venous thrombotic events in the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(5): 931-936. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02385.x.
24. Gage BF, Milligan PE. Pharmacology and pharmacogenetics of warfarin and other coumarins when used with supplements. *Thromb Res.* 2005; 117(1-2): 55-9.
25. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl): 338S-400S.

26. Goudie BM, Donnan PT, Fairfield G, et al. Dependency rather than old age increases the risk of warfarin-related bleeding. *Br J Gen Pract.* 2004; 54(506): 690-2.
27. Gorski JP. Biomineralization of bone: a fresh view of the roles of non-collagenous proteins. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011; 16: 2598-621.
28. Gras-Champel V, Voyer A, Lematte C, et al. [Assessment of the quality of oral anticoagulation management in patients admitted to Amiens University Hospital]. *Therapie.* 2005; 60(2): 149-57.
29. Grey A, Bolland M, Cundy T. Maintaining Order in Osteoporosis Treatments. *J Bone Miner Res.* 2017; 32: 1147. doi: 10.1002/jbmr.3127.
30. Gurwitz JH, Field TS, Radford MJ, et al. The safety of warfarin therapy in the nursing home setting. *Am J Med.* 2007; 120(6): 539-544.
31. Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM. Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1975; 72: 3925-3929.
32. Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *J Am Diet Assoc.* 1995; 95(5): 580-4.
33. Hejazi ME, Modarresi-Ghazani F, Hamishehkar H, et al. The Effect of Treatment of Vitamin D Deficiency on the Level of P-Selectin and hs-CRP in Patients With Thromboembolism: A Pilot Randomized Clinical Trial. *J Clin Pharmacol.* 2017; 57: 40-7. doi: 10.1002/jcph.774.
34. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA.* 2002; 287(13): 1690-8.
35. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. ECaC: the gatekeeper of transepithelial Ca<sup>2+</sup> transport. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1600: 6-11.
36. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/ RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004; 292: 490-495; DOI: 10.1001/jama.292.4.490.
37. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med.* 1994; 120(11): 897-902.
38. Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 963-72. DOI: 10.1007/s00198-007-0337-9.
39. Knapen MH, Hellemons-Boode BS, Langenberg-Ledeboer M, et al. Effect of oral anticoagulant treatment on markers for calcium and bone metabolism. *Haemostasis.* 2000; 30: 290-297. DOI: 10.1159/000054146.
40. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS. *Kardiologia Pol.* 2016; 74, 12: 1359–1469; DOI: 10.5603/KP.2016.0172
41. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature.* 1999; 402: 304-309; DOI: 10.1038/46303.
42. Koos R, Mahnken AH, Mühlenbruch G, et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 747-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.05.014
43. Krüger T, Oelenberg S, Kaesler N, et al. Warfarin induces cardiovascular damage in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33: 2618-24. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302244.
44. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998; 93: 165-176.
45. Lafforgue P, Daver L, Monties JR, et al. Bone mineral density in patients given oral vitamin K antagonists. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997; 64: 249-254.
46. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3): 287S-310S.

47. Li J, Wang H, Rosenberg PA. Vitamin K prevents oxidative cell death by inhibiting activation of 12-lipoxygenase in developing oligodendrocytes. *J Neurosci Res.* 2009; 87: 1997-2005. doi: 10.1002/jnr.22029.
48. Loeliger EA. Laboratory control, optimal therapeutic ranges and therapeutic quality control in oral anticoagulation. *Acta Haematol.* 1985; 74(3): 125-131.
49. Mannucci PM. Genetic control of anticoagulation. *Lancet.* 1999; 353(9154): 688-9.
50. Marcatto LR, Sacilotto L, Darrieux FC, et al. Age is associated with time in therapeutic range for warfarin therapy in patients with atrial fibrillation. *Oncotarget.* 2016; 7(34): 54194-54199. doi: 10.18632/oncotarget.10944.
51. Marder VJ. The interaction of dietary supplements with antithrombotic agents: scope of the problem. *Thromb Res.* 2005; 117(1-2): 7-13; discussion 39-42.
52. McCormack PM, Stinson JC, Hemeryck L, et al. Audit of an anticoagulant clinic: doctor and patient knowledge. *Ir Med J.* 1997; 90(5): 192-3.
53. Morishima Y, Kamisato C, Honda Y, et al. The effects of warfarin and edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, on gammacarboxylated (Gla-osteocalcin) and undercarboxylated osteocalcin (uc-osteocalcin) in rats. *Thromb Res.* 2013; 131: 59-63. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.08.304.
54. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Hashikata T, et al. Long-term warfarin therapy and biomarkers for osteoporosis and atherosclerosis. *BBA. Clin.* 2015; 4: 76-80. DOI: 10.1016/j.bbacli.2015.08.002.
55. O'Reilly RA. The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man. *N Engl J Med.* 1976; 295(7): 354-7.
56. Obrant KJ, Käkönen SM, Astemark J, et al. The proportion of carboxylated to total or intact osteocalcin in serum discriminates warfarin-treated patients from control subjects. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 555-560. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.4.555.
57. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(4): 470-8.
58. Pastoureau P, Vergnaud P, Meunier PJ, et al. Osteopenia and bone-remodeling abnormalities in warfarin-treated lambs. *J Bone Miner Res.* 1993; 8: 1417-1426; DOI: 10.1002/jbmr.5650081202.
59. Pattacini C, Manotti C, Pini M, et al. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost.* 1994; 71(2): 188-191.
60. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175: 125-35. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
61. Pluskiewicz W, Zurek J. Quantitative ultrasound and densitometric measurements and laboratory variables in patients on long-term acenocoumarol therapy. *Int J Clin Pract.* 2007; 61: 1328-1332; DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.00906.x.
62. Price PA, Otsuka AA, Poser JW, et al. Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 1976; 73: 1447-1451.
63. Price PA, Williamson MK, Haba T, et al. Excessive mineralization with growth plate closure in rats on chronic warfarin treatment. *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 1982; 79: 7734-7738.
64. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, et al. Decreased peripheral bone mineral content in patients under anticoagulant therapy with phenprocoumon. *Eur Heart J.* 1991; 12: 439-441.
65. Roche-Nagle G, Chambers F, Nanra J, et al. Evaluation of patient knowledge regarding oral anticoagulants. *Ir Med J.* 2003; 96(7): 211-3.
66. Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE et al. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practise. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(10): 1647-1654.
67. Rose AJ, Ozonoff A, Berlowitz DR, et al. Warfarin dose management affects INR control. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(1): 94-10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03199.x.
68. Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of action of coumarins. Significance of vitamin K epoxide. *Biochemistry.* 1974; 13(18): 3696-9.
69. Sato Y, Honda Y, Kunoh H, et al. Long-term oral anticoagulation reduces bone mass in patients with previous hemispheric infarction and nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke.* 1997; 28: 2390-4.

70. Sato Y, Honda Y, Jun I. Long-term oral anticoagulation therapy and the risk of hip fracture in patients with previous hemispheric infarction and nonrheumatic atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 29: 73-8. doi: 10.1159/000256650.
71. Sawicka-Powierza J, Ołtarzewska AM, Chlabicz S, et al. Edukacyjna rola pielęgniarki środowiskowej w opiece nad pacjentami leczonymi acenokumarem w poradni lekarza rodzinnego. *Pol Merkur Lekarski.* 2009; 26: 156: 636-639.
72. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 549-553.
73. Schurgers LJ, Aebert H, Vermeer C, et al. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood.* 2004; 104: 3231-2. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1277.
74. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89: 309-319.
75. Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT, et al. The impact of medication on vitamin D status in older individuals. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166: 477-85. doi: 10.1530/EJE-11-0917.
76. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, et al. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med.* 1997; 242(6): 497-503.
77. Stenova E, Steno B, Killinger Z, et al. Effect of long-term oral anticoagulant therapy on bone mineral density and bone turnover markers: a prospective 12 month study. *Bratisl Lek Listy.* 2011; 112: 71-6.
78. Tan KB, Harrop J, Reddy M, et al. Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Gene.* 1997; 204: 35-46.
79. Tufano A, Coppola A, Contaldi P, et al. Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41: 382-8. doi: 10.1055/s-0034-1543999.
80. Undas A, Cieśla-Dul M, Żółciński M, et al. Switching from acenocoumarol to warfarin in patients with unstable anticoagulation and its effect on anticoagulation control. *Pol Arch Med Wewn.* 2009; 119(6): 360-365.
81. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas.* 2002; 41: 211-21.
82. van Orten-Luiten AC, Janse A, Dhonukshe-Rutten RA, et al. Vitamin D deficiency as adverse drug reaction? A cross-sectional study in Dutch geriatric outpatients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72: 605-14. doi: 10.1007/s00228-016-2016-2.
83. Wang Z, Lin YS, Zheng XE, et al. An inducible Cytochrome P450 3A4-dependent vitamin D catabolic pathway. *Mol Pharmacol.* 2012; 81: 498-509. doi: 10.1124/mol.111.076356.
84. Weijs B, Blaauw Y, Rennenberg RJ, et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2555-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehr226.
85. Wittkowsky AK. A systematic review and inventory of supplement effects on warfarin and other anticoagulants. *Thromb Res.* 2005; 117(1-2): 81-6; discussion 113-5.
86. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1998; 95: 3597-3602.
87. Yun TJ, Chaudhary PM, Shu GL, et al. OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. *J. Immunol.* 1998; 161: 6113-6121.
88. Zawilska K, Bała MM, Błędowski P, et al. Working Group from the Anticoagulation and Thrombolytic ACCP Conference. [Polish guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism. 2012 update]. *Pol Arch Med Wewn.* 2012; 122(2): 3-74.
89. Zhou C, Verma S, Blumberg B. The steroid and xenobiotic receptor (SXR), beyond xenobiotic metabolism. *Nucl Recept Signal.* 2009; 7: e001. doi: 10.1621/nrs.07001.

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych i zawodowych

### A. Dane bibliometryczne

Sumaryczna wartość Impact Factor	<b>40,297</b>
Sumaryczna Wartość punktów MNiSW	<b>505,5</b>
Liczba cytowań według Web of Science	<b>52</b>
Liczba cytowań według All databases	<b>71</b>
Indeks Hirscha według Web of Science	<b>4</b>
Indeks Hirscha według All databases	<b>5</b>
Po odjęciu prac stanowiących podstawę osiągnięcia naukowego punktacja uzyskana po doktoracie wynosi:	
Impact Factor	<b>29,968</b>
MNiSW	<b>452,5</b>

Mój łączny dorobek naukowy obejmuje 57 publikacji, z których 19 zostało opublikowanych w czasopismach posiadających Impact Factor (17 jako współautor i 2 publikacje z udziałem autora w badaniach międzynarodowych wielośrodkowych). Na 57 publikacji składa się 36 prac oryginalnych (w tym 11 jako pierwszy lub drugi autor, 5 jako ostatni autor), 13 prac poglądowych (7 jako pierwszy lub drugi autor, 3 jako ostatni autor), 1 opis przypadku kazuistycznego, oraz 7 rozdziałów w podręczniku dla lekarzy i studentów. Poza tym jestem autorem lub współautorem 42 streszczeń prezentowanych na zjazdach, w tym 8 na zjazdach zagranicznych, zarówno w formie doniesień ustnych, jak i plakatów. Pełną analizę bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku przedstawiłam w załączniku nr 5.

#### ***Publikacje w czasopismach z Impact Factor***

- 17 artykułów oryginalnych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych (4 jako pierwszy lub drugi autor, a 3 jako ostatni autor).
- 1 praca poglądowa po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych
- 2 publikacje z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych

#### ***Publikacje w czasopismach bez Impact Factor***

- 17 artykułów oryginalnych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych (7 jako pierwszy lub drugi autor, a 2 jako ostatni autor) oraz 2 artykuły oryginalne przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych (1 jako ostatni autor).
- 12 prac poglądowych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych (7 jako pierwszy lub drugi autor, 3 jako ostatni autor).
- 1 praca kazuistyczna (pierwszy autor)
- 7 rozdziałów w książce (pierwszy autor)

**B. Pozostałe prace badawcze (nie wchodzące w skład osiągnięcia naukowego wymienionego w pkt.4)**

W obrębie moich zainteresowań naukowych, poza zagadnieniami związanymi z leczeniem przeciwkrzepliwym antagonistami witaminy K, znajdują się zagadnienia obejmujące trzy główne kierunki: choroby krwi i układu krwiotwórczego oraz naczyń, badanie czynników opóźniających wczesne rozpoznawanie raka w podstawowej opiece zdrowotnej oraz rzadkie choroby. Dodatkowo interesowałam się różnymi aspektami związanymi z pracą lekarza rodzinnego. Od początku swojej pracy zawodowej interesowałam się także sztuką konstruktywnego komunikowania się z pacjentem oraz opieką nad pacjentem zarażonym ludzkim wirusem upośledzenia odporności (human immunodeficiency virus, HIV).

***Choroby krwi i układu krwiotwórczego oraz naczyń***

Hematologia i schorzenia z nią związane stały się przedmiotem moich zainteresowań od czasu podjęcia przeze mnie pracy w 1985 roku w Klinice Hematologii w Akademii Medycznej w Białymstoku. Kierownikiem Kliniki Hematologii był Prof. zw. dr hab. n. med. Michał Bielawiec (obecnie Klinika Hematologii z Pododdziałem Chorób Naczyń, Kierownik Prof. dr. hab. n. med. Janusz Kłoczko). Pracując w szpitalu miałam okazję opiekować się pacjentami z różnymi schorzeniami krwi i układu krwiotwórczego. Hematologia w tym czasie była stosunkowo młodą dziedziną medycyny, gdyż wyodrębniła się w drugiej połowie XX wieku, co miało związek z rozwojem wiedzy o krwi i narządach krwiotwórczych. Do tej pory następuje stały postęp w hematologii związany z rozwojem nauki i prowadzeniem badań klinicznych, szczególnie z zakresu immunologii, biochemii i medycyny molekularnej. Brałam udział w badaniach i pisaniu publikacji oryginalnych i poglądowych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej, ostrej białaczki limfoblastycznej oraz szpiczaka mnogiego. Badałam potencjalne znaczenie cytokin jako biomarkerów przydatnych w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu białaczek. Oceniałam produkcję toksycznego dialdehydu malonowego



(malondialdehyd, MDA), przekaźnika komórkowego, odgrywającego rolę w propagowaniu rozrostu nowotworowego u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. U chorych ze szpiczakiem mnogim oceniałam liczbę płytek krwi oraz stężenie trombopoetyny, hormonu odpowiedzialnego za produkcję i dojrzewanie płytek krwi. W pracy poglądowej przedstawiłam najnowsze dane na temat zaburzeń liczby i funkcji płytek krwi u chorych ze szpiczakiem mnogim, które mogą prowadzić do incydentów zarówno krwotocznych, jak i zakrzepowo-zatorowych. Moje zainteresowanie chorobami naczyń dotyczą także wyrzutu zewnątrzkomórkowych sieci neutrofilowych (neutrophil extracellular traps, NET) w chorobach naczyń, zwłaszcza w miażdżycy. Moje zainteresowania poparte są licznymi publikacjami oryginalnych naukowych artykułów i prac poglądowych, zarówno w języku polskim jak i angielskim, oraz 7 rozdziałami w książce dla lekarzy i studentów. Najważniejsze z nich to:

1. Jabłońska E, Kiersnowska-Rogowska B, Ratajczak W, Rogowski F, **Sawicka-Powierza J**. Reactive oxygen and nitrogen species in the course of B-CLL. *Adv Med Sci*. 2007; 52: 154-158. **MNiSW: 9**.
2. Jabłońska E, Kiersnowska-Rogowska B, Aleksandrowicz-Bukin M, Rogowski F, **Sawicka-Powierza J**. TRAIL receptors in the serum of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasma*. 2008; 55 (1): 51-54. **MNiSW: 13; IF: 1,179**.
3. **Sawicka-Powierza J**, Jabłońska E, Kłoczko J, Piszcz J, Garley M, Ratajczak-Wrona W. Evaluation of TNF superfamily molecules release by neutrophils and B leukemic cells of patients with chronic B - cell lymphocytic leukemia. *Neoplasma*. 2011; 58, 1: 45-50. **MNiSW: 15; IF: 1,440**.
4. Kaminska J, Koper OM, Mantur M, Matowicka-Karna J, **Sawicka-Powierza J**, Sokołowski J, Kostur A, Kulczyńska A, Kłoczko J, Kemon H. Does thrombopoiesis in multiple myeloma patients depend on the stage of the disease? *Adv Med. Sci*. 2014: 59, 166-171. **MNiSW: 15; IF: 1,105**.
5. Garley M, Jałowska E, **Sawicka-Powierza J**, Ratajczak-Wrona W, Kłoczko J, Piszcz J. Expression of Subtypes of Interleukin-17 Ligands and Receptors in Patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Lab*. 2014: 60, 10: 1677-1683. **MNiSW: 20; IF: 1,129**.
6. Jabłońska E, Dakowicz Ł, Ratajczak-Wrona W, Garley M, **Sawicka-Powierza J**, Krawczuk-Rybak M. TNF Superfamily Proteins in the Serum of Patients with B-ALL-preliminary study. *Clin Lab*. 2014; 60: 1757-1764. **MNiSW: 20; IF: 1,129**.
7. Garley M, Jabłońska E, **Sawicka-Powierza J**, Kłoczko J, Piszcz J, Kakareko M, Ratajczak-Wrona W, Charkiewicz A, Omeljaniuk W, Szpak A. Expression of IL-1 and IL-6 and their natural regulators in leukocytes of B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. *Adv Med Sci*. 2016: 61(2): 187-192. **MNiSW: 15; IF: 1,364**.
8. Dąbrowska D, Jabłońska E, Garley M, **Sawicka-Powierza J**, Nowak K. The phenomenon of neutrophil extracellular traps in vascular diseases. *Arch Immunol Ther Exp*. 2018, 10 pp. **MNiSW: 25; IF: 3,018**.

### **Wczesne rozpoznanie raka w podstawowej opiece zdrowotnej**

Podczas pracy w Zakładzie Medycyny Rodzinnej i uczestniczenia w międzynarodowych konferencjach naukowych zainteresowałam się tematyką wczesnego rozpoznawania raka w podstawowej opiece zdrowotnej. Od 2014 roku jestem członkiem badania ogólnoeuropejskiego badaczy podstawowej opieki zdrowotnej „**Örenäs Research Group**”. Grupa została utworzona w 2013 roku w celu zbadania czynników systemów zdrowotnych wpływających na krajowe różnice we wczesnym diagnozowaniu raka w podstawowej opiece zdrowotnej, oraz czynników wpływających na decyzje lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, dotyczących dalszej diagnostyki pacjentów u których podejrzewana jest choroba nowotworowa. Grupa badawcza ma 25 członków w 20 krajach europejskich. Kierownikiem zespołu badawczego jest Profesor Michael Harris z Uniwersytetu w Bath w Wielkiej Brytanii. W ramach tej współpracy powstały oryginalne prace wielośrodkowe, w których jestem współautorem lub otrzymałam podziękowania za współpracę.

W prezentowanej poniżej publikacji zidentyfikowano pięć czynników systemów opieki zdrowotnej w 20 krajach europejskich, mających wpływ na decyzje lekarzy rodzinnych (primary care practitioners, PCP) na kierowanie pacjentów do dalszej diagnostyki, przy podejrzeniu choroby nowotworowej. Analiza zidentyfikowała pięć podstawowych czynników: możliwość PCP do wystawiania skierowań; stopień bezpośredniego dostępu pacjenta do opieki wtórnej; postrzeganie przez PCP bycia pod presją; oczekiwania dotyczące roli PCP; oraz w jakim stopniu PCP wierzą, że jakość opieki jest ważniejsza niż koszty w ich systemach opieki zdrowotnej. Czynniki te różniły się znacznie między krajami europejskimi. Znajomość tych czynników może pomóc w opracowaniu polityki służby zdrowia w celu uzyskania lepszych wyników leczenia nowotworów oraz w przyszłych badaniach w celu porównania krajowych ścieżek diagnostycznych i wyników leczenia raka. Zainteresowania te poparte są publikacją oryginalnego badania naukowego, kolejne jest w recenzji w czasopiśmie z IF BMJ Open, gdzie jestem współautorem, oraz publikacjami w których brałam udział i otrzymałam podziękowania za współudział w badaniu.

1. Harris M, Vedsted P, Esteva M, Murchie P, Aubin-Auger I, Azuri J, Brekke M, Buczkowski K, Buono N, Costiug E, Dinant GJ, Foreva G, Gašparović Babić S, Hoffman R, Jakob E, Koskela TH, Marzo-Castillejo M, Neves AL, Petek D, Petek Ster M, **Sawicka-Powierza J**, Schneider A, Smyrnakis E, Streit S, Thulesius H, Weltermann B, Taylor G. Identifying important health system factors that influence primary care practitioners' referrals for cancer suspicion: a European cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2018; 5, 8(9): e022904. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022904. **MNiSW: 35; IF: 2,413**.
2. Harris M, Taylor G, Örenäs Research Group. **Acknowledgements - Jolanta Sawicka-Powierza**. How health system factors affect primary care practitioners' decisions to refer patients for

further investigation: protocol for a pan-European ecological study. BMC Health Services Research. 2018; 18, 338: 7 pp. **MNiSW: 25; IF: 1,843.**

3. Harris M, Frey P, Esteva M, Babić G, Marzo-Castillejo M, Petek D, Petek-Ster M, Thulesius H, **Acknowledgements - Jolanta Sawicka-Powierza.** How the probability of presentation to a primary care clinician correlates with cancer survival rates: a European survey using vignettes. Scand J Prim Health Care. 2017; 35, 1: 27-34. DOI: 10.1080/02813432.2017.1288692. **MNiSW: 30; IF: 1,809.**

### ***Rzadkie choroby***

Od roku 2015 rozpoczęłam współpracę z badaczami Polskiego Towarzystwa Fenylketonurii, które zajmuje się rzadkimi wrodzonymi błędami metabolicznymi (inborn errors of metabolism, IEM), i pierwotnymi niedoborami odporności (primary immunodeficiency disorders, PID).

Projekt badawczy w zakresie PID dotyczył oceny wybranych parametrów równowagi oksydoredukcyjnej u pacjentów z zespołem ataksja-teleangiektazja (ataxia-telangiectasia, AT) i zespołem Nijmegena (Nijmegen breakage syndrome, NBS). Przeprowadzone badania, w oparciu o obniżony całkowity potencjał antyoksydacyjny (total antioxidant capacity, TAC), podwyższony wskaźnik stresu oksydacyjnego (indicators of oxidative stress, IOS) oraz deficyt koenzymu Q10, potwierdziły występowanie zaburzeń redoks u pacjentów z AT i NBS. Obecnie prowadzone są dalsze badania w celu oceny stopnia nasilenia tego procesu.

Kolejną grupę pacjentów, którzy stanowili przedmiot moich zainteresowań byli chorzy na fenylketonurię (phenylketonuria, PKU). PKU podobnie jak inne wrodzone błędy metabolizmu, dla osiągnięcia optymalnej terapii, wymagają wczesnego rozpoznania, poznania mechanizmów postępu choroby oraz wprowadzenia leczenia przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w organizmie. Postawa rodziców i pacjentów wobec choroby i przewlekłej terapii, szczególnie w rodzinach dzieci z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu, jest istotna do osiągnięcia zamierzonego celu leczenia. Dlatego jakość życia tych chorych i ich rodzin jest przedmiotem zainteresowania zarówno lekarzy, jak i psychologów. Przeprowadzone badania, których jestem współautorem, wykazały, że brak akceptacji choroby przez rodziców i chorych na PKU negatywnie wpływa na postrzeganie siebie na tle grupy rówieśniczej oraz na relacje interpersonalne. Z badań wynika, że akceptacja choroby ma zasadniczy wpływ na integrację społeczną pacjentów i postrzeganie siebie w przyszłości. W kolejnym badaniu oceniono wiedzę zarówno pacjentów jak i ich rodziców na temat diety w PKU i zasad jej przestrzegania. W odniesieniu do wysiłku edukacyjnego, dobre relacje rodzic-dziecko podobnie jak nauczanie zachowań motywujących pacjentów do przestrzegania diety ma zasadnicze znaczenie do osiągnięcia zamierzonych efektów leczenia.

Priorytety, potrzeby pacjentów z IEM oraz ich rodziców, a także identyfikację czynników wpływających na jakość życia tych chorych i ich rodzin (health related quality of life – HRQoL) przedstawiono w pracy poglądowej. Najważniejsze publikacje, w których jestem współautorem to:

1. Witalis E, Mikołuc B, Motkowski R, **Sawicka-Powierza J**, Chrobot A, Didycz B, Lange A, Mozrzyk R, Milanowski A, Nowacka M, Piotrowska-Depta M, Romanowska H, Starostecka E, Wierzba J, Skorniewska M, Wojcicka-Bartłomiejczyk BI, Giżewska M, Car H, Polish Society of Phenylketonuria. Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet - multi-centre study. *Nutr Metab [Lond.]* 2017; 14, 57: 9 pp. DOI: 10.1186/s12986-017-0207-1. **MNiSW: 30; IF: 3,483.**
2. Pietrucha B, Heropolitańska-Pliszka E, Maciejczyk M, Car H, **Sawicka-Powierza J**, Motkowski R, Karpińska J, Hryniewicka M, Zalewska A, Pac M, Wolska-Kuśnierz B, Bernatowska E, Mikołuc B. Comparison of selected parameters of redox homeostasis in patients with ataxia-telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome. *Oxid Med. Cell Longev.* 2017; 2017, 6745840: 10 pp. **MNiSW: 30; IF: 4,936.**
3. Witalis E, Mikołuc B, Car H, **Sawicka-Powierza J**, Starostecka E, Giżewska M. Jakość życia osób z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu i ich opiekunów. [The quality of life of people with rare inborn errors of metabolism and their caregivers.] *Ped Pol.* 2018; 93,2: 148-152. **MNiSW: 15.**

### ***Pozostałe zainteresowania***

Od początku pracy w Zakładzie Medycyny Rodzinnej interesowałam się różnymi aspektami pracy lekarza rodzinnego. Badałam jak lekarze rodzeni postrzegają redukcję ryzyka w zależności od sposobu w jaki ta informacja została podana (czy jako redukcja ryzyka względnego, bezwzględnego, czy number needed to treat) oraz w jaki sposób to postrzeganie może wynikać z systemu opieki zdrowotnej. Badałam potencjalne korzyści z zastosowania algorytmu klinicznego - skali Centora - w procesie podejmowania decyzji o leczeniu antybiotykami u pacjentów z objawami zapalenia migdałków. Interesowałam się także sztuką efektywnego porozumiewania się lekarza z pacjentem, która jest niezbędna w praktyce każdego lekarza. Prawidłowe porozumiewanie się z pacjentem umożliwia uzyskanie informacji potrzebnych do postawienia diagnozy i zaproponowania leczenia, a także do wytworzenia więzi z pacjentem, będącej podstawą leczenia. Interesowałam się także problemem pacjentów zarażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), a zwłaszcza czynnikami wpływającymi na decyzje odmowy leczenia przez pacjentów zarażonych HIV. W wyniku tych zainteresowań powstało kilka publikacji, gdzie jestem współautorem, z których najważniejsze to:

1. Nexoe J, Ołtarzewska AM, **Sawicka-Powierza J**, Kragstrup J, Kristiansen IS. Perception of risk information Similarities and differences between Danish and Polish general practitioners. *Scand J*

- Prim Health Care. 2002; 20(3): 183-187. **MNiSW: 7, IF: 0,074.**
2. Chlabicz S, Ołtarzewska AM, **Sawicka-Powierza J.** Management of sore throat by family physicians in northeastern Poland: possible benefits of applying clinical algorithm. Chemotherapy. 2005; 51, 6: 381-383. **MNiSW: 15, IF: 1,413.**
  3. Rogowska-Szadkowska D, Ołtarzewska AM, **Sawicka-Powierza J,** Chlabicz S. Medical care of HIV-infected individuals in Poland: impact of stigmatization by health care workers. AIDS Patient Care STDS. 2008; 22(1): 81-83. **MNiSW: 32, IF: 2,392.**
  4. Rogowska-Szadkowska D, Chlabicz S, Ołtarzewska AM, **Sawicka-Powierza J.** Which factors hinder the decision of Polish HIV-positive patients to take up antiretroviral therapy? AIDS Care. 2009; 21(3): 280-283. **MNiSW: 32, IF: 1,644.**
  5. Marcinowicz L, Sierżantowicz R, Dudzik A, **Sawicka-Powierza J,** Grajek Z, Chlabicz S. Who needs patient satisfaction surveys? Perspectives of Polish doctors, nurses, and patients. Pol J Pub Health. 2015; 125, 2: 72-76. **MNiSW: 8.**

### **C. Udział w projektach badawczych**

#### ***Krajowe (prace statutowe Akademii Medycznej w Białymstoku/Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz inne)***

1. Ocena częstości występowania i czynników ryzyka zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u osób po przetoczeniach krwi i/lub preparatów krwiopochodnych w województwie podlaskim, projekt badawczy nr 3-25572, 2003 rok, kierownik projektu.
2. Ocena wiedzy lekarzy rodzinnych na temat postępowania z pacjentami leczonymi przewlekle acenokumarolem, projekt badawczy nr 3-25507, 2006 rok, kierownik projektu.
3. Wpływ edukacji pacjentów przewlekle leczonych doustnymi antykoagulantami na wartości współczynnika INR, projekt badawczy nr 3-04716P, 2007 rok, kierownik projektu.
4. Ocena uwalniania BAFF i APRIL przez neutrofile pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną B-komórkową, projekt badawczy nr 3-04606P, 2008 rok, kierownik projektu.
5. Ocena ryzyka osteoporozy i złamań u pacjentów leczonych przewlekle acenokumerolem, projekt badawczy nr 3-04600P, 2008 rok, współwykonawca, kierownik projektu - dr n. med. Alicja Małgorzata Ołtarzewska.
6. Wpływ talidomidu na aktywację płytek krwi u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, projekt badawczy nr 4-04882P, 2009 rok, kierownik projektu.
7. Ocena wpływu białka monoklonalnego na aktywację płytek krwi u chorych ze szpiczakiem mnogim, projekt badawczy nr 4-09530F, 2009 rok, współwykonawca, kierownik projektu – dr hab. Maria

Mantur.

8. Ocena wpływu białka monoklonalnego na aktywację płytek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych talidomidem, projekt badawczy nr 4-04789P, 2010 rok, kierownik projektu.
9. Ocena stanu aktywacji płytek krwi u chorych ze szpiczakiem mnogim, projekt badawczy nr 4-09817F, 2010 rok, współwykonawca, kierownik projektu – dr hab. Maria Mantur.
10. Cząsteczki TRANCE i TWEAK w surowicy chorych na białaczkę limfocytową B-komórkową, projekt badawczy nr 113-52516LM, 2011 rok, kierownik projektu.
11. Wpływ przewlekłego leczenia acenokumarolem na metabolizm kości, projekt badawczy nr 123-04641P, 2012 rok, kierownik projektu.
12. Leczenia antagonistami witaminy K w poradni lekarza rodzinnego, projekt badawczy nr 133-04622P, 2013 rok, kierownik projektu.
13. IL-17D i IL-17F u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową B-komórkową, projekt badawczy nr 114-06848F, 2013 rok, współwykonawca, kierownik projektu - dr Marzena Garley.
14. Ocena łącznego czasu w przedziale terapeutycznym u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K u lekarzy rodzinnych, projekt badawczy nr 143-04862P, 2014 rok, kierownik projektu.
15. Ocena parametrów odpowiedzialnych za kalcyfikację naczyń u pacjentów przewlekle leczonych acenokumarolem, projekt badawczy nr N/ST/ZB/15/009/3304, lata 2015-2016, kierownik projektu.
16. Stężenie MGP oraz dp-ucMGP u pacjentów, po zawale serca leczonych angioplastyką wieńcową, projekt badawczy nr N/ST/ZB/18/003/3331, lata 2017-2018, kierownik projektu.
17. Stężenie periostin u pacjentów po zawale serca leczonych angioplastyką wieńcową, projekt badawczy nr N/ST/ZB/17/004/3331, lata 2017-2018, współwykonawca, kierownik projektu – dr n. med. Alicja Małgorzata Ołtarzewska.
18. Rola substancji o właściwościach antyoksydacyjnych w regulacji generowania sieci NETs u chorych na miażdżycę, projekt badawczy nr N/ST/MN/18/002/2206, 2018 rok, współwykonawca, kierownik projektu – Profesor dr hab. Ewa Jabłońska.
19. Badanie populacyjne „**Białystok PLUS**” realizowane przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku przy współpracy z Uniwersytetem w Greifswaldzie, finansowane przez Centrum Badań Innowacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, dofinansowanie z Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Podlaskiego, współwykonawca, od 2017 do dzisiaj, kierownik projektu – prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński.
20. Udział w projekcie „Postaw na profilaktykę – Program Profilaktyki Chorób Naczyń Mózgowych w województwach mazowieckim, podlaskim i warmińsko-mazurskim” w ramach „Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020” współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, współwykonawca, lata 2019-2020.

### **Międzynarodowe**

1. Udział w międzynarodowym badaniu epidemiologicznym **ARESC** (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis) mającym na celu zbadanie częstości występowania i wrażliwości patogenów powodujących zapalenie pęcherza moczowego, oraz oporności drobnoustrojów na antybiotyki odpowiedzialnych za nieskomplikowane infekcje dróg moczowych, protokół badania 1282MA MCOI, wykonawca, 2003-2006 rok.
2. Udział w europejskim projekcie **GRACE** (Genomika w zwalczaniu antybiotykooporności w poza szpitalnych LRTI w Europie) w ramach 6 Ramowego Projektu Unii Europejskiej (6PR)UE (we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Łodzi) (nr grantu 518226). Badanie zarejestrowane w EudraCT (2007-001586-15), UKCRN Portfolio (ID 4175), ISRCTN (52261229) i FWO (G.0274.08N), wykonawca, 2007-2010 rok, kierownik projektu - Profesor Paul Little z Uniwersytetu w Southampton, Wielka Brytania.
3. „Antivirals for influenza Like Illness? An rCt of Clinical and Cost effectiveness in primary Care (ALIC<sup>4</sup>E)” – badanie obserwacyjne skuteczności leków przeciwwirusowych (oseltamiviru) w leczeniu grypy, konsorcjum PREPARE No. 2014-004471-23 realizowanym przy współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku, wykonawca, lata 2014-2017, kierownik projektu - Profesor Chris Butler z Uniwersytetu w Oxfordzie, Wielka Brytania.
4. Europejskie badanie epidemiologiczne „**Örenäs Research Group**”. Grupa badaczy z podstawowej opieki zdrowotnej badająca „Czynniki wpływające na różnice krajowe we wczesnym rozpoznaniu raka w podstawowej opiece zdrowotnej oraz czynniki wpływające na decyzje lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, dotyczące dalszej diagnostyki pacjentów u których podejrzewana jest choroba nowotworowa”, od 2014 do dzisiaj, współwykonawca, kierownik projektu – Profesor Michael Harris z Uniwersytetu w Bath, Wielka Brytania.

### **D. Odyte i kursy szkolenia w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych**

#### **Doświadczenie zawodowe zdobyte w kraju**

1. Kurs „Choroby wewnętrzne,, organizowany przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2 marzec-3 kwiecień, 1998 rok.
2. Kurs „Minimalna interwencja antynikotynowa”, Ostrowiec Świętokrzyski, 19-20 listopad, 1999 rok.

3. Kurs „Zarządzanie praktyką lekarską na przykładzie Praktyki Grupowej Lekarzy Rodzinnych” Białystok, 18-19 czerwiec, 1999 rok.
4. Kurs „III Letnia Szkoła Astmy dla Lekarzy Rodzinnych”, Zakopane, 8-10 czerwca, 2000 rok.
5. Kurs „Wiosenna Szkoła Nadciśnienia Tętniczego”, Jurata, 25-28 kwiecień, 2002 rok.
6. „Kurs pedagogiki i dydaktyki I i II stopnia” organizowany przez Akademię Medyczną w Białymstoku, Białystok, 31 stycznia, 2003 rok.
7. Kurs „Zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy” realizowany przez Akademię Medyczną w Białymstoku, 4-7 maj, 2004 rok.
8. Kurs „Szczepienia ochronne” prowadzony przez Wojewódzką Stację Sanitarno-Epidemiologiczną w Białymstoku, 1 i 8 październik, 2005 rok.
9. Szkolenie dla nauczycieli medycyny rodzinnej „Szkoła tutorów 2007” na temat „Evidence Based Medicine”, Zakopane, 7-9 grudzień, 2007 rok.
10. Kurs „Zdrowie Publiczne” realizowany przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 8-9 wrzesień, 2008 rok.
11. Kurs „Diagnostyka i terapia zaburzeń metabolizmu lipidów i węglowodanów” w Katedrze i Klinice Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocław, 16-18 styczeń, 2008 rok.
12. Kurs „USG z Dopplerem w chorobach tętnic i żył” w Klinice Chirurgii Naczyniowej i Angiologii, Warszawa, 4-5 luty, 2008 rok.
13. Kurs „Prewencja pierwotna i wtórna chorób naczyń” w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice, 31 marzec-4 kwiecień, 2008 rok.
14. Kurs „Wprowadzenie do specjalizacji w angiologii” w Katedrze i Klinice Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, 17-21 listopada, 2008 rok.
15. Szkolenie online zorganizowane przez Organizację Polskiego Związku Badaczy Klinicznych na temat „Dobra Praktyka Kliniczna”, 28 grudzień, 2016 rok.
16. Kursy współfinansowane przez Unię Europejską (Europejski Fundusz Społeczny)
  - a) Kurs „Komunikacja kliniczna w języku angielskim” realizowany w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku”, styczeń-lipiec, 2010 rok.
  - b) Kurs „Komunikacja kliniczna w języku angielskim” realizowany w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku”, październik 2010-czerwiec 2011 rok.



- c) Kurs "Komunikacja kliniczna w języku angielskim" realizowany w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku”, październik 2011-czerwiec 2012 rok.
- d) Kurs "Komunikacja kliniczna w języku angielskim" realizowany w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku”, grudzień 2012-czerwiec 2013 rok.
- e) Kurs „Choroby i zaburzenia psychiczne” realizowany w ramach projektu „Choroby cywilizacyjne początku XX wieku”, 15 grudzień, 2017 rok.
- f) Kurs „Choroby nowotworowe” realizowany w ramach projektu „Choroby cywilizacyjne początku XX wieku”, 15 grudzień, 2017 rok.
- g) Aktualnie uczestniczę w „Kursie języka angielskiego ogólnego z elementami języka medycznego” w ramach projektu „Program Zintegrowanego Rozwoju Jakości Kształcenia na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku”, 2018/2019 rok.

#### ***Doświadczenie zawodowe zdobyte za granicą***

1. Kurs przy współdziale European Consortium for Primary Care (ECPC-PHARE) projekt dla Polski „Study Tour at Department of Family Medicine/General Practice at Royal College of Surgeons in Ireland”, Profesor Wiliam Shannon, Dublin, Irlandia, sierpień, 1995 rok.
2. Kurs przy współdziale ECPC-PHARE projekt dla Polski. „The study Tours at University of Leiden and University of Amsterdam”, Leiden i Amsterdam, Holandia, sierpień, 1995 rok.
3. Uczestniczyłam w projekcie „Leonardo da Vinci Project - Improvement and widening of clinical skills of patient's care and competences in the area of General Practice Management”, The University of Sheffield, Wielka Brytania, 19 listopada – 16 grudzień, 2006 rok.
4. Uczestniczyłam w kursie „English Language Programme”, TESOL Centre, Sheffield Hallam University, Wielka Brytania, 20 listopad - 7 grudzień, 2006 rok.

#### **E. Nagrody za działalność naukową i dydaktyczną**

1. Naukowa nagroda zespołowa III stopnia przyznana przez JM Rektora Akademii Medycznej w Białymstoku, 2002/2003 rok.
2. Naukowa nagroda zespołowa III stopnia przyznana przez JM Rektora Akademii Medycznej w Białymstoku, 2005/2006 rok.
3. Nagroda III stopnia PTN AIDS/EACS przyznana przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, 2008 rok.

4. Naukowa nagroda zespołowa II stopnia przyznana przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, 2011/2012 rok.
5. Naukowa nagroda III stopnia przyznana przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, 2014 rok.
6. Dydaktyczna nagroda I stopnia przyznana przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, 2016 rok.
7. Naukowa nagroda II stopnia przyznana przez JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, 2018 rok.

#### **F. Otrzymane nagrody i wyróżnienia inne niż wymienione w pkt. 5.E**

1. Podziękowania za aktywny udział w realizacji szkoleń w ramach „NARODOWEGO PROGRAMU PROFILAKTYKI I LECZENIA CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO-POLKARD”, 2006-2008 rok.
2. Tytuł „MEDYCZNYCH FILIPIK 2009” nadany przez Kolegium Lekarzy Rodzinnych za prezentację ustną na IX Kongresie Medycyny Rodzinnej w Białymstoku, 4-7 czerwiec, 2009 rok.
3. Podziękowania za prowadzenie warsztatów tematycznych, pt. „Leczenie przeciwkrzepliwe w poradni lekarza rodzinnego” na XII Kongresie Medycyny Rodzinnej "20 lat medycyny rodzinnej w Polsce", Warszawa, 24-27 maj, 2012 rok.
4. Podziękowania za prowadzenie warsztatów tematycznych, pt. „Indywidualizacja leczenia przeciwkrzepliwego w świetle nowych wytycznych i nowych możliwości” na XIII Kongresie Medycyny Rodzinnej „Medycyna Rodzinna szansą ochrony zdrowia Polsce”, Poznań, 20-23 czerwiec, 2013 rok.

#### **G. Wygłoszenie referatów na konferencjach tematycznych**

1. **Sawicka-Powierza J**, Łukaszyk A, Bodzenta-Łukaszyk A, Bielawiec M. Hemostaza płytkowa u pacjentów przewlekle nadużywających alkoholu w okresie abstynencji. Acta Hematol Pol. 1995; 26, 2(1): 177. XVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Warszawa, 21-24 czerwiec, 1995 rok.
2. Chlabicz S, **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska AM. Diagnostyka i leczenie zapaleń gardła przez lekarzy rodzinnych. Prob Med Rodz. 2004; 6: 44. IV Kongres Medycyny Rodzinnej "Quo Vadis Medicina Familiaris?". Wrocław, 17-20 czerwiec, 2004 rok.
3. Chlabicz S, **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska AM. Rozpoznawanie i leczenie ostrego zakażenia oskrzeli przez lekarzy rodzinnych. Prob Med Rodz. 2004; 6:44. IV Kongres Medycyny Rodzinnej

- "Quo Vadis Medicina Familiaris?". Wrocław, 17-20 czerwiec, 2004 rok.
4. **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska AM, Chłabcz S. Czy istnieje potrzeba edukacji pacjentów przewlekle leczonych doustnymi antykoagulantami? *Prob Med Rodz.* 2006; 8:55. VI Kongres Medycyny Rodzinnej, Człowiek - Medycyna - Wszechświat, Toruń, 8 - 11 czerwiec, 2006 rok.
  5. **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska AM. Patients knowledge about the safety of oral anticoagulant treatment and the occurrence of major haemorrhagic and thromboembolic events. *European General Practice Research Network, Community Orientation in Primary Care*, Kavala - Grecja, 19 - 22 październik, 2006 rok.
  6. **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska AM, Chłabcz S. Wiedza o zasadach bezpiecznego stosowania doustnych antykoagulantów u pacjentów leczonych przewlekle acenokumarolem. *Prob Med Rodz.* 2007; 9(2): 21. VII Kongres Medycyny Rodzinnej „Medycyna Rodzinna – Zdrowie na Horyzoncie”, 24-27 maj, 2007 rok.
  7. **Sawicka-Powierza J**, Chłabcz M. Przypadek leukocytoklastycznego zapalenia naczyń u 32-letniej pacjentki. *Prob Med Rodz.* 2007; 9(2): 47. VII Kongres Medycyny Rodzinnej „Medycyna Rodzinna – Zdrowie na Horyzoncie”, 24-27 maj, 2007 rok.
  8. **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska AM, Chłabcz S. Doustne antykoagulanty w dwóch praktykach lekarzy rodzinnych w północno-wschodniej Polsce. *Prob Med Rodz.* 2007; 9(2): 60. Kongres Medycyny Rodzinnej „Medycyna Rodzinna – Zdrowie na Horyzoncie”, 24-27 maj, 2007 rok.
  9. **Sawicka-Powierza J**, Rutkowska I, Ołtarzewska AM. Wiedza o zasadach wrywania zębów wśród pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami. *Prob Med Rodz.* 2008; 10(2): 35. VIII Kongres Medycyny Rodzinnej „U Źródeł Zdrowia”, Wista, 5-8 czerwiec, 2008 rok.
  10. **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska AM, Chłabcz S. Przygotowanie pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami do ekstrakcji zęba. *Prob Med Rodz.* 2008; 10(2): 36. VIII Kongres Medycyny Rodzinnej „U Źródeł Zdrowia”, Wista, 5-8 czerwiec, 2008 rok.
  11. **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska AM, Chłabcz S, Rogowska-Szadkowska D, Marcinowicz L. Edukacyjna rola pielęgniarki środowiskowej w opiece nad pacjentami leczonymi acenokumarolem w poradni lekarza rodzinnego. *Prob Med Rodz.* 2009; 11 (2 ): 31. IX Kongres Medycyny Rodzinnej " Człowiek, Zdrowie, Środowisko", Białystok, 4-7 czerwiec, 2009 rok.
  12. **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska AM, Chłabcz S. Jak utrzymać INR w zakresie terapeutycznym u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K-acenokumarolem i warfaryną? *Prob Med Rodz.* 2011; 13, 1:24. XI Kongres Medycyny Rodzinnej „Medycyna Rodzinna z Wiatrem i pod Wiatr”, Mikołajki , 2-5 czerwiec, 2011 rok.
  13. **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska AM, Pilipiuk A. Leczenie przeciwkrzepliwie w poradni lekarza rodzinnego. *Prob Med Rodz.* 2012; 14, 1(37): 19. XII Kongres Medycyny Rodzinnej "20 lat medycyny rodzinnej w Polsce", Warszawa, 24-27 maj, 2012 rok.

14. **Sawicka-Powierza J**, Ołtarzewska A. Indywidualizacja leczenia przeciwkrzepliowego w świetle nowych wytycznych i nowych możliwości. Prob Med Rodz. XIII Kongres Medycyny Rodzinnej „Medycyna Rodzinna szansą ochrony zdrowia w Polsce”, Poznań, 20 -23 czerwiec, 2013 rok.
15. **Sawicka-Powierza J**, Konstantynowicz J, Chlabicz S, Żelazowska-Rutkowska B, Jelski W, Szmitkowski M. Serum levels of Vitamin D in patients treated with acenocumarol. European General Practice Research Network "Preventive Activities in Primary Care; an approach from clinical and health services research", Barcelona, Hiszpania, 8-11 maj, 2014 rok.

#### **H. Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych.**

1. XIX Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Białystok, 12-15 wrzesień, 2001 rok, członek komitetu organizacyjnego.
2. IX Kongres Medycyny Rodzinnej „Człowiek, Zdrowie, Środowisko”, Białystok, 4-7 czerwiec, 2009 rok, członek komitetu organizacyjnego.
3. XV Międzynarodowe Warsztaty Kardiologiczne Wschód-Zachód, Białystok, 23 kwiecień, 2016 rok, moderator sesji - forum przypadków.
4. 23rd WONCA Europe Conference, Kraków, 24-27 maj, 2018 rok, recenzent streszczeń zjazdowych.

#### **I. Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki**

1. Prowadzę wykłady, seminaria oraz ćwiczenia z przedmiotu „Medycyna Rodzinna” ze studentami V oraz VI roku studiów medycznych, w języku polskim oraz w języku angielskim, na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.
2. Prowadziłam wykłady i seminaria z przedmiotu „Medycyna Rodzinna” dla studentów na Kierunku Dietetyka na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.
3. Brałam udział w realizacji szkoleń w ramach „NARODOWEGO PROGRAMU PROFILAKTYKI I LECZENIA CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO – POLKARD”, 2006-2008 rok.
4. Prowadziłam warsztaty tematyczne, pt. „Leczenie przeciwkrzepliwe w poradni lekarza rodzinnego” na XII Kongresie Medycyny Rodzinnej "20 lat medycyny rodzinnej w Polsce", Warszawa, 24-27 maj, 2012 rok.
5. Prowadziłam warsztaty tematyczne, pt. „Indywidualizacja leczenia przeciwkrzepliowego w świetle nowych wytycznych i nowych możliwości” na XIII Kongresie Medycyny Rodzinnej “Medycyna Rodzinna szansą ochrony zdrowia Polsce”, Poznań, 20-23 czerwiec, 2013 rok.

6. Wygłosiłam wykład dla lekarzy rodzinnych, pt. „Postępowanie z pacjentami leczonymi przeciwkrzepliwie zakwalifikowanymi do planowych zabiegów inwazyjnych”, 58 Regionalna Konferencja Szkoleniowa, Białystok, 20 październik, 2018 rok.
7. Napisałam 7 rozdziałów w podręczniku dla lekarzy i studentów pod redakcją naukową Adama Windaka, Sławomira Chlabicza i Agnieszki Mastalerz-Migas pod tytułem „Medycyna Rodzinna. Podręcznik dla lekarzy i studentów”, Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2015 rok.
  - a. **Sawicka-Powierza J.** Niedokrwistość z niedoboru żelaza: 426-428.
  - b. **Sawicka-Powierza J.** Niedokrwistość z niedoboru witaminy B<sub>12</sub>: 428-429.
  - c. **Sawicka-Powierza J.** Niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego: 429-430.
  - d. **Sawicka-Powierza J.** Inne niedokrwistości: 430-431.
  - e. **Sawicka-Powierza J.** Przewlekła białaczka limfocytowa: 440-441.
  - f. **Sawicka-Powierza J.** Szpiczak plazmocytowy: 441-443.
  - g. **Sawicka-Powierza J.** Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe: 742-744.

#### **J. Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji**

1. Biorę udział w szkoleniach podyplomowych rezydentów z zakresu medycyny rodzinnej.
2. Jestem kierownikiem specjalizacji z medycyny rodzinnej (aktualnie 4 osoby).
3. Byłam kierownikiem ukończonych specjalizacji: 10 osób z medycyny rodzinnej i jednej z angiologii.
4. Byłam recenzentem prac licencjackich na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (10 osób).
5. Byłam recenzentem prac magisterskich na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (13 osób).
6. Byłam promotorem prac magisterskich na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (2 osoby).

#### **K. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych**

1. Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce.
2. Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej Oddział w Białymstoku.
3. Polskie Towarzystwo Angiologiczne.

#### **L. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych**

1. Recenzja manuskryptu dla czasopisma z Impact Factor - International Journal of Molecular Sciences, 2018 rok.
2. Recenzja manuskryptu dla czasopisma z Impact Factor – Nutrients, 2019 rok.

Jolanta Sawicka-Powierza