



## **Autoreferat**

dr n. med. Ewa Hryniewiecka

Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa 2023



## **Spis treści**

- 1. Imię i nazwisko<sup>4</sup>**
- 2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne<sup>4</sup>**
- 3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych<sup>4</sup>**
- 4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)<sup>5</sup>**
  - 4.1. Osiągnięcie naukowe<sup>5</sup>**
  - 4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego<sup>6</sup>**
  - 4.3. Omówienie celu naukowego cyklu prac „Związek parametrów metabolizmu leków immunosupresyjnych i ich uwarunkowań genetycznych z przebiegiem klinicznym po zabiegu przeszczepienia nerki lub wątroby” i osiągniętych wyników<sup>7</sup>**
    - 4.3.1. Wprowadzenie<sup>7</sup>**
    - 4.3.2. Przedstawienie prac wchodzących w skład cyklu publikacji<sup>13</sup>**
    - 4.3.3. Potencjalne wykorzystanie wyników prac wchodzących w skład cyklu<sup>24</sup>**
- 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych<sup>24</sup>**
- 6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej<sup>29</sup>**
- 7. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę<sup>46</sup>**
- 8. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej<sup>53</sup>**

### **1. Imię i nazwisko**

Ewa Luiza Hryniewiecka

### **2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne**

- 2001 dyplom ukończenia studiów medycznych na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny)
- 2002 certyfikat znajomości języka włoskiego na poziomie C1 wydany przez Università per Stranieri w Sienie
- 2009 tytuł specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych nadany przez Centrum Egzaminów Medycznych; staż specjalizacyjny odbywany w Klinice Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Aninie pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Tomasza Hryniewieckiego
- 2014 dyplom nadania tytułu doktora nauk medycznych w zakresie medycyny uchwałą Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie rozprawy doktorskiej „Nadciśnienie tętnicze i parametry czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby”, której promotorem był prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek
- 2014 tytuł specjalisty w dziedzinie nefrologii nadany przez Centrum Egzaminów Medycznych; staż specjalizacyjny odbywany w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierownictwem prof. dr hab. n. med. Leszka Pączka

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

- 2001-2002 staż podyplomowy w Szpitalu Praskim p.w. Przemienienia Pańskiego w Warszawie
- 2002 staż z dziedziny anestezjologii i intensywnej terapii w Oddziale Intensywnej Terapii i Reanimacji Szpitala Klinicznego Uniwersytetu w Pizie
- 2002-2003 młodszy asystent w Wojewódzkim Samodzielnym Szpitalu Psychiatrycznym w Pruszkowie
- 2003-2008 młodszy asystent w Klinice Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Aninie

2003-2014 konsultant ds. medycznych w Bibliotece Głównej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

od 2009 młodszy i starszy asystent w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

od 2013 młodszy i starszy asystent w Poradni Transplantologicznej i Nefrologicznej przy Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

2016-2021 adiunkt w Zakładzie Pielęgniarstwa Klinicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

od 2016 lekarz w Ośrodku Krążenia Pozaustrojowego Pododdziału Nefrologicznego Oddziału Chorób Wewnętrznych Szpitala Czerniakowskiego w Warszawie

2020-2021 lekarz w Tymczasowym Szpitalu Narodowym CSK MSWiA

2020-2021 lekarz w Oddziale COVID Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus w Warszawie

#### **4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)**

##### **4.1. Osiągnięcie naukowe**

**Tytuł cyklu publikacji:** Związek parametrów metabolizmu leków immunosupresyjnych i ich uwarunkowań genetycznych z przebiegiem klinicznym po zabiegu przeszczepienia nerki lub wątroby

Liczba prac w cyklu: 6

Łączna punktacja cyklu IF: 9,225

Łączna punktacja cyklu MEiN: 250

We wszystkich publikacjach wchodzących w skład cyklu jestem pierwszym autorem, a mój udział obejmował znaczący stopień uczestnictwa w pracach związanych z opracowaniem koncepcji badania, przygotowaniem wniosków grantowych, włączaniem pacjentów do badania, gromadzeniem danych, stworzeniem i prowadzeniem bazy danych, analizą statystyczną i merytoryczną danych oraz opracowaniem publikacji.

Projekty badawcze były prowadzone w ramach finansowania z grantów Narodowego Centrum Badań i Rozwoju NR13-0144-10/2010 i Narodowego Centrum Nauki nr 2013/09/B/NZ2/00275.

## **4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego**

**4.2.1.** Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Jaźwiec R, Borowiec A, Samborowska E, Tszyrznic W, Dadlez M, Pączek L. Hydroxylated, hydroxymethylated, dihydroxylated, and trihydroxylated cyclosporine metabolites can be nephrotoxic in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2016 Jun;48(5):1551-5

Punkty IF: 0,908

Punkty MEiN: 15

**4.2.2.** Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jazwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Cardiovascular disease in kidney transplantation and its association with blood concentrations of cyclosporine and cyclosporine metabolites. *Transplant Proc.* 2018 Jul-Aug;50(6):1850-1854

Punkty IF: 0,959

Punkty MEiN: 15

**4.2.3.** Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Cyclosporine metabolites' metabolic ratios may be markers of cardiovascular disease in kidney transplant recipients treated with cyclosporine A-based immunosuppression regimens. *Cardiovasc Toxicol.* 2019 Jun;19(3):255-263

Punkty IF: 2,284

Punkty MEiN: 70

**4.2.4.** Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Dose-adjusted and dose/kg-adjusted concentrations of mycophenolic acid precursors reflect metabolic ratios of their metabolites in contrast with tacrolimus and cyclosporine. *Biosci Rep.* 2019 Sep 13;39(9):BSR20182031

Punkty IF: 2,942

Punkty MEiN: 70

**4.2.5.** Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Pączek L. Lack of relationship between renal function and genetic variants of CYP3A4, CYP3A5, MDR1, MRP2, UGT1A9, UGT1A8, and UGT2B7 in patients after liver transplantation in a 2-year follow-up. *Transplant Proc.* 2020 Oct;52(8):2487-2491

Punkty IF: 1,066

Punkty MEiN: 40

**4.2.6.** Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Pączek L. Worsening of kidney transplant function during 2-year follow-up is associated with the genetic variants of CYP3A4, MDR1, and UGT1A9. *Transplant Proc.* 2020 Oct;52(8):2363-2367

Punkty IF: 1,066

Punkty MEiN: 40

**4.3. Omówienie celu naukowego cyklu prac „Związek parametrów metabolizmu leków immunosupresyjnych i ich uwarunkowań genetycznych z przebiegiem klinicznym po zabiegu przeszczepienia nerki lub wątroby” i osiągniętych wyników**

#### **4.3.1. Wprowadzenie**

Przeszczepianie narządów unaczynionych stanowi metodę leczenia schyłkowej ich niewydolności. Przeżycie przeszczepionych narządów uwarunkowane jest stosowaniem leczenia immunosupresyjnego. Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów kalcyneuryny (CNI) przyczyniło się do uzyskania niższych wskaźników występowania odrzucania przeszczepionych narządów oraz poprawy przeżywalności graftów. Ze względu na wąski wskaźnik terapeutyczny dawkowanie tych leków opiera się na terapeutycznym monitorowaniu leków w organizmie (therapeutic drug monitoring, TDM). Strategia TDM w transplantologii opiera się na pomiarze stężeń substancji czynnych: takrolimusu (Tac), cyklosporyny (Cs), sirolimusu, ewerolimusu oraz głównego aktywnego metabolitu mykofenolanów – kwasu mykofenolowego (MPA).

Następstwem procesów I i II fazy metabolizmu jest pojawienie się metabolitów leków w osoczu krwi i tkankach. Tradycyjne metody stosowane w ramach TDM oparte na testach immunologicznych mogą dawać zmienne wyniki, które mogą być o około 30% wyższe niż rzeczywiste stężenia badanych substancji. Natomiast coraz częściej stosowane metody wykorzystujące chromatografię cieczową sprzężoną ze spektrometrią mas (*liquid chromatography-mass spectrometry*, LC/MS) umożliwiają dokładne pomiary stężeń leków i ich metabolitów. Metabolity leków immunosupresyjnych są w wielu przypadkach pozbawione działania immunosupresyjnego lub wykazują tylko niewielki procent aktywności terapeutycznej leku macierzystego. W innym przypadku mogą one wywoływać jedynie działania toksyczne.

Cyklosporyna została odkryta w latach 70. XX wieku i wprowadzona do użytku terapeutycznego na początku lat 80. Takrolimus został wprowadzony do zastosowania w medycynie w pierwszej połowie lat 90. Oba inhibitory kalcyneuryny mają wąski zakres terapeutyczny i wykazują dużą między- i wewnątrzsobniczą zmienność farmakokinetyczną i farmakodynamiczną. Kwas mykofenolowy (mycophenolic acid, MPA) jest aktywnym metabolitem dwóch dostępnych jego prekursorów: mykofenolanu mofetilu i mykofenolanu sodu. Powstaje on w wyniku ich szybkiej hydrolizy.

Metabolizm Cs i Tac przez enzymy cytochromu P450 zachodzi w enterocytach, hepatocytach i komórkach nerkowych. W wyniku metabolizmu Cs powstaje ponad 30 metabolitów Cs. Głównymi izoenzymami biorącymi udział w metabolizmie Cs są CYP3A4 (tworzenie głównie metabolitów AM1, AM9 i AM4N) oraz CYP3A5 (tworzenie głównie AM9). Najważniejszymi metabolitami są hydroksylowane związki: AM1 i AM9 oraz jeden N-demetylowany związek: AM4N. Z naszych obserwacji wynika, że grupą metabolitów Cs osiągających najwyższe stężenia we krwi są pochodne trihydroksylowane, dihydroksylowane, hydroksymetylowane i demetylowane (1). Takrolimus jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A5 z mniejszym udziałem izoenzymu CYP3A4. Dotychczas zidentyfikowano do piętnastu metabolitów takrolimusu, z których 13-O-desmetylo-takrolimus (M1) jest głównym metabolitem, a 31-O-desmetylo-takrolimus (M2) ma działanie immunosupresyjne porównywalne z oryginalnym lekiem. Pod wpływem izoenzymu CYP3A4 powstaje głównie 15-O-desmetylo-Tac (M3) oraz mniejsze ilości M1 i M2, natomiast izoenzym CYP3A5 bierze udział głównie w powstawaniu M2 oraz mniejszych ilości M1, M3 i 12-hydroksy-Tac (M4). Inne metabolity takrolimusu to 15,31-O-didesmetylo-Tac (M5), 13,31-O-didesmetylo-Tac (M6) oraz 13,15-O-didesmetylo-Tac (M7).

Metabolizm MPA w hepatocytach, enterocytach i komórkach nerkowych prowadzi do powstania jego metabolitów: 6-O-desmetylo-MPA (DM-MPA) pod wpływem izoenzymów CYP3A4, CYP3A5 i CYP2C8; 7-O-glukuronidu MPA i fenylo-glukuronidu MPA (MPAG) pod wpływem urydynodifosfo-glukuronylotransferazy (izoenzymy UGT1A8, UGT1A9 oraz w mniejszym stopniu izoenzymy UGT1A1, UGT1A7, UGT1A10); acylo-glukuronidu MPA (AcMPAG) pod wpływem izoenzymu UGT2B7 oraz 7-glukozydu MPA (GluMPA) pod wpływem różnych izoenzymów UGT. MPAG jest wydalany do dróg żółciowych i przewodu pokarmowego, a następnie podlega mechanizmowi krążenia jelitowo-wątrobowego, co powoduje wtórny wzrost stężenia MPA w okresie do kilkunastu godzin po podaniu doustnym.

Głównym transporterem biorącym udział w przechodzeniu cząsteczek leków przez błonę komórkową jest P-glikoproteina, która wypompowuje je z komórek, zmniejszając ich



wewnątrzkomórkowe stężenie. P-glikoproteina jest kodowana przez gen MDR-1 (ABCB1) i występuje w dużych stężeniach w enterocytach, a także w komórkach i limfocytach wątroby i nerek. Większa ekspresja lub aktywność P-glikoproteiny wiąże się z szybszym usuwaniem leków z organizmu. Zmienna farmakokinetyka leków immunosupresyjnych zależy od modyfikacji ich metabolizmu i transportu wiąże się z odmiennym profilem stężeń metabolitów. Możliwe jest, że zróżnicowany profil tworzonych metabolitów warunkuje działania niepożądane i toksyczne leków immunosupresyjnych. Sugeruje się, że ze względu na zmienną aktywność metaboliczną wynikającą z polimorfizmów genetycznych cytochromu P450 CYP3A4, CYP3A5 i glikoproteiny P, a także różnych czynników pozagenetycznych, tempo powstawania poszczególnych metabolitów leków immunosupresyjnych i ich usuwania z organizmu może się istotnie różnić u poszczególnych osób.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki występowanie alleli genu CYP3A5 \*3, \*6 i \*7 może prowadzić do ograniczenia ekspresji tego białka enzymatycznego. Allel CYP3A5\*1 jest uważany za dziki i funkcjonalny, co zwiększa zapotrzebowanie na dawki leków. 80-85% osób rasy białej jest homozygotami allelu CYP3A5\*3. Natomiast u osób nie wykazujących ekspresji CYP3A5 występuje wyższa biodostępność CNI, zapotrzebowanie na dawki leków jest niższe, a współczynnik stężenia leku do jego dawki (C/D) jest wyższy. Na podstawie potwierdzających występowanie tych zależności wyników badań konsorcjum Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium zaleca stosowanie 1,5-2-krotnie wyższych dawek początkowych takrolimisu u osób z szybkim lub pośrednim metabolizmem leków określonym przez genotypowanie enzymu CYP3A5 (2). Sugeruje się, że na aktywność izoenzymu CYP3A4 wpływ mają przede wszystkim warianty CYP3A4\*1B (-392A>G) i CYP3A4\*22 (15389C>T). Obecność allelu CYP3A4\*1B (CYP3A4C>T) i CYP3A4\*22 wiąże się z niższą aktywnością enzymu. P-glikoproteina ulega ekspresji w jelicie, wątrobie i nerkach, dzięki czemu wpływa na biodostępność, dystrybucję i wydalanie wielu leków. Jednym z czynników wpływających na ekspresję P-glikoproteiny są polimorfizmy genu MDR1. Do najczęściej występujących należą: 1236C>T (wyższa aktywność związana z genotypem CC), 2677G>T/A (wyższa aktywność związana z genotypem GG) i 3435C>T (wyższa aktywność związana z allelem T). Wyższa aktywność P-gp prowadzi do szybszego usuwania leków z organizmu, niższych ich stężeń, zapotrzebowania na wyższe dawki oraz osiągnięcia niższych wartości współczynnika C/D.

Bardziej złożona sytuacja występuje u osób po przeszczepieniu wątroby, ponieważ współistnieją u nich polimorfizmy genetyczne właściwe dla biorcy i dawcy przeszczepionej wątroby. W związku z tym również analiza zależności czynników genetycznych i parametrów klinicznych jest bardziej skomplikowana. W grupie pacjentów po przeszczepieniu wątroby nie

stwierdziliśmy występowania powiązań polimorfizmów genetycznych dla białek CYP3A4, CYP3A5, MDR1, MRP2, UGT1A9, UGT1A8 i UGT2B7 występujących u biorcy przeszczepu z czynnością nerek w obserwacji dwuletniej (3). Natomiast podobna analiza wykonana w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących cyklosporynę wykazała związek pomiędzy wariantami genetycznymi dla białek CYP3A4, MDR1 i UGT1A9 a pogorszeniem czynności nerek w obserwacji dwuletniej (4).

Wysunięto hipotezę, że do występowania działań niepożądanych terapii mogą przyczyniać się metabolity leków immunosupresyjnych. Głównie wskazuje się w tym kontekście na nefrotoksyczne działanie metabolitów cyklosporyny AM1 i AM4N oraz wazokonstrykcyjne i nefrotoksyczne działanie metabolitów cyklosporyny AM19 i AM1c9. W naszych badaniach w grupie biorców przeszczepu nerki wykazaliśmy istotny związek wyższego współczynnika AM4N/Cs z chorobą wieńcową/zawałem mięśnia sercowego i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca (5). W badanej grupie występowały również istotnie niższe wartości współczynnika AM9/Cs u biorców przeszczepu nerki z otyłością, cukrzycą i hipertrójglicydemią (5, 6). Obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi doniesieniami Akhlaghi'ego i wsp. wykazującymi występowanie niższych skorygowanych względem dawki wartości  $AUC_{0-12}$  metabolitów cyklosporyny AM1, AM19 i AM1c oraz współczynników metabolit/lek (M/L) dla metabolitów AM1, AM9, AM1c, AM19 i AM1c9 u biorców przeszczepu nerki z cukrzycą (7). W przeprowadzonych przez nas badaniach w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki stwierdziliśmy ponadto powiązanie występowania wyższych stężeń hydroksyloowanych, hydroksymetyloowanych, dihydroksyloowanych i trihydroksyloowanych metabolitów cyklosporyny z upośledzeniem czynności graftu (1). Można wysunąć hipotezę, że przesunięcie równowagi w tworzeniu poszczególnych metabolitów Cs w kierunku AM9 może przyczynić się do ograniczenia syntezy innych, bardziej szkodliwych metabolitów cyklosporyny. Zatem zwiększone powstawanie AM9 wskazywałoby na korzystny profil metaboliczny Cs. Istotny może być również fakt, że w powstawaniu metabolitu AM9 bierze udział izoenzym CYP3A5, podczas gdy inne metabolity cyklosporyny są wytwarzane głównie pod wpływem CYP3A4. W grupie pacjentów po przeszczepieniu wątroby stwierdziliśmy występowanie wyższych współczynników M/L u osób z zakażeniami wirusowymi oraz wyższego współczynnika AM1/Cs u osób z zakażeniami bakteryjnymi, podczas gdy podgrupy te nie różniły się pod względem stężeń Cs (8).

Przeprowadzone przez nasz zespół badania dotyczące metabolitów takrolimusu u biorców przeszczepu nerki sugerują natomiast występowanie dodatniej korelacji pomiędzy wyższym współczynnikiem M1/Tac a podwyższoną aktywnością transaminaz oraz powiązań

między wyższymi stężeniami Tac a występowaniem hiperlipidemii (9). W tej grupie pacjentów stwierdziliśmy również występowanie związku pomiędzy wyższymi stężeniami metabolitu M3 a niższymi parametrami czynności nerki, liczbą krwinek czerwonych oraz występowaniem powikłań infekcyjnych (10). Porównanie biorców przeszczepów nerki i wątroby wykazało występowanie związku pomiędzy działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego a wyższymi stężeniami MPA u biorców przeszczepu nerki oraz brak takiej zależności u biorców przeszczepu wątroby (11). W tej ostatniej grupie obserwowaliśmy natomiast wyższe stężenia MPAG u osób z tego rodzaju działaniami niepożądanymi. Wyższe stężenia MPAG stwierdziliśmy u biorców przeszczepu nerki z występowaniem powikłań infekcyjnych, a wyższe stężenia AcMPAG - biorców przeszczepu wątroby z zakażeniami bakteryjnymi. Uzyskane wyniki wskazują na obecność różnic stężeń MPA i jego metabolitów pomiędzy biorcami przeszczepu nerki i wątroby oraz ich powiązań z działaniami niepożądanymi prekursorów MPA.

W drugim dziesięcioleciu XXI wieku zwrócono uwagę na możliwość oszacowania tempa metabolizmu Tac z wykorzystaniem danych o stężeniu i dawce leku (12). Współczynnik stężenie/dawka dobowa (C/D, ng/ml na mg/dobę) i stężenie/dawka dobowa na kg masy ciała (C/D/kg, ng/ml na mg/kg/dobę) może być uważany za ogólną miarę tempa metabolizmu leku macierzystego. Współczynnik metaboliczny (MR) został zaproponowany jako kolejna metoda oceny tempa metabolizmu leków immunosupresyjnych. Jest to parametr będący iloczynem stężenia metabolitu i stężenia leku macierzystego. Można go uznać za miarę zmienności stężeń i generacji poszczególnych metabolitów w stosunku do stężenia leków macierzystych (5). Wykazano, że szybkie tempo metabolizmu takrolimusu, tj. niski współczynnik C/D, wiąże się z gorszą czynnością nerek u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby, a także z obniżoną przeżywalnością przeszczepu i pacjenta (13, 14). Uważa się, że u osób szybko metabolizujących występuje nadmierna ekspozycja na takrolimus we wczesnym okresie po podaniu leku. Thölking i wsp. wskazywali na niekorzystne wyniki związane z wartościami współczynnika C/D dla takrolimusu ( $< 1,05 \text{ ng/ml} \times 1/\text{mg}$ ). Nie ustalono jednak jeszcze optymalnego punktu odcięcia współczynnika C/D pozwalającego najlepiej przewidywać występowanie działań niepożądanych takrolimusu. Interesującą obserwacją w badaniach przeprowadzonych przez nas w grupie biorców przeszczepu nerki lub wątroby przyjmujących cyklosporynę lub takrolimus był ogólny brak związku pomiędzy współczynnikami C/D i C/D/kg a wartościami współczynników M/L dla poszczególnych ich metabolitów (15). Przy założeniu, że współczynniki C/D i C/D/kg są ogólną miarą tempa metabolizmu Cs lub Tac, to ich wyższe wartości powinny występować w przypadku wolnego tempa metabolizmu. U takich

osób powinny występować niższe wartości współczynników M/L. Występowanie takiej zależności stwierdziliśmy jedynie w przypadku współczynników AM9/Cs i dMC-Cs/Cs u biorców przeszczepu nerki oraz M3/Tac i AM1/Cs u biorców przeszczepu wątroby, natomiast odwrotną zależność wykazano tylko dla współczynnika AM4N/Cs i C/D/kg dla cyklosporyny (15). Prawdopodobnie oznacza to, że większy klirens metaboliczny danego leku nie odzwierciedla w pełni stopnia powstawania poszczególnych metabolitów. Zatem współczynniki C/D i C/D/kg nie mogą być stosowane jako substytut służący oszacowaniu stężeń poszczególnych metabolitów cyklosporyny i takrolimusu. Natomiast w odniesieniu do współczynników C/D i C/D/kg kwasu mykofenolowego stwierdziliśmy występowanie silnych korelacji z współczynnikami M/L poszczególnych metabolitów.

Pomimo wieloletnich doświadczeń i coraz większej wiedzy i ilości dostępnych danych dotyczących monitorowania stężeń leków immunosupresyjnych, ich metabolitów oraz czynników genetycznych mogących wpływać na zmienność ich farmakokinetyki, niewiele jest pewnych ustaleń i wniosków oraz twardych zaleceń postępowania, co sugeruje konieczność prowadzenia dalszych badań w tej dziedzinie.

## **Piśmiennictwo**

1. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D i wsp. Hydroxylated, Hydroxymethylated, Dihydroxylated, and Trihydroxylated Cyclosporine Metabolites Can Be Nephrotoxic in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 48(5):1551-5. 2016
2. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM i wsp. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 98(1):19-24. 2015
3. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D i wsp. Lack of Relationship Between Renal Function and Genetic Variants of CYP3A4, CYP3A5, MDR1, MRP2, UGT1A9, UGT1A8, and UGT2B7 in Patients After Liver Transplantation in a 2-Year Follow-up. *Transplant Proc* 52(8):2487-2491. 2020
4. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Pączek L. Worsening of Kidney Transplant Function During 2-Year Follow-up Is Associated With the Genetic Variants of CYP3A4, MDR1, and UGT1A9. *Transplant Proc* 52(8):2363-2367. 2020
5. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D i wsp. Cyclosporine Metabolites' Metabolic Ratios May Be Markers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A-Based Immunosuppression Regimens. *Cardiovasc Toxicol* 19(3):255-263. 2019

6. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D i wsp. Cardiovascular Disease in Kidney Transplantation and Its Association With Blood Concentrations of Cyclosporine and Cyclosporine Metabolites. *Transplant Proc* 50(6):1850-1854. 2018
7. Akhlaghi F, Dostalek M, Falck P i wsp. The concentration of cyclosporine metabolites is significantly lower in kidney transplant recipients with diabetes mellitus. *Ther Drug Monit* 34(1):38-45. 2012
8. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D i wsp. Higher Concentrations of Cyclosporine Metabolites in Liver Transplant Recipients With a History of Viral and Bacterial Infections. *Transplant Proc* 52(8):2503-2506. 2020
9. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D i wsp. Evaluation of the Relationship Between Concentrations of Tacrolimus Metabolites, 13-O-Demethyl Tacrolimus and 15-O-Demethyl Tacrolimus, and Clinical and Biochemical Parameters in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 50(7):2235-2239. 2018
10. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D i wsp. Tacrolimus Metabolite M-III May Have Nephrotoxic and Myelotoxic Effects and Increase the Incidence of Infections in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 48(5):1539-42. 2016
11. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D i wsp. Mycophenolic Acid Metabolites Acyl-Glucuronide and Glucoside Affect the Occurrence of Infectious Complications and Bone Marrow Dysfunction in Liver Transplant Recipients. *Ann Transplant* 20:483-92. 2015
12. Thölking G, Fortman C, Koch R i wsp. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation. *PLoS One* 9(10):e111128. 2014
13. Jouve T, Fonrose X, Noble J i wsp. The TOMATO Study (Tacrolimus Metabolization in Kidney Transplantation): Impact of the Concentration-Dose Ratio on Death-censored Graft Survival. *Transplantation* 104(6):1263-1271. 2020
14. Thölking G, Siats L, Fortmann C i wsp. Tacrolimus Concentration/Dose Ratio is Associated with Renal Function After Liver Transplantation. *Ann Transplant* 21:167-79. 2016
15. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D i wsp. Dose-adjusted and dose/kg-adjusted concentrations of mycophenolic acid precursors reflect metabolic ratios of their metabolites in contrast with tacrolimus and cyclosporine. *Biosci Rep* 39(9):BSR20182031. 2019

#### **4.3.2. Przedstawienie prac wchodzących w skład cyklu publikacji**

4.3.2.1. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Jaźwiec R, Borowiec A, Samborowska E, Tszyrznic W, Dadlez M, Pączek L. **Hydroxylated, hydroxymethylated,**

**dihydroxylated, and trihydroxylated cyclosporine metabolites can be nephrotoxic in kidney transplant recipients.** *Transplant Proc.* 2016 Jun;48(5):1551-5

Celem badania była ocena stężeń cyklosporyny (Cs) i niektórych jej metabolitów z zastosowaniem chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) i analiza ich związku z czynnością graftu u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Badanie z udziałem 62 biorców przeszczepu nerki w okresie jego stabilnej funkcji przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ocenę stężeń cyklosporyny i jej metabolitów wykonano z zastosowaniem wysokosprawnego chromatografu cieczowego Waters Acquity sprzężonego ze spektrometrem mas Waters TQ-S (Waters, Manchester, Wielka Brytania). Czynność nerek oceniano z zastosowaniem równania Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) w czterech punktach czasowych: 3 miesiące przed (-3M), jednocześnie z oceną stężenia Cs (0M), 3 i 12 miesięcy po włączeniu pacjentów do badania (+3M i +12M). Jako istotne upośledzenie czynności nerki określano  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Mierzono stężenia grup metabolitów Cs: hydroksyloowanych (HCs), hydroksymetyloowanych (HMCs), dihydroksyloowanych (DHCs) i trihydroksyloowanych (THCs) oraz wyznaczano współczynniki metabolit/lek (M/L).

W analizie wieloczynnikowej wykazano: negatywny wpływ wartości -3M  $eGFR$  na współczynnik HMCs/Cs ( $\beta = -0,266$ ;  $P = 0,047$ ); negatywny wpływ współczynnika HCs/Cs i HMCs/Cs na +3M  $eGFR$  ( $\beta = -0,339$ ;  $P = 0,023$  i  $\beta = -0,396$ ;  $P = 0,006$ ) oraz +12M  $eGFR$  ( $\beta = -0,363$ ;  $P = 0,026$  i  $\beta = -0,316$ ;  $P = 0,032$ ) przy uwzględnieniu wieku, płci, czasu od przeszczepienia i stężeń Cs; negatywny wpływ współczynników DHCs/Cs i THCs/Cs na +3M  $eGFR$  ( $\beta = -0,314$ ;  $P = 0,013$  i  $\beta = -0,321$ ;  $P = 0,011$ ) oraz +12M  $eGFR$  ( $\beta = -0,267$ ;  $P = 0,042$  i  $\beta = -0,312$ ;  $P = 0,017$ ) przy uwzględnieniu wieku, płci i czasu od przeszczepienia. Nie obserwowano wpływu stężeń 0M Cs na +3M  $eGFR$  i +12M  $eGFR$  ( $\beta = -0,208$ ;  $P = 0,102$  i  $\beta = -0,212$ ;  $P = 0,098$ ). W grupie pacjentów z -3M  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  współczynnik DHCs/Cs był istotnie wyższy (0,081 vs. 0,066;  $P = 0,044$ ). W grupie pacjentów z 0M  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  współczynniki HCs/Cs, HMCs/Cs, DHCs/Cs i THCs/Cs były istotnie wyższe (0,016 vs. 0,014;  $P = 0,008$  oraz 0,046 vs. 0,037;  $P = 0,03$  oraz 0,087 vs. 0,064;  $P = 0,0007$  oraz 0,137 vs. 0,105;  $P = 0,002$ ). W tej grupie stwierdzono również niższe stężenia Cs (56,9 vs. 68,11 ng/ml;  $P = 0,016$ ). Wartość ROC na przewidywanie poprawy czynności nerki w punkcie +12M wynosiła 0,143 (czułość=37,5%; swoistość=93,2%; AUC ROC=0,665; przedział ufności: 0,501-0,829;  $P = 0,049$ ).

Procesy hydroksylacji i demetylacji Cs prowadzą do powstania jej pierwszorzędowych metabolitów. Do pochodnych hydroksymetyloowanych należą między innymi AM14N i

AM4N9, do hydroksyloowanych - AM1, AM1c, AM9 i AM99N, a do dihydroksyloowanych - AM19, AM1c9, AM49, AM69 i AM11d. Wyniki niniejszego badania potwierdziły występowanie związku pomiędzy stężeniem Cs i jej metabolitów wyrażonych jako współczynniki M/L z czynnością graftu u biorców przeszczepu nerki. Wskazują one, że gorsza czynność nerki wiąże się z późniejszymi (+3M) wyższymi współczynnikami M/L pochodnych hydroksymetyloowanych i stężeniami Cs, co może sugerować większe gromadzenie się lub powstawanie tych metabolitów. Stwierdziliśmy negatywną korelację współczynników HCs/Cs, HMCs/Cs, DHCs/Cs i THCs/Cs z późniejszą czynnością nerki (+3M i +12M). Może to sugerować negatywny wpływ tych pochodnych na czynność graftu związaną z ich intensywniejszym powstawaniem lub zredukowaną eliminacją. Nie można również wykluczyć, że wpływ współczynników M/L na czynność przeszczepionej nerki po 3 i 12 miesiącach odzwierciedla jedynie gorszą jej wyjściową czynność prowadzącą do akumulacji metabolitów cyklosporyny. Jednak niewystępowanie związku pomiędzy stężeniem Cs a czynnością graftu po 3 i 12 miesiącach sugeruje możliwy toksyczny wpływ pochodnych hydroksyloowanych, hydroksymetyloowanych, dihydroksyloowanych i trihydroksyloowanych. W grupie pacjentów z upośledzoną czynnością nerki stężenia Cs były niższe, a współczynniki M/L – wyższe.

Wyniki badania sugerują, że upośledzenie czynności przeszczepionej nerki może wpływać na akumulację hydroksymetyloowanych pochodnych Cs, a wyższe współczynniki M/L pochodnych hydroksyloowanych, hydroksymetyloowanych, dihydroksyloowanych i trihydroksyloowanych mogą wpływać lub być markerem nefrotoksyczności cyklosporyny. W tym kontekście najbardziej obiecujący wydaje się współczynnik THC/Cs.

4.3.2.2. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. **Cardiovascular disease in kidney transplantation and its association with blood concentrations of cyclosporine and cyclosporine metabolites.** *Transplant Proc.* 2018 Jul-Aug;50(6):1850-1854

Celem badania była ocena związków pomiędzy chorobami układu sercowo-naczyniowego a stężeniami cyklosporyny (Cs) i jej metabolitów u pacjentów po przeszczepieniu nerki w przekrojowym badaniu obserwacyjnym. Badanie z udziałem 60 biorców przeszczepu nerki w okresie jego stabilnej funkcji przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocenę stężeń cyklosporyny i jej metabolitów wykonano z zastosowaniem wysokosprawnego chromatografu cieczonego Waters Acquity sprzężonego ze spektrometrem mas Waters TQ-S (Waters, Manchester, Wielka Brytania). Jako

istotne upośledzenie czynności nerki określano eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Uwzględniono dokumentację medyczną dotyczącą chorób układu sercowo-naczyniowego, średnią z trzech pomiarów ciśnienia tętniczego, wartość współczynnika BMI oraz występowanie otyłości (BMI>35kg/m<sup>2</sup>). Mierzono stężenia metabolitów Cs: AM1, AM9, dihydroksylowanych (DHCs), trihydroksylowanych (THCs) desmetylkarboksylowanych (dMCCs) oraz wyznaczano współczynniki metabolit/lek (M/L).

W analizie jednoczynnikowej i wieloczynnikowej występowała dodatnia korelacja wartości ciśnienia rozkurczowego (DBP) ze współczynnikami AM1/Cs, DHCS/Cs, THC/Cs i dMCCs/Cs ( $r=0,35$  i  $P=0,006$  oraz  $\beta=0,4$  i  $P=0,006$ ;  $r=0,42$  i  $P=0,001$  oraz  $\beta=0,46$  i  $P=0,0003$ ;  $r=0,42$  i  $P=0,003$  oraz  $\beta=0,47$  i  $P=0,0008$ ;  $r=0,65$  i  $P=0,003$  oraz  $\beta=0,63$  i  $P=0,002$ ) pomimo braku korelacji DBP ze stężeniami Cs. Stwierdzono również niższe wartości AM9/Cs u pacjentów z otyłością (54,9 vs. 73,93;  $P=0,0002$  oraz  $\beta=0,08$ ; 95% CI: -0,14 do -0,03;  $P=0,003$ ) oraz cukrzycą (59,6 vs. 70,5;  $P=0,01$  oraz  $\beta=-0,06$ ; 95% CI: -0,1 do -0,01;  $P=0,02$ ), wyższy współczynnik AM4N/Cs u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca (3,8 vs. 2,8;  $P=0,04$  oraz  $\beta=1,2$ ;  $P=0,02$ ) oraz wyższe stężenie Cs u pacjentów hipercholesterolemią (90,9 ng/ml vs. 62,1 ng/ml;  $P=0,0008$ ;  $\beta=0,03$ ;  $P=0,03$ ). Tylko w analizie jednoczynnikowej stwierdzono wyższy współczynnik AM1/Cs u pacjentów z hiperurykemią (434,4 vs. 365,6;  $P=0,01$ ); niższe stężenie Cs u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (83,3 ng/ml vs. 112,2 ng/ml;  $P=0,02$ ), istotnym upośledzeniem czynności przeszczepu nerki (56,9 ng/ml vs. 88,7 ng/ml;  $P=0,02$ ) oraz wyższe stężenie Cs u pacjentów z hipertriglicydemią (94,9 ng/ml vs. 64,3 ng/ml;  $P=0,02$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic analizowanych parametrów po przeprowadzeniu podziału badanej grupy pod względem występowania choroby wieńcowej, miażdżycy oraz chorób układu sercowo-naczyniowego ogólnie.

Jedynym wcześniejszym badaniem oceniającym powiązania metabolitów Cs z różnymi parametrami laboratoryjnymi u pacjentów po przeszczepieniu nerki było badanie Vollenbroekera i wsp. (*Vollenbroeker B i wsp. 2005*), w którym stwierdzono korelację parametrów czynności wątroby i czynności nerki nie tylko ze stężeniami AM1, AM9, AM19 i dihydroksy-AM1, ale także ze stężeniem Cs. Stwierdzony związek współczynników AM1/Cs, DHCs/Cs, THC/Cs i dMCCs/Cs z wyższymi wartościami DBP może sugerować ich działanie zwężające naczynia. Obserwowany związek współczynnika AM1/Cs z hipertriglicydemią i hiperurykemią nie był opisywany przez innych autorów. Niniejsze badanie potwierdziło natomiast stwierdzony w badaniu Akhlaghi'ego i wsp. niższy współczynnik AM9/Cs u pacjentów z cukrzycą (*Akhlaghi F i wsp. 2012*), co miałyby być konsekwencją niższej aktywności niektórych izoenzymów cytochromu P450 w przebiegu cukrzycy.



W niniejszym badaniu wykazano występowanie dodatniego związku współczynników M/L metabolitów Cs (AM1, DHCs, THCs i dMCCs) z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, co może sugerować wpływ tych pochodnych Cs na ciśnienie tętnicze.

4.3.2.3. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. **Cyclosporine metabolites' metabolic ratios may be markers of cardiovascular disease in kidney transplant recipients treated with cyclosporine A-based immunosuppression regimens.** Cardiovasc Toxicol. 2019 Jun;19(3):255-263

Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają jednymi z głównych przyczyn śmiertelności u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Pomimo wielu badań nie wykazano jednoznacznego wpływu metabolitów cyklosporyny (Cs) na występowanie nefrotoksyczności i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Celem badania była ocena związków pomiędzy chorobami układu sercowo-naczyniowego a stężeniami cyklosporyny i jej metabolitów oraz ich stężeń skorygowanych względem dawki i dawki/kg masy ciała u pacjentów po przeszczepieniu nerki w przekrojowym badaniu obserwacyjnym. Badanie z udziałem 102 biorców przeszczepu nerki w okresie jego stabilnej funkcji przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocenę stężeń cyklosporyny i jej metabolitów wykonano z zastosowaniem wysokosprawnego chromatografu cieczonego Waters Acquity sprzężonego ze spektrometrem mas Waters TQ-S (Waters, Manchester, Wielka Brytania). Mierzono stężenia metabolitów Cs: AM1, AM9, AM4N, dihydroksylowanych (DHCs), trihydroksylowanych (THCs) desmetylkarboksylowanych (dMCCs) oraz wyznaczano współczynniki metabolit/lek (M/L) i stężenie Cs/dawka Cs lub dawka Cs/kg. Jako istotne upośledzenie czynności nerki określano eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Uwzględniono dokumentację medyczną dotyczącą chorób układu sercowo-naczyniowego, średnią z trzech pomiarów ciśnienia tętniczego, wartość współczynnika BMI oraz występowanie otyłości.

Zgodnie z wcześniejszymi wynikami (Hryniewiecka E, 2018) stwierdziliśmy niższy współczynnik AM9/Cs u pacjentów z cukrzycą (61,5 vs. 74,8; P=0,03 oraz  $\beta$ =-0,04; P=0,01), hipertriglicerydemią (61,3 vs. 74,3; P=0,008 oraz  $\beta$ =-0,02; P=0,04) oraz nadwagą/otyłością (51,0 vs. 71,4; P=0,001 oraz  $\beta$ =-0,06; P=0,004). Wyższy współczynnik AM4N/Cs wiązał się z częstszym występowaniem choroby wieńcowej i/lub zawału mięśnia sercowego ( $\beta$ =0,83; P=0,03) oraz nadkomorowych zaburzeń rytmu serca - SVA (3,9 vs. 2,8; P=0,03 oraz  $\beta$ =1,24; P=0,007). Rozpoznanie SVA wiązało się też z wyższym współczynnikiem AM1/Cs (471,6 vs.

389,1;  $P=0,046$ ). Wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) korelowały ze współczynnikami AM1/Cs ( $r=0,22$ ;  $P=0,03$  oraz  $\beta=0,02$ ;  $P=0,03$ ), dMCCs/Cs ( $\beta=11,3$ ;  $P=0,0005$ ), DHCs/Cs ( $r=0,034$ ;  $P=0,001$  oraz  $\beta=0,12$ ;  $P=0,0006$ ) i THCs/Cs ( $\beta=0,2,2$ ;  $P=0,002$ ). Natomiast wartości skurczowego ciśnienia tętniczego wykazywały negatywną korelację ze współczynnikiem C/D/kg masy ciała ( $\beta=-21,3$ ;  $P=0,03$ ).

Wyższe współczynniki C/D i C/D/kg występowały u pacjentów z hipertriglicydemią (53,7 ng/ml na mg/dobę vs. 32,6 ng/ml na mg/dobę;  $P=0,000001$  i  $\beta=0,11$ ;  $P=0,002$  oraz 0,65 ng/ml na mg/kg/dobę vs. 0,49 ng/ml na mg/kg/dobę;  $P=0,008$  i  $\beta=3,9$ ;  $P=0,03$ ), a wyższy współczynnik D/C występował u pacjentów z nadwagą/otyłością (63,7 ng/ml na mg/dobę vs. 40,0 ng/ml na mg/dobę;  $P=0,02$  i  $\beta=0,06$ ;  $P=0,02$ ). Zestawienie współczynników C/D i C/D/kg ze współczynnikami M/L wykazano negatywną korelację AM9/Cs i dMCCs/Cs ze współczynnikiem C/D ( $r=-0,32$ ;  $P=0,01$  i  $r=-0,5$ ;  $P=0,03$ ).

Uwzględniając liczne powiązania współczynnika AM9/Cs z chorobami układu sercowo-naczyniowego metabolit ten wykorzystano do oceny nowego parametru: współczynnika AM9/łączne stężenie metabolitów Cs (AM9/M<sub>łącznie</sub>). Uzyskane wyniki w ujęciu ogólnym były podobne, jak dla współczynnika AM9/Cs. Stwierdzono niższe wartości współczynnika AM9/M<sub>łącznie</sub> u pacjentów z cukrzycą (11,8 vs. 13,7;  $P=0,01$  oraz  $\beta=-0,23$ ;  $P=0,01$ ), otyłością i nadwagą (10,4 vs. 13,6;  $P=0,001$  oraz  $\beta=-0,3$ ;  $P=0,003$ ), hipertriglicydemią (12,4 vs. 14,6 oraz  $\beta=-0,18$ ;  $P=0,008$ ) oraz negatywną korelację z wartościami BMI ( $r=-0,48$ ;  $P=0,000002$  oraz  $\beta=-0,37$ ;  $P=0,00009$ ). Ponadto wyższy współczynnik AM9/M<sub>łącznie</sub> występował u pacjentów z chorobą wieńcową i zawałem mięśnia sercowego ( $\beta=0,28$ ;  $P=0,006$ ).

Interesującą obserwacją w niniejszym badaniu było stwierdzenie ogólnego braku korelacji pomiędzy współczynnikami M/L poszczególnych metabolitów cyklosporyny a współczynnikami C/D i C/D/kg. Przy założeniu, że współczynniki C/D i C/D/kg stanowią ogólną miarę tempa metabolizmu cyklosporyny, to ich wyższe wartości powinny występować u osób „słabo metabolizujących”. W tej grupie należałoby się spodziewać niższych wartości współczynników M/L. Występowanie negatywnej korelacji wykazano jedynie dla współczynników AM9/Cs i dMCCs/Cs. Sugeruje to, że większy klirens metaboliczny leku nie odzwierciedla w pełni stopnia generacji poszczególnych jego metabolitów, a współczynników C/D i C/D/kg nie można stosować jako substytutu bezpośrednich pomiarów generacji pochodnych cyklosporyny.

W badaniu stwierdzono wyższy współczynnik AM4N/Cs u pacjentów z chorobą wieńcową/zawałem mięśnia sercowego i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca, może to

sugerować niekorzystny wpływ metabolitu AM4N na tętnice wieńcowe, sprzyjanie rozwojowi miażdżycy oraz uszkodzenia kardiomiocytów. Co interesujące u osób z nadwagą/otyłością współczynniki AM4N/Cs i AM9/Cs były niższe. Na podkreślenie zasługuje występowanie wyższych wartości AM9/Cs w grupie pacjentów bez cukrzycy, hipertriglicydemii oraz nadwagi/otyłości. Akhlaghi i wsp. (Akhlaghi F, 2012) u pacjentów z cukrzycą stwierdzili niższe stężenia AM1, AM9, AM1c, AM1c9 i AM19 i wysunęli hipotezę, że może być to konsekwencją wolniejszych procesów biotransformacji w obrębie wątroby w tej grupie osób. Możliwe jest również, że wyższe stężenia AM9 są wyrazem zmienionego profilu metabolicznego cyklosporyny prowadzącego do ograniczenia powstawania innych, bardziej szkodliwych jej pochodnych. Czynnikiem warunkującym zmianę profilu metabolicznego może być aktywność izoenzymów CYP, ponieważ pochodna AM9 powstaje głównie pod wpływem CYP3A5, a wiele innych metabolitów jest wynikiem działania CYP3A4. Jedynymi współczynnikami wykazującymi korelację z wartościami DPB były DHCs/Cs i THCs/Cs. Była ona niezależna od czynności przeszczepu nerki.

W niniejszym badaniu przedstawiono powiązania poszczególnych metabolitów Cs (AM1, AM9, AM4N, dMCCs, DHCs i THCs) ze spektrum chorób układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa/zawał mięśnia sercowego, nadkomorowe zaburzenia rytmu, hipertriglicydemia, nadwaga/otyłość, nadciśnienie tętnicze).

4.3.2.4. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. **Dose-adjusted and dose/kg-adjusted concentrations of mycophenolic acid precursors reflect metabolic ratios of their metabolites in contrast with tacrolimus and cyclosporine.** Biosci Rep. 2019 Sep 13;39(9): BSR20182031

W procesie metabolizmu leków immunosupresyjnych wytwarzanych jest wiele substancji pochodnych. Cyklosporyna jest metabolizowana głównie pod wpływem izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5, a najważniejsze jej pochodne to AM1, AM9 i AM4N. Takrolimus jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 do 15-O-demetyl-takrolimusu (M3) oraz w mniejszym stopniu do 13-O-demetyl-takrolimusu (M1) i 31-O-demetyl-takrolimusu (M2), oraz przez CYP3A5 z powstaniem M2 i mniejszych ilości M1, M3 i 12-hydroksy-takrolimusu (M4). Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem dwóch substancji czynnych: mykofenolanu sodu i mofetylu, który powstaje w wyniku ich hydrolizy. Metabolizm MPA zachodzi głównie w komórkach wątroby, jelita i nerek prowadząc do powstania 6-O-demetyl-MPA, glukuronidu 7-O-demetyl-MPA, fenolo-glukuronidu-MPA (MPAG), acylo-

glukuronidu-MPA (AcMPAG) i 7-MPA-glukozydu (GluMPA). MPAG jest uznawany za główną nieaktywną pochodną MPA, a jego stężenia w osoczu są około 20- do 100-krotnie wyższe od MPA.

Znaczna zmienność stężeń leków immunosupresyjnych podczas stosowania podobnych dawek była podstawą do zastosowania strategii korygowania stężenia względem dawki (współczynnik C/D). W tym ujęciu wyższy współczynnik C/D wiązałby się z niższą aktywnością procesów eliminacji leku z organizmu, w tym procesów metabolizmu. Natomiast współczynnik metaboliczny będący iloczynem stężenia metabolitu i stężenia leku macierzystego (M/L) bardziej precyzyjnie odzwierciedla intensywność procesu powstawania poszczególnych pochodnych. Celem badania była analiza powiązań pomiędzy współczynnikami C/D i C/D na kg masy ciała oraz współczynnikami metabolicznymi pochodnych leków immunosupresyjnych: cyklosporyny, takrolimusu i kwasu mykofenolowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby.

Badanie z udziałem 506 biorców przeszczepu nerki lub wątroby w okresie jego stabilnej funkcji przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocenę stężeń leków immunosupresyjnych i ich metabolitów wykonano z zastosowaniem wysokosprawnego chromatografu cieczowego Waters Acquity sprzężonego ze spektrometrem mas Waters TQ-S (Waters, Manchester, Wielka Brytania).

		Przeszczepienie nerki		Przeszczepienie wątroby	
		r	p	r	p
MPA C/D (ng/ml/g)	MPAG/MPA (%)	-0,69	0,000001	-0,7	0,000001
	AcMPAG/MPA (%)	-0,39	0,000001	-0,44	0,0009
	GluMPA/MPA (%)	-0,43	0,000001	-0,41	0,001
	(GluMPA+AcMPAG+MPAG)/MPA (%)	-0,69	0,000001	-0,7	0,000001
MPA (C/D na g/kg)	MPAG/MPA (%)	-0,66	0,000001	-0,59	0,000001
	AcMPAG/MPA (%)	-0,37	0,000001	-0,32	0,02
	GluMPA/MPA (%)	-0,39	0,000001	-0,39	0,002
	(GluMPA+AcMPAG+MPAG)/MPA (%)	-0,65	0,000001	-0,59	0,000001

W ujęciu ogólnym nie stwierdzono powiązań pomiędzy współczynnikami C/D i C/D/kg a współczynnikami M/L analizowanych metabolitów cyklosporyny i takrolimusu, z wyjątkiem korelacji AM9/Cs z C/D ( $r=-0,31$ ;  $P=0,01$ ) i dMCCs/Cs z C/D/kg ( $r=-0,5$ ;  $P=0,03$ ) u pacjentów

po przeszczepieniu nerki oraz AM1/Cs i AM4N/Cs z C/D/kg ( $r=-0,41$ ;  $P=0,049$  oraz  $r=0,46$ ;  $P=0,034$ ) i M3/Tac z C/D i C/D/kg ( $r=-0,25$ ;  $P=0,02$  oraz  $r=-,026$ ;  $P=0,01$ ) u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Natomiast w odniesieniu do współczynników C/D i C/D/kg kwasu mykofenolowego stwierdzono występowanie silnych korelacji z współczynnikami M/L:

Przy założeniu, że współczynniki C/D i C/D/kg są odzwierciedleniem tempa metabolizmu leków immunosupresyjnych, należałoby się spodziewać występowania negatywnych korelacji z współczynnikami M/L. Uzyskane przez nas wyniki wskazują, że sytuacja taka dotyczy prekursorów kwasu mykofenolowego, ale nie cyklosporyny i takrolimusu oraz ogólnie nie jest zależna od rodzaju przeszczepionego narządu: nerki lub wątroby.

W przypadku cyklosporyny i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerki łatwe do uzyskania współczynniki C/D i C/D/kg nie mogą być traktowane jako parametry bezpośrednio odzwierciedlające tempo powstawania głównych metabolitów tych leków.

4.3.2.5. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Pączek L. **Worsening of kidney transplant function during 2-year follow-up is associated with the genetic variants of CYP3A4, MDR1, and UGT1A9.** *Transplant Proc.* 2020 Oct;52(8):2363-2367

Uważa się, że zmienność farmakokinetyki inhibitorów kalcyneuryny: cyklosporyny (Cs) i takrolimusu (Tac) jest w części zależna od polimorfizmów genetycznych (single nucleotide polymorphisms, SNP) cząsteczek biorących udział w ich metabolizmie i transporcie w organizmie. Celem badania była ocena związków pomiędzy wybranymi SNP a czynnością nerki przeszczepionej w okresie dwuletniej obserwacji.

Badanie z udziałem 366 biorców przeszczepu nerki (takrolimus – 229, cyklosporyna – 137) w okresie jego stabilnej funkcji przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Czynność nerek oceniano z zastosowaniem równania Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) w punkcie początkowym i po dwóch latach oraz obliczano procentową różnicę pomiędzy obiema wartościami ( $\Delta eGFR$ ). Oceniano SNP dla CYP3A4 (CYP3A4\*1B, CYP3A4\*2, CYP3A4\*3, CYP3A4\*7, CYP3A4\*22) i CYP3A5 (CYP3A5\*3); glikoproteiny P - MDR1 (3435C>T, MDR1 1236C>T, MDR1 2677G>A/T); białka MRP2 (24C>T, MRP2 1249G>A) oraz izoenzymów urydynodifosfo-glukuronylotransferazy UGT1A9 (2152C>T, 1887T>G, 440C>T, 331T>C, 275T>A, 98T>C) UGT2B7 (802C>T), UGT1A8 (830G>A, UGT1A8\*2 -518G>C), UGT2B7 (900A>G). Analizę wykonano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (TaqMan, Applied Biosystems).

W grupie pacjentów przyjmujących takrolimus nie stwierdzono różnic pomiędzy poszczególnymi SNP w zakresie wartości  $\Delta eGFR$ . W grupie osób otrzymujących cyklosporynę występowały istotne różnice wartości  $\Delta eGFR$  (CYP3A4\*22: -12,3% C/C vs. 13,2% C/T; MDR1 3435C>T: -18,2% C/T vs. -1,8% C/C vs. -8,1% T/T; UGT1A9 2152 C>T: -9,0% C/C vs. -26,8% C/T).

Doniesienia dotyczące powiązań SNP dla izoenzymów UGT nie są w literaturze dostępne, natomiast w odniesieniu do genotypu T/T MDR1 3435C>T Garcia i wsp. opisali podwyższone ryzyko nefrotoksyczności (Garcia M, 2013) u biorców przeszczepu nerki przyjmujących cyklosporynę. W naszym badaniu ten genotyp wiązał się z obniżeniem eGFR w 2-letniej obserwacji, jednakże było ono bardziej nasilone w grupie genotypu C/T. Pomimo dość dużej liczebności grupy nie stwierdziliśmy powiązań analizowanych SNP z czynnością nerki przeszczepionej i pacjentów przyjmujących takrolimus. W literaturze natomiast wielokrotnie wykazano powiązania ekspresji enzymu związanej z allelem CYP3A5\*1 z farmakokinetyką takrolimusu i jego niższymi wartościami współczynnika C/D. Sugeruje się też, że obecność tego allelu może wiązać się z częstszym występowaniem nefrotoksyczności u biorców przeszczepu nerki (Kuypers DR, 2007).

Wyniki niniejszego badania sugerują, że u biorców przeszczepu nerki przyjmujących cyklosporynę warianty genetyczne CYP3A4, UGT1A9 i MDR1 mogą mieć wpływ na czynność graftu w dwuletniej obserwacji.

4.3.2.6. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Pączek L. **Lack of relationship between renal function and genetic variants of CYP3A4, CYP3A5, MDR1, MRP2, UGT1A9, UGT1A8, and UGT2B7 in patients after liver transplantation in a 2-year follow-up.** Transplant Proc. 2020 Oct;52(8):2487-2491

Szacuje się, że do istotnego upośledzenia czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby może dochodzić nawet u 45% pacjentów, a jednym z czynników może być nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny (CNI). Celem badania była ocena związków pomiędzy wybranymi SNP a czynnością nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby w okresie dwuletniej obserwacji.

Badanie z udziałem 244 biorców przeszczepu wątroby (takrolimus – 191, cyklosporyna – 53) w okresie jego stabilnej funkcji przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Czynność nerek oceniano z zastosowaniem równania Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) w punkcie początkowym i po dwóch latach oraz obliczano procentową

różnicę pomiędzy obiema wartościami ( $\Delta eGFR$ ). Oceniano SNP dla CYP3A4 (CYP3A4\*1B, CYP3A4\*2, CYP3A4\*3, CYP3A4\*7, CYP3A4\*22) i CYP3A5 (CYP3A5\*3); glikoproteiny P - MDR1 (3435C>T, MDR1 1236C>T, MDR1 2677G>A/T); białka MRP2 (24C>T, MRP2 1249G>A) oraz izoenzymów urydynodifosfo-glukuronylotransferazy UGT1A9 (2152C>T, 1887T>G, 440C>T, 331T>C, 275T>A, 98T>C) UGT2B7 (802C>T), UGT1A8 (830G>A, UGT1A8\*2 -518G>C), UGT2B7 (900A>G). Analizę wykonano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (TaqMan, Applied Biosystems). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości  $\Delta eGFR$  w zależności od analizowanych wariantów SNP.

Wpływ zmienności genetycznej na farmakokinetykę CNI jest głównie zależny od izoenzymu CYP3A5 dla takrolimusu i CYP3A4 dla cyklosporyny. Badane warianty SNP dotyczyły biorców przeszczepu wątroby, a w badaniu nie uwzględniono odmienności genetycznej dawców, która może mieć znaczący wpływ na metabolizm CNI. Niewykazanie istotnych powiązań może potwierdzać hipotezy o znaczącym wpływie genotypu dawcy przeszczepu wątroby na aktywność tych enzymów. Jednakże w innych badaniach pomimo łącznej analizy wariantów SNP dla CYP3A4, CYP3A5 i MDR1 u biorców i dawców przeszczepu wątroby przyjmujących takrolimus lub cyklosporynę nie wykazano ich korelacji z rozwojem przewlekłej choroby nerek (*Tapirdamaz Ö, 2014; Debette-Gratien M, 2016*). Nasze obserwacje potwierdziły te wyniki w większej grupie pacjentów.

Warianty genetyczne CYP3A4, CYP3A5, MDR1, MRP2, UGT1A9, UGT2B7, UGT1A8, UGT2B7 u biorców przeszczepu wątroby nie wykazują korelacji z czynnością nerek w dwuletniej obserwacji.

## **Piśmiennictwo**

1. Vollenbroeker B, Koch JH, Fobker M i wsp. Determination of cyclosporine and its metabolites in blood via HPLC-MS and correlation to clinically important parameters. *Transplant Proc.* 2005 May;37(4):1741-4
2. Akhlaghi F, Dostalek M, Falck P i wsp. The concentration of cyclosporine metabolites is significantly lower in kidney transplant recipients with diabetes mellitus. *Ther Drug Monit.* 2012 Feb;34(1):38-45
3. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D i wsp. Cardiovascular disease in kidney transplantation and its association with blood concentrations of cyclosporine and cyclosporine metabolites. *Transplant Proc.* 2018 Jul-Aug;50(6):1850-1854

4. García M, Macías RM, Cubero JJ i wsp. ABCB1 polymorphisms are associated with cyclosporine-induced nephrotoxicity and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;69(3):385-93
5. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M i wsp. CYP3A5 and CYP3A4 but not MDR1 single-nucleotide polymorphisms determine long-term tacrolimus disposition and drug-related nephrotoxicity in renal recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Dec;82(6):711-25
6. Tapirdamaz Ö, Hesselink DA, el Bouazzaoui S i wsp. Genetic variance in ABCB1 and CYP3A5 does not contribute toward the development of chronic kidney disease after liver transplantation. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 Sep;24(9):427-35
7. Debette-Gratien M, Woillard JB, Picard N i wsp. Influence of Donor and Recipient CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 Genotypes on Clinical Outcomes and Nephrotoxicity in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016 Oct;100(10):2129-2137

#### **4.3.3. Potencjalne wykorzystanie wyników prac wchodzących w skład cyklu**

Przedstawione prace oceniają w wielu wymiarach powiązania pomiędzy parametrami metabolizmu inhibitorów kalcyneuryny prekursorów kwasu mykofenolowego, ich genetycznymi determinantami, a czynnością nerek i chorobami układu sercowo-naczyniowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby. Uzyskane wyniki sugerują, że profil metabolizmu leków immunosupresyjnych może warunkować powikłania występujące u biorców przeszczepów narządów unaczynionych, a profil ten może być z kolei zależny przynajmniej częściowo od uwarunkowań genetycznych.

Dostępne dotychczas dane nie pozwalają na sformułowanie wytycznych dotyczących zindywidualizowanego doboru leków immunosupresyjnych w zależności od genotypu i fenotypu biorcy przeszczepu oprócz zalecenia dostosowania wysokości dawki takrolimusu w zależności od genotypu 6986A>G CYP3A5. Kontynuacja przedstawionych prac i przeprowadzenie obserwacji w większych grupach pacjentów oraz w dłuższej perspektywie czasowej powinny umożliwić uzyskanie bardziej konkluzywnych wyników, które mogłyby być podstawą dla ustalenia kierunków indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego ukierunkowanego na ograniczenie jego działań niepożądanych, optymalizację wyników transplantacji oraz wydłużenie czasu przeżycia przeszczepów i ich biorców.

## **5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych**

**5.1. Prace powiązanie tematycznie nie wchodzące w skład cyklu prac, o którym mowa w punkcie 4.**



**5.1.1.** Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, Pietrzak B i wsp. Low transfer of tacrolimus and its metabolites into colostrum of graft recipient mothers. *Nutrients*. 2018 Feb 27;10(3):267

Punktacja IF: 4,171

Punktacja MNiSW: 35

W badaniu z udziałem 14 pacjentek po przeszczepieniu wątroby (13) lub nerki (1) przyjmujących takrolimus oceniano stężenia leku oraz metabolitów M1 i M3 we krwi matek w czasie ciąży i po porodzie, mleku matek oraz krwi pępowinowej i krwi żyłnej noworodków. Ocenę stężeń takrolimusu i jego metabolitów wykonano z zastosowaniem wysokosprawnego chromatografu cieczowego Waters Acquity sprzężonego ze spektrometrem mas Waters TQ-S (Waters, Manchester, Wielka Brytania).

Najwyższe stężenia takrolimusu i M1 w mleku matki stwierdzono po 8 godzinach od przyjęcia leku (3,219 ng/ml i 0,56 ng/ml), a M3 – po 6 godzinach (0,29 ng/ml). Średnie stężenie takrolimusu we krwi pępowinowej wynosiło 5,2 ng/ml, M1 – 0,41 ng/ml i M3 – 0,12 ng/ml, a we krwi żyłnej odpowiednio: 3,89 ng/ml; 0,51 ng/ml i 0,2 ng/ml. Wyliczono, że noworodek karmiony piersią przez matkę przyjmującą takrolimus przyjmie 150 ng/kg/dobę tego leku, co stanowi około 0,0001 dawki przyjmowanej przez matkę.

W mleku matek stwierdzono niskie stężenia Tac, M1 i M3, co sugeruje niską ekspozycję noworodków karmionych piersią, ustalono również, że noworodek otrzymuje około 0,0001 dawki podawanej matce. Sugeruje to możliwość bezpiecznego karmienia piersią przez matki przyjmujące takrolimus po przeszczepieniu narządów unaczynionych.

**5.1.2.** Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D i wsp. Higher concentrations of cyclosporine metabolites in liver transplant recipients with a history of viral and bacterial infections. *Transplant Proc*. 2020 Oct;52(8):2503-2506

Punktacja IF: 1,066

Punktacja MNiSW: 40

Celem badania była ocena związku powikłań infekcyjnych u pacjentów po przeszczepieniu wątroby przyjmujących cyklosporynę ze stężeniami Cs i jej metabolitów. W badaniu uczestniczyło 43 pacjentów. Badanie przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocenę stężeń cyklosporyny i jej metabolitów wykonano z zastosowaniem wysokosprawnego chromatografu cieczowego Waters Acquity sprzężonego ze spektrometrem mas Waters TQ-S (Waters, Manchester, Wielka Brytania).

U pacjentów z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV) stwierdzono wyższe wartości DHCs, THCs, dMCCs, AM1/Cs, DHCs/Cs, THC/Cs i dMCCs/Cs (odpowiednio:  $P=0,049$ ;  $P=0,037$ ;  $P=0,006$ ;  $P=0,018$ ;  $P=0,005$ ;  $P=0,027$  i  $P=0,026$ ). Wyższe wartości DHCs, THCs, DHCs/Cs, THC/Cs występowały u osób z zakażeniami wirusowymi łącznie (odpowiednio:  $P=0,013$ ;  $P=0,021$ ;  $P=0,013$  i  $P=0,048$ ). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że AM1, DHCs, THC/Cs, dMCCs, AM4N/Cs wykazywały pozytywny związek z częstością występowania zakażeń wirusowych łącznie ( $\beta=0,03$ ;  $P=0,03$  i  $\beta=0,07$ ;  $P=0,045$  i  $\beta=0,68$ ;  $P=0,04$  i  $\beta=0,68$ ;  $P=0,04$  i  $\beta=0,83$ ;  $P=0,03$ ). Stwierdzono również wyższe wartości AM1 i AM1/Cs u pacjentów z zakażeniami bakteryjnymi łącznie ( $\beta=0,012$ ;  $P=0,03$  i  $\beta=0,01$ ;  $P=0,04$ ).

Występowanie zakażeń wirusowych wiązało się z podwyższonymi parametrami dla metabolitów AM1, DHCs, THC/Cs, dMCCs i AM4N, natomiast bakteryjnych – z AM1. Potwierdzenie obecności tych powiązań oraz ich przyczyn wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

**5.1.3.** Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D i wsp. Tacrolimus metabolite M-III may have nephrotoxic and myelotoxic effects and increase the incidence of infections in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2016 Jun;48(5):1539-42

Punktacja IF: 0,908

Punktacja MNiSW: 15

Celem badania była ocena stężeń takrolimusu i jego metabolitów M1 i M3 u 81 pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz ich powiązań z parametrami czynności nerki i wątroby, morfologii krwi oraz z występowaniem zakażeń. Badanie przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocenę stężeń takrolimusu i jego metabolitów wykonano z zastosowaniem wysokosprawnego chromatografu cieczowego Waters Acquity sprzężonego ze spektrometrem mas Waters TQ-S (Waters, Manchester, Wielka Brytania).

Stwierdzono ujemną korelację między stężeniem M3 a szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR;  $r=-0,244$ ;  $P<0,05$ ), liczbą krwinek czerwonych (RBC;  $r=-0,349$ ;  $P<0,05$ ). Wyższe stężenia Tac i M3 występowały u pacjentów z powikłaniami infekcyjnymi łącznie (6,95 ng/ml vs. 5,73 ng/ml;  $P=0,03$  oraz 0,27 ng/ml vs. 0,20 ng/ml;  $P=0,04$ ). Uzyskane wyniki sugerują, że wyższe stężenia M3 mogą mieć działanie nefrotoksyczne lub mielotoksyczne i skutkować większą częstością zakażeń. Potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić, czy monitorowanie M3 może pomóc w ograniczaniu działań niepożądanych leczenia immunosupresyjnego.

**5.1.4.** Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D i wsp. Evaluation of the relationship between concentrations of tacrolimus metabolites, 13-O-demethyl tacrolimus and 15-O-demethyl tacrolimus, and clinical and biochemical parameters in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2018 Sep;50(7):2235-2239

Punktacja IF: 0,959

Punktacja MNiSW: 15

Celem badania była ocena stężeń takrolimusu i jego głównych metabolitów M1, M3 u 63 biorców przeszczepu nerki i powiązanie ich z parametrami klinicznymi i biochemicznymi. Badanie przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocena stężeń takrolimusu i jego metabolitów wykonano z zastosowaniem wysokosprawnego chromatografu cieczowego Waters Acquity sprzężonego ze spektrometrem mas Waters TQ-S (Waters, Manchester, Wielka Brytania).

Stwierdzono dodatnią korelację współczynnika M1/Tac z aktywnością aminotransferazy alaninowej ( $r=0,29$ ;  $P=0,046$ ) oraz negatywną ze stężeniem hemoglobiny ( $r=-0,33$ ;  $P=0,008$ ). Wyższe stężenia Tac występowały u osób z hipercholesterolemią i hipertriglicydemią (6,45 ng/ml vs. 5,16 ng/ml;  $P=0,043$  oraz 6,60 ng/ml vs. 5,34 ng/ml;  $P=0,033$ ). Uzyskane wyniki mogą sugerować powiązania metabolitu M1 z mielotoksycznością i hepatotoksycznością, jednak w celu potwierdzenia tych związków konieczne są dalsze badania.

**5.1.5.** Żochowska D, Żegarska J, Hryniewiecka E i wsp. Determination of concentrations of azathioprine metabolites 6-thioguanine and 6-methylmercaptopurine in whole blood with the use of liquid chromatography combined with mass spectrometry. *Transplant Proc.* 2016 Jun;48(5):1836-9

Punktacja IF: 0,908

Punktacja MNiSW: 15

6-metylmerkaptopuryna (6-MMP) i 6-tioguanina (6-TG) są metabolitami proleku azatiopryny (AZA), którego najczęstszymi działaniami niepożądanymi jest mielotoksyczność i hepatotoksyczność. Celem badania była ocena stężeń 6-MMP i 6-TG oraz ich powiązanie z parametrami laboratoryjnymi w grupie 33 pacjentów po przeszczepieniu nerki (25) lub wątroby (8). Badanie przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocena

stężeń 6-MMP i 6-TG wykonano z zastosowaniem wysokosprawnego chromatografu cieczowego Waters Acquity sprzężonego ze spektrometrem mas Waters TQ-S (Waters, Manchester, Wielka Brytania).

Nie wykazano występowania korelacji między stężeniem 6-TG i 6-MMP a parametrami krwi obwodowej (liczba krwinek białych - WBC; stężenie hemoglobiny - Hb, liczba płytek krwi - Plt) ani aktywności aminotransferazy alaninowej (Alt). Porównanie podgrup pacjentów z leukopenią, niedokrwistością, trombocytopenią i zaburzeniami czynności wątroby nie wykazało różnic w zakresie stężeń 6-TG i 6-MMP. Stwierdzono negatywną korelację pomiędzy dobową dawką azatiopryny a liczbą białych krwinek ( $r = -0,37$ ;  $P = 0,04$ ).

W badaniu nie potwierdzono zależności między stężeniami metabolitów azatiopryny a wykładnikami mielotoksyczności lub hepatotoksyczności. Ze względu na niską liczebność grupy badanej weryfikacja uzyskanych wyników wymaga badań w większych populacjach pacjentów.

**5.1.6.** Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D i wsp. Mycophenolic acid metabolites acyl-glucuronide and glucoside affect the occurrence of infectious complications and bone marrow dysfunction in liver transplant recipients. *Ann Transplant.* 2015 Aug 20;20:483-92

Punktacja IF: 1,032

Punktacja MNiSW: 20

Celem badania była ocena stężeń kwasu mykofenolowego (MPA) i jego metabolitów: fenolo-glukuronidu-MPA (MPAG), acylo-glukuronidu-MPA (AcMPAG) i 7-MPA-glukozydu (GluMPA) u 211 pacjentów po przeszczepieniu nerki (162) lub wątroby (49) i powiązanie wyników z występowaniem działań niepożądanych leczenia immunosupresyjnego. Badanie przeprowadzono w Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ocenę stężeń MPA, MPAG, AcMPAG i GluMPA wykonano z zastosowaniem wysokosprawnego chromatografu cieczowego Waters Acquity sprzężonego ze spektrometrem mas Waters TQ-S (Waters, Manchester, Wielka Brytania).

W grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki stwierdzono wyższe stężenia MPA u osób z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego ( $3,4 \mu\text{g/ml}$  vs.  $2,19 \mu\text{g/ml}$ ;  $P = 0,003$ ;  $\beta = 0,26$ ;  $P = 0,04$ ) oraz wyższe stężenia MPAG u osób z zakażeniami bakteryjnymi i powikłaniami infekcyjnymi łącznie ( $85,48 \mu\text{g/ml}$  vs.  $60,86 \mu\text{g/ml}$ ;  $P = 0,01$  oraz  $83,58 \mu\text{g/ml}$  vs.  $57,93 \mu\text{g/ml}$ ;  $P = 0,017$ ).

W grupie pacjentów po przeszczepieniu wątroby z występowaniem objawów ze strony przewodu pokarmowego wiązały się niższe stężenia MPAG (21,74 µg/ml vs. 39,14 µg/ml; P=0,016;  $\beta$ =-0,33; P=0,04). W analizie wieloczynnikowej wyższe stężenia AcMPAG wiązały się z występowaniem zakażeń bakteryjnych ( $\beta$ =2,04; P=0,049), a wyższa liczba płytek krwi występowała u pacjentów z wyższymi stężeniami MPA ( $\beta$ =0,65; P=0,0004) i niższymi stężeniami GluMPA ( $\beta$ =-0,52; P=0,042).

Pomiędzy pacjentami po przeszczepieniu nerki i wątroby występują różnice w powiązaniach stężeń MPA i jego metabolitów a częstością występowania poszczególnych działań niepożądanych. Związek pomiędzy działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego a stężeniem MPA jest zaznaczony u pacjentów po przeszczepieniu nerki, natomiast u biorców przeszczepu wątroby GluMPA może mieć hamujący wpływ na trombopoezę.

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

Dorobek naukowy zgodnie z załączoną analizą biometryczną opracowaną w Bibliotece Głównej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

Liczba prac: 86

Łączna punktacja IF: 43,069

Łączna punktacja MEiN: 1133

Liczba prac oryginalnych: 28

Liczba prac pogładowych: 3

Liczba prac z pierwszym autorstwem lub autorstwem korespondencyjnym: 12

Indeks Hirscha według Scopus: 8

Indeks Hirscha według Web of Science: 7

Liczba cytowań bez autocytowań według Scopus: 184

Liczba cytowań bez autocytowań według Web of Science: 147

W tym przed doktoratem:

- Liczba prac: 12

- Łączna punktacja IF: 1,005

- Łączna punktacja MEiN: 30

W tym po doktoracie:

- Liczba prac: 74

- Łączna punktacja IF: 42,064
- Łączna punktacja MEiN: 1103

Poniżej przedstawiono główne tematy i kierunki współpracy z jednostkami spoza jednostki macierzystej oraz efekty jej prowadzenia:

### **6.1. Środowiskowa Pracownia Spektrometrii Mas Zakładu Biofizyki Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk**

Współpraca w ramach projektów "Opracowanie metod: profilowania metabolicznego i ilościowego oznaczania w materiale klinicznym panelu leków immunosupresyjnych, oraz oceny ryzyka podania pacjentowi azatiopryny" i „Ocena wpływu uwarunkowań genetycznych transportu i metabolizmu leków immunosupresyjnych na stężenia leków immunosupresyjnych i ich metabolitów we krwi pacjentów leczonych immunosupresyjnie z zastosowaniem chromatografii ciekowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC/MS/MS)", której rezultatem są następujące publikacje:

1. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Dadlez M, Pączek L. Higher Concentrations of Cyclosporine Metabolites in Liver Transplant Recipients With a History of Viral and Bacterial Infections. (2020) *Transplantation Proceedings*, 52 (8), 2503-2506.
2. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Pączek L. Lack of Relationship Between Renal Function and Genetic Variants of CYP3A4, CYP3A5, MDR1, MRP2, UGT1A9, UGT1A8, and UGT2B7 in Patients After Liver Transplantation in a 2-Year Follow-up. (2020) *Transplantation Proceedings*, 52 (8), 2487-2491.
3. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Pączek L. Worsening of Kidney Transplant Function During 2-Year Follow-up Is Associated With the Genetic Variants of CYP3A4, MDR1, and UGT1A9. (2020) *Transplantation Proceedings*, 52 (8), 2363-2367.
4. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Dose-adjusted and dose/kg-adjusted concentrations of mycophenolic acid precursors reflect metabolic ratios of their metabolites in contrast with tacrolimus and cyclosporine. (2019) *Bioscience Reports*, 39 (9), BSR20182031.
5. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Cyclosporine Metabolites' Metabolic Ratios

- May Be Markers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A-Based Immunosuppression Regimens. (2019) *Cardiovascular Toxicology*, 19 (3), 255-263.
6. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Genetic determinants of cyclosporine a and tacrolimus metabolism in kidney transplant recipients. (2019) *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34, Supl. 1., Streszczenie zjazdowe SP780, 620.
  7. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Evaluation of the Relationship Between Concentrations of Tacrolimus Metabolites, 13-O-Demethyl Tacrolimus and 15-O-Demethyl Tacrolimus, and Clinical and Biochemical Parameters in Kidney Transplant Recipients. (2018) *Transplantation Proceedings*, 50 (7), 2235-2239.
  8. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Cardiovascular Disease in Kidney Transplantation and Its Association With Blood Concentrations of Cyclosporine and Cyclosporine Metabolites. (2018) *Transplantation Proceedings*, 50 (6), 1850-1854.
  9. Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, Pietrzak B, Pączek L, Szpotańska-Sikorska M, Schreiber-Zamora J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Samborowska E, Dadlez M, Wielgoś M. Low transfer of tacrolimus and its metabolites into colostrum of graft recipient mothers. (2018) *Nutrients*, 10 (3), 267.
  10. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Borowiec A, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Kidney graft function and survival are not associated with parameters of blood concentrations of tacrolimus metabolites MI and MIII. (2017) *Transplant International*. Streszczenie zjazdowe. 30, Supl. 2., 563.
  11. Żochowska D, Żegarska J, Hryniewiecka E, Samborowska E, Jaźwiec R, Tszysznik W, Borowiec A, Dadlez M, Pączek L. Determination of Concentrations of Azathioprine Metabolites 6-Thioguanine and 6-Methylmercaptopurine in Whole Blood With the Use of Liquid Chromatography Combined With Mass Spectrometry. (2016) *Transplantation Proceedings*, 48 (5), 1836-1839.
  12. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Jaźwiec R, Borowiec A, Samborowska E, Tszysznik W, Dadlez M, Pączek L. Hydroxylated, Hydroxymethylated, Dihydroxylated, and Trihydroxylated Cyclosporine Metabolites Can Be Nephrotoxic in Kidney Transplant Recipients. (2016) *Transplantation Proceedings*, 48 (5), 1551-1555.

13. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Borowiec A, Tszyszcznic W, Chmura A, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Tacrolimus Metabolite M-III May Have Nephrotoxic and Myelotoxic Effects and Increase the Incidence of Infections in Kidney Transplant Recipients. (2016) *Transplantation Proceedings*, 48 (5), 1539-1542.
14. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Tszyszcznic W, Jaźwiec R, Borowiec A, Pawłowska E, Dadlez M, Pączek L. Mycophenolic acid metabolites acyl-glucuronide and glucoside affect the occurrence of infectious complications and bone marrow dysfunction in liver transplant recipients. (2015) *Annals of Transplantation*, 20, 483-492.
15. Żochowska D, Hryniewiecka E, Żegarska J. Współczesne oznaczanie stężenia leków immunosupresyjnych. *Transplantologia Praktyczna. T. 7. Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów*, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2015.
16. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D. Toksyczność metabolitów leków immunosupresyjnych. *Transplantologia Praktyczna. T. 7. Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów*, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2015.

## **6.2. Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Współpraca w zakresie tematyki zaburzeń układu immunologicznego, której rezultatem są następujące publikacje:

1. Żegarska J, Więsik-Szewczyk E, Hryniewiecka E, Wolska-Kuśnierz B, Sołdacki D, Kacprzak M, Sobczyńska-Tomaszewska A, Czerska K, Siedlecki P, Jahnz-Różyk K, Bernatowska E, Zagożdżon R, Pączek L. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with a new pathogenic variant in TNFRSF1A gene in a family of the adult male with renal AA amyloidosis-diagnostic and therapeutic challenge for clinicians. (2021) *Journal of Clinical Medicine*, 10 (3), 1-10.
2. Bujnowska A, Michoń M, Konopelski P, Hryniewiecka E, Jałbrzykowska A, Perkowska-Ptasińska A, Cieciora T, Zagożdżon R, Paczek L, Ciszek M. Outcomes of Prolonged Treatment With Intravenous Immunoglobulin Infusions for Acute Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients. (2018) *Transplantation Proceedings*, 50 (6), 1720-1725.



### **6.3.      Klinika Chirurgii Transplantacyjnej i Wątroby Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Współpraca w ramach projektów ” Opracowanie metod: profilowania metabolicznego i ilościowego oznaczania w materiale klinicznym panelu leków immunosupresyjnych, oraz oceny ryzyka podania pacjentowi azatiopryny” i „Ocena wpływu uwarunkowań genetycznych transportu i metabolizmu leków immunosupresyjnych na stężenia leków immunosupresyjnych i ich metabolitów we krwi pacjentów leczonych immunosupresyjnie z zastosowaniem chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC/MS/MS)”, której rezultatem są następujące publikacje:

1. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Dadlez M, Pączek L. Higher Concentrations of Cyclosporine Metabolites in Liver Transplant Recipients With a History of Viral and Bacterial Infections. (2020) *Transplantation Proceedings*, 52 (8), 2503-2506.
2. Cieciura T, Hryniewiecka E, Perkowska-Ptasińska A, Ciszek M, Pączek L. Shear Wave Elastography Performance in Noninvasive Assessment of Liver Cirrhosis in Liver Transplant Recipients With the Recurrence of Hepatitis C Infection. (2020) *Transplantation Proceedings*, 52 (8), 2480-2483.
3. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Pączek L. Lack of Relationship Between Renal Function and Genetic Variants of CYP3A4, CYP3A5, MDR1, MRP2, UGT1A9, UGT1A8, and UGT2B7 in Patients After Liver Transplantation in a 2-Year Follow-up. (2020) *Transplantation Proceedings*, 52 (8), 2487-2491.
4. Cieciura T, Urbanowicz A, Foronczewicz B, Hryniewiecka E, Pączek L, Ciszek M. Hepatocellular Carcinoma Is a Negative Predictor of Sustained Viral Response in Liver Transplant Recipients With Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antivirals. (2020) *Transplantation Proceedings*, 52 (8), 2450-2453.
5. Cieciura T, Hryniewiecka E, Foronczewicz B, Strzelczyk Z, Ciszek M, Pączek L. Long-Term Follow-up of Liver Transplant Recipients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Recurrence After Transplantation. (2020) *Transplantation Proceedings*, 52 (8), 2468-2471.
6. Jarmulski W, Wieczorkowska A, Trzaska M, Hryniewiecka E, Pączek L, Ciszek M. Platelets level variability during the first year after liver transplantation in the risk prediction model for recipients mortality. (2020) *Annals of Hepatology*, 19 (4), pp. 417-421.

7. Hryniewiecka E, Pilecki T, Zieniewicz K, Pączek L. Circadian and short-term blood pressure abnormalities after liver transplantation. (2018) *Clinical and Experimental Hypertension*, 40 (8), 730-733.
8. Wójtowicz M, Wilkowski P, Hryniewiecka E, Cieciora T, Pączek L, Ciszek M. Effect of Successful Treatment of Hepatitis C Virus Infection Recurrence With Direct-Acting Antiviral Agents on Physical Performance in Liver Transplant Recipients. (2018) *Transplantation Proceedings*, 50 (7), 2027-2030.
9. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Tszyrznic W, Jaźwiec R, Borowiec A, Pawłowska E, Dadlez M, Pączek L. Mycophenolic acid metabolites acyl-glucuronide and glucoside affect the occurrence of infectious complications and bone marrow dysfunction in liver transplant recipients. (2015) *Annals of Transplantation*, 20, 483-492.
10. Hryniewiecka E, Gala K, Krawczyk M, Pączek L. Is neutrophil gelatinase-associated lipocalin an optimal marker of renal function and injury in liver transplant recipients? (2014) *Transplantation Proceedings*, 46 (8), 2782-2785.
11. Hryniewiecka E, Żegarska J, Pączek L. Arterial hypertension in liver transplant recipients. (2011) *Transplantation Proceedings*, 43 (8), 3029-3034.
12. Hryniewiecka E, Pączek L. (Hypertension in liver transplant recipients). (Nadciśnienie tętnicze u pacjentów po przeszczepieniu wątroby). (2011) *Przegląd lekarski*, 68 (7), 378-382.
13. Żochowska D, Hryniewiecka E, Żegarska J. Współczesne oznaczanie stężenia leków immunosupresyjnych. *Transplantologia Praktyczna. T. 7. Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów*, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2015.
14. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D. Toksyczność metabolitów leków immunosupresyjnych. *Transplantologia Praktyczna. T. 7. Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów*, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2015.

#### **6.4.           Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Współpraca w ramach projektów ” Opracowanie metod: profilowania metabolicznego i ilościowego oznaczania w materiale klinicznym panelu leków immunosupresyjnych, oraz oceny ryzyka podania pacjentowi azatiopryny” i „Ocena wpływu uwarunkowań genetycznych transportu i metabolizmu leków immunosupresyjnych na stężenia leków immunosupresyjnych i ich metabolitów we krwi pacjentów leczonych immunosupresyjnie z zastosowaniem

chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC/MS/MS)”, której rezultatem są następujące publikacje:

1. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Dose-adjusted and dose/kg-adjusted concentrations of mycophenolic acid precursors reflect metabolic ratios of their metabolites in contrast with tacrolimus and cyclosporine. (2019) *Bioscience Reports*, 39 (9), BSR20182031.
2. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Cyclosporine Metabolites' Metabolic Ratios May Be Markers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A-Based Immunosuppression Regimens. (2019) *Cardiovascular Toxicology*, 19 (3), 255-263.
3. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Genetic determinants of cyclosporine a and tacrolimus metabolism in kidney transplant recipients. (2019) *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34, Supl. 1., Streszczenie zjazdowe SP780, 620.
4. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Evaluation of the Relationship Between Concentrations of Tacrolimus Metabolites, 13-O-Demethyl Tacrolimus and 15-O-Demethyl Tacrolimus, and Clinical and Biochemical Parameters in Kidney Transplant Recipients. (2018) *Transplantation Proceedings*, 50 (7), 2235-2239.
5. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Cardiovascular Disease in Kidney Transplantation and Its Association With Blood Concentrations of Cyclosporine and Cyclosporine Metabolites. (2018) *Transplantation Proceedings*, 50 (6), 1850-1854.
6. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Borowiec A, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Kidney graft function and survival are not associated with parameters of blood concentrations of tacrolimus metabolites MI and MIII. (2017) *Transplant International*. Streszczenie zjazdowe. 30, Supl. 2., 563.
7. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Borowiec A, Tszysznicz W, Chmura A, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Tacrolimus Metabolite M-III May Have Nephrotoxic and Myelotoxic Effects and Increase the Incidence of Infections in Kidney Transplant Recipients. (2016) *Transplantation Proceedings*, 48 (5), 1539-1542.

8. Żochowska D, Hryniewiecka E, Żegarska J. Współczesne oznaczanie stężenia leków immunosupresyjnych. *Transplantologia Praktyczna*. T. 7. Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2015.
9. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D. Toksyczność metabolitów leków immunosupresyjnych. *Transplantologia Praktyczna*. T. 7. Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2015.
10. Porowski D, Wirkowska A, Hryniewiecka E, Wyzgał J, Pacholczyk M, Pączek L. Liver failure impairs the intrahepatic elimination of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, hepatocyte growth factor, and transforming growth factor-beta. (2015) *BioMed Research International*, 2015, 934065.

#### **6.5. Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Współpraca w ramach projektów „Opracowanie metod: profilowania metabolicznego i ilościowego oznaczania w materiale klinicznym panelu leków immunosupresyjnych, oraz oceny ryzyka podania pacjentowi azatiopryny” i „Ocena wpływu uwarunkowań genetycznych transportu i metabolizmu leków immunosupresyjnych na stężenia leków immunosupresyjnych i ich metabolitów we krwi pacjentów leczonych immunosupresyjnie z zastosowaniem chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC/MS/MS)”, której rezultatem są następujące publikacje:

1. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Pączek L. Worsening of Kidney Transplant Function During 2-Year Follow-up Is Associated With the Genetic Variants of CYP3A4, MDR1, and UGT1A9. (2020) *Transplantation Proceedings*, 52 (8), 2363-2367.
2. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Dose-adjusted and dose/kg-adjusted concentrations of mycophenolic acid precursors reflect metabolic ratios of their metabolites in contrast with tacrolimus and cyclosporine. (2019) *Bioscience Reports*, 39 (9), BSR20182031.
3. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Cyclosporine Metabolites' Metabolic Ratios May Be Markers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A-Based Immunosuppression Regimens. (2019) *Cardiovascular Toxicology*, 19 (3), 255-263.

4. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Genetic determinants of cyclosporine a and tacrolimus metabolism in kidney transplant recipients. (2019) *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34, Supl. 1., Streszczenie zjazdowe SP780, 620.
5. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Evaluation of the Relationship Between Concentrations of Tacrolimus Metabolites, 13-O-Demethyl Tacrolimus and 15-O-Demethyl Tacrolimus, and Clinical and Biochemical Parameters in Kidney Transplant Recipients. (2018) *Transplantation Proceedings*, 50 (7), 2235-2239.
6. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Cardiovascular Disease in Kidney Transplantation and Its Association With Blood Concentrations of Cyclosporine and Cyclosporine Metabolites. (2018) *Transplantation Proceedings*, 50 (6), 1850-1854.
7. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Borowiec A, Kosieradzki M, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Kidney graft function and survival are not associated with parameters of blood concentrations of tacrolimus metabolites MI and MIII. (2017) *Transplant International*. Streszczenie zjazdowe. 30, Supl. 2., 563.
8. Hryniewiecka E, Żegarska J, Żochowska D, Jaźwiec R, Borowiec A, Samborowska E, Tszysznic W, Dadlez M, Pączek L. Hydroxylated, Hydroxymethylated, Dihydroxylated, and Trihydroxylated Cyclosporine Metabolites Can Be Nephrotoxic in Kidney Transplant Recipients. (2016) *Transplantation Proceedings*, 48 (5), 1551-1555.
9. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Samborowska E, Jaźwiec R, Borowiec A, Tszysznic W, Chmura A, Nazarewski S, Dadlez M, Pączek L. Tacrolimus Metabolite M-III May Have Nephrotoxic and Myelotoxic Effects and Increase the Incidence of Infections in Kidney Transplant Recipients. (2016) *Transplantation Proceedings*, 48 (5), 1539-1542.
10. Żochowska D, Hryniewiecka E, Żegarska J. Współczesne oznaczanie stężenia leków immunosupresyjnych. *Transplantologia Praktyczna*. T. 7. Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2015.
11. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D. Toksyczność metabolitów leków immunosupresyjnych. *Transplantologia Praktyczna*. T. 7. Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2015.

## **6.6. Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Współpraca w zakresie tematyki zakażeń układu moczowego u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, której rezultatem są następujące publikacje:

1. Wilkowski P, Hryniewiecka E, Jasińska K, Pączek L, Ciszek M. Breaking Antimicrobial Resistance: High-Dose Amoxicillin with Clavulanic Acid for Urinary Tract Infections Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Klebsiella pneumoniae*. (2023) *Annals of Transplantation*. W druku.
2. Wilkowski P, Hryniewiecka E, Jasińska K, Ciszek M. Multi-drug resistant strains as etiological agents of urinary tract infections in patients after solid organ transplantation. *Przegląd Epidemiologiczny*. W druku
3. Wilkowski P, Gajko K, Marczak M, Hryniewiecka E, Wójtowicz M, Dobrzaniecka K, Młynarczyk G, Pączek L, Ciszek M. Clinical Significance of Gastrointestinal Carriage of *Klebsiella Pneumoniae*-Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Kidney Graft Recipients. (2018) *Transplantation Proceedings*, 50 (6), 1874-1877.

## **6.7. Klinika Wad Zastawkowych Serca Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego, Państwowego Instytutu Badawczego**

Współpraca w zakresie tematyki chorób układu sercowo-naczyniowego ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych, której rezultatem są następujące publikacje:

1. Hryniewiecka E, Hryniewiecki T, Różański J, Pilecki T, Zagożdżon R, Orłowski T, Gołębiowski M, Pączek L, Mucha K, Foroniewicz B. Reversal of stage 5 chronic kidney disease by aortic valve replacement in kidney transplant recipient: A case report. (2020) *BMC Cardiovascular Disorders*, 20 (1), art. no. 20.
2. Hryniewiecki T, Poniatowska E (obecnie Hryniewiecka). *Leki Współczesnej Terapii. Kardiologia – Vademecum 2008*. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2008. Wybrane zagadnienia diagnostyki i farmakoterapii chorób układu krążenia. 2-26.
3. Poniatowska E (obecnie Hryniewiecka), Hryniewiecki T. Wyd. 1. *Stany Nagłe*. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2009. Zaburzenia elektrolitowe. 135-141.
4. Hryniewiecki T, Poniatowska E (obecnie Hryniewiecka). *Leki Po Dyplomie. Kardiologia – Vademecum 2009*. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2009. Wybrane zagadnienia diagnostyki i farmakoterapii chorób układu krążenia. 2-28.

5. Hryniewiecki T, Poniatowska E (obecnie Hryniewiecka). Leki Po Dyplomie. Kardiologia i angiologia – Vademecum 2010. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Wybrane zagadnienia diagnostyki i farmakoterapii chorób układu krążenia. 2-29.
6. Hryniewiecki T, Hryniewiecka E. Leki Po Dyplomie. Kardiologia i angiologia – Vademecum 2011. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2011. Wybrane zagadnienia diagnostyki i farmakoterapii chorób układu krążenia. 2-29.
7. Hryniewiecka E, Hryniewiecki T. Wyd. 2. Stany Nagłe. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2011. Zaburzenia elektrolitowe. 153-160.
8. Hryniewiecka E, Hryniewiecki T. Wyd. 3. Stany Nagłe. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2014. Zaburzenia elektrolitowe. 172-183.
9. Hryniewiecka E. Tom 10. Transplantologia praktyczna. Transplantologia – medycyna przypadków czy przypadek medycyny? Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2019. Zespoły sercowo-nerkowe. 55-65.

**6.8. Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

W ramach zatrudnienia na stanowisku adiunkta koordynującego nauczanie przedmiotów: Farmakologia kliniczna i Nowoczesne metody diagnostyki kardiologicznej, czego wynikiem są następujące publikacje:

1. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Podstawy farmakologii. 13-36.
2. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Zagadnienia farmakoterapii w szczególnych sytuacjach klinicznych. 36-41.
3. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Informacja o leku. 42-56.
4. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-

- Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Specjalne kategorie substancji leczniczych wg Farmakopei Polskiej. 56-59.
5. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Lek recepturowy. 60-64.
  6. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Uprawnienia do ordynacji leków. 71.
  7. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Układ oddechowy. 71-80.
  8. Wilkowski P, Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Choroby alergiczne. 80-87.
  9. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Układ pokarmowy. 87-104.
  10. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Układ krwiotwórczy, wybrane niedokrwistości i ich leczenie. 105-111.
  11. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Metabolizm kostny. 134-140.
  12. Wilkowski P, Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa



- Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Pasożyty człowieka. 171-188.
13. Hryniewiecka E, Wawiórko E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. 188-195.
  14. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Wprowadzenie do farmakologii. 1-5.
  15. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Losy leku w organizmie. 6-11.
  16. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Reakcje organizmu na lek. 11-13.
  17. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Działania niepożądane. 13-15.
  18. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Interakcje leków. 15-17.
  19. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Biorównoważność leków (oryginalne i generyczne produkty lecznicze). 17-20.
  20. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Prawodawstwo dotyczące produktów leczniczych, środków spożywczych i wyrobów medycznych. 31-32.
  21. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Państwowe i komercyjne wykazy leków. 33-38.

22. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Produkty lecznicze, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyroby medyczne przeznaczone do samodzielnej ordynacji. 39-41.
23. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Produkty lecznicze wyłączone z ordynacji i wystawiania recept przez pielęgniarki i położne. 41-44.
24. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Zasady finansowania i refundacji produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych. 65.
25. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Finansowanie – pojęcia i definicje. 65-66.
26. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Kategorie dostępności refundacyjnej. 66-67.
27. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Wzór recepty oraz sposób i zakres umieszczanych danych. 71-82.
28. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Zasady wystawiania recept na leki nierefundowane. 82-83.
29. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Recepta transgraniczna. 83.
30. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak

- I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. System numerowania recept – portal personelu. 83.
31. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. E-zdrowie. 89-92.
  32. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Leki przeciwwymiotne. 102-105.
  33. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Leki podwyższające pH soku żołądkowego. 105-109.
  34. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Leki rozkurczowe. 109-111.
  35. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Leki przeciwbiegunkowe. 111-112.
  36. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Leki przeczyszczające. 112-113.
  37. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Fizjologia kości. 127.
  38. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Patofizjologia kości. 127-129.
  39. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Zadania ćwiczeniowe z odpowiedziami. 197-210.
  40. Ocena wpływu czynników demograficznych i socjologicznych pacjentów na świadomość różnorodności oferty preparatów zawierających leki przeciwbólne

- dostępne bez recepty. Marta Ciopcia; promotor pracy magisterskiej Hryniewiecka E; Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2018.
41. Problemy medyczne i jakość życia pacjentów we wczesnym i odległym okresie po operacji nefrektomii. Marta Chachulska; promotor pracy magisterskiej Hryniewiecka E; Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2017.
42. Stosowanie suplementów diety, leków dostępnych bez recepty i preparatów ziołowych przez kobiety ciężarne mieszkające na terenie Warszawy. Natalia Duszeńska; promotor pracy magisterskiej Hryniewiecka E; Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2017.
43. Stosowanie suplementów diety, leków dostępnych bez recepty i preparatów ziołowych przez pacjentów leczonych operacyjnie z powodu choroby wieńcowej. Jagoda Gruszka; promotor pracy magisterskiej Hryniewiecka E; Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2017.
44. Przyjmowanie suplementów diety i leków dostępnych bez recepty przez osoby korzystające z zajęć w klubie fitness. Marta Jonakowska; promotor pracy magisterskiej Hryniewiecka E; Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2017.
45. Analiza stosowania leków dostępnych bez recepty, suplementów diety i preparatów ziołowych przez pacjentów z rakiem jelita grubego. Agnieszka Sowińska; promotor pracy magisterskiej Hryniewiecka E; Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2017.
46. Analiza stosowania leków przeciwbólowych w zależności od czynników socjoekonomicznych i chorób współistniejących. Monika Zgódką; promotor pracy magisterskiej Hryniewiecka E; Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2017.
47. Składniki pochodzenia ziołowego zawarte w suplementach diety oraz ich potencjalne działanie i interakcje z lekami. Agnieszka Żukowska; promotor pracy magisterskiej Hryniewiecka E; Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2017.
48. Monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi pacjentów po przeszczepieniu nerki: porównanie metody immunochemicznej z użyciem mikrocząstek (CMIA) z referencyjną metodą chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią

- mas (LC/MS-MS). Agata Dolniak; promotor pracy magisterskiej Hryniewiecka E; Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2017.
49. Stosowanie suplementów diety oraz leków dostępnych bez recepty (OTC). Marta Piórkowska. promotor pracy magisterskiej Hryniewiecka E; Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. 2017.
50. Hryniewiecka E. Jak funkcjonuje przepis o wystawianiu recept przez pielęgniarki. Diabetologia Po Dyplomie, Nr 4, 2016: Diabetologia Po Dyplomie, Nr 4, 2016.

#### **6.9. Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka**

Współpraca w zakresie tematyki leczenia immunosupresyjnego u kobiet ciężarnych, której rezultatem są następujące publikacje:

1. Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, Pietrzak B, Pączek L, Szpotańska-Sikorska M, Schreiber-Zamora J, Hryniewiecka E, Żochowska D, Samborowska E, Dadlez M, Wielgoś M. Low transfer of tacrolimus and its metabolites into colostrum of graft recipient mothers. (2018) *Nutrients*, 10 (3), 267.

#### **6.10. Department of Microbiology, School of Medicine, University of Valencia, Hiszpania**

Współpraca w zakresie tematyki zakażeń wirusem CMV u pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych, której rezultatem są następujące publikacje:

1. Navarro D, San-Juan R, Manuel O, Giménez E, Fernández-Ruiz M, Hirsch HH, Grossi PA, Aguado JM i wsp., ESGICH CMV Survey Study Group, on behalf of the European StudyGroup of Infections in Compromised Hosts (ESGICH) from the Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Cytomegalovirus infection management in solid organ transplant recipients across European centers in the time of molecular diagnostics: An ESGICH survey. (2017) *Transplant Infectious Disease*, 19 (6), e12773.

#### **6.11. Collaborative Transplant Study (CTS), Institute of Immunology Heidelberg University, Niemcy**

Współpraca w zakresie tematyki badań obserwacyjnych z udziałem pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych.

#### **6.12. Edra Urban & Partner**

Współpraca w zakresie tłumaczeń publikacji z zakresu medycyny, której rezultatem są następujące publikacje:

1. *Pediatrics*; Redaktorzy: Tom Lissauer, Will Carroll; redakcja wydania polskiego Teresa Jackowska, August Wrotek; tłumaczenie z języka angielskiego IV wydania polskiego Ewa Hryniewiecka. Edra Urban & Partner. 2023.
2. *Pediatrics: pytania testowe*. Tom Lissauer, Will Carroll; tłumaczenie z języka angielskiego Ewa Hryniewiecka. Edra Urban & Partner. 2023.
3. *Leczenie cukrzycy. Podręcznik opieki skoncentrowanej na pacjencie*. Janet Titchener; redakcja wydania polskiego Katarzyna Cypryk; tłumaczenie z języka angielskiego Ewa Hryniewiecka. Edra Urban & Partner. 2021.
4. *Żywienie i suplementacja w sporcie: od kulturystyki do maratonu poprzez crossfit: suplementy diety od A do Z*. Massimo Spattini; redakcja naukowa wydania polskiego oraz tłumaczenie z języka włoskiego Ewa Hryniewiecka. Edra Urban & Partner. 2021.
5. *Wielkie oszustwo na talerzu. Fakty i mity przemysłu spożywczego*. Massimo Pandiani; tłumaczenie z języka włoskiego Ewa Hryniewiecka. Edra Urban & Partner. 2018.
6. *Algorytmy diagnostyczne i terapeutyczne w chorobach płuc*. Marco Montero, Francesco Blasi; redakcja wydania polskiego Anna Brzęcka; tłumaczenie z języka włoskiego Ewa Hryniewiecka. Edra Urban & Partner. 2017.

### **6.13. Szkolenia zagraniczne w ośrodkach naukowych i akademickich**

03.2002-04.2002 - staż z dziedziny anestezjologii i intensywnej terapii w Oddziale Intensywnej Terapii i Reanimacji Szpitala Klinicznego Uniwersytetu w Pizie

09.2001 - praktyka w ramach programu IFMSA w Klinice Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego Uniwersytetu w Neapolu

09.2000 i 09.1999 - praktyka w ramach programu IFMSA w Klinice Kardiologii Uniwersytetu w Padwie

09.1998 - praktyka w ramach programu IFMSA w Klinice Kardiologii Uniwersytetu w Seged

## **7. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę**

### **7.1. Zajęcia dydaktyczne dla studentów**

**7.1.1. Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

7.1.1.1. W latach 2016-2021 – adiunkt, koordynator przedmiotów i prowadzący zajęcia z przedmiotów: Farmakologia kliniczna i Nowoczesne metody diagnostyki kardiologicznej

7.1.1.2. Promotor prac 10 magisterskich na kierunku pielęgniarstwo.

**7.1.2. Zakład Rozwoju Pielęgniarstwa, Nauk Społecznych i Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego - wykładowca kursu „Ordynowanie leków i wypisywanie recept”**

## **7.2. Członkostwo w towarzystwach naukowych**

od 2015      członek Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

## **7.3. Rozdziały w podręcznikach**

1. Poniatowska E (obecnie Hryniewiecka), Mendel M, Senatorski G. Wybrane choroby układu sercowo-naczyniowego w przewlekłych chorobach nerek. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007. Mikroalbuminuria a choroby układu sercowo-naczyniowego.
2. Senatorski G, Stawicki S, Poniatowska E (obecnie Hryniewiecka). Wybrane choroby układu sercowo-naczyniowego w przewlekłych chorobach nerek. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007. Wpływ przewlekłej niewydolności nerek na układ sercowo-naczyniowy.
3. Hryniewiecki T, Poniatowska E (obecnie Hryniewiecka). Leki Współczesnej Terapii. Kardiologia – Vademecum 2008. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2008. Wybrane zagadnienia diagnostyki i farmakoterapii chorób układu krążenia. 2-26.
4. Poniatowska E (obecnie Hryniewiecka), Hryniewiecki T. Wyd. 1. Stany Nagłe. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2009. Zaburzenia elektrolitowe. 135-141.
5. Hryniewiecki T, Poniatowska E (obecnie Hryniewiecka). Leki Po Dyplomie. Kardiologia – Vademecum 2009. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2009. Wybrane zagadnienia diagnostyki i farmakoterapii chorób układu krążenia. 2-28.
6. Hryniewiecki T, Poniatowska E (obecnie Hryniewiecka). Leki Po Dyplomie. Kardiologia i angiologia – Vademecum 2010. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Wybrane zagadnienia diagnostyki i farmakoterapii chorób układu krążenia. 2-29.

7. Hryniewiecki T, Hryniewiecka E. Leki Po Dyplomie. Kardiologia i angiologia – Vademecum 2011. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2011. Wybrane zagadnienia diagnostyki i farmakoterapii chorób układu krążenia. 2-29.
8. Hryniewiecka E, Hryniewiecki T. Wyd. 2. Stany Nagłe. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2011. Zaburzenia elektrolitowe. 153-160.
9. Hryniewiecka E, Hryniewiecki T. Wyd. 3. Stany Nagłe. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2014. Zaburzenia elektrolitowe. 172-183.
10. Żochowska D, Hryniewiecka E, Żegarska J. Tom 7. Transplantologia Praktyczna. Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów. Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2015. Współczesne oznaczanie stężenia leków immunosupresyjnych. 119-126.
11. Żegarska J, Hryniewiecka E, Żochowska D. Tom 7. Transplantologia Praktyczna. Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów. Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2015. Toksyczność metabolitów leków immunosupresyjnych. 127-136.
12. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Podstawy farmakologii. 13-36.
13. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Zagadnienia farmakoterapii w szczególnych sytuacjach klinicznych. 36-41.
14. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Informacja o leku. 42-56.
15. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Specjalne kategorie substancji leczniczych wg Farmakopei Polskiej. 56-59.
16. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-



- Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Lek recepturowy. 60-64.
17. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Uprawnienia do ordynacji leków. 71.
  18. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Układ oddechowy. 71-80.
  19. Wilkowski P, Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Choroby alergiczne. 80-87.
  20. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Układ pokarmowy. 87-104.
  21. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Układ krwiotwórczy, wybrane niedokrwistości i ich leczenie. 105-111.
  22. Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Metabolizm kostny. 134-140.
  23. Wilkowski P, Hryniewiecka E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Pasożyty człowieka. 171-188.
  24. Hryniewiecka E, Wawiórko E. Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie. Red. naukowa Mirowska-Guzel D, Joniec-Maciejak I, Wójcik G. Warszawa: Warszawski Uniwersytet

- Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu, 2017. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. 188-195.
25. Hryniewiecka E. Tom 10. Transplantologia praktyczna. Transplantologia – medycyna przypadków czy przypadek medycyny? Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2019. Zespoły sercowo-nerkowe. 55-65.
  26. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Wprowadzenie do farmakologii. 1-5.
  27. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Losy leku w organizmie. 6-11.
  28. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Reakcje organizmu na lek. 11-13.
  29. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Działania niepożądane. 13-15.
  30. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Interakcje leków. 15-17.
  31. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Biorównoważność leków (oryginalne i generyczne produkty lecznicze). 17-20.
  32. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Prawodawstwo dotyczące produktów leczniczych, środków spożywczych i wyrobów medycznych. 31-32.
  33. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Państwowe i komercyjne wykazy leków. 33-38.
  34. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak

- I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Produkty lecznicze, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyroby medyczne przeznaczone do samodzielnej ordynacji. 39-41.
35. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Produkty lecznicze wyłączone z ordynacji i wystawiania recept przez pielęgniarki i położne. 41-44.
36. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Zasady finansowania i refundacji produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych. 65.
37. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Finansowanie – pojęcia i definicje. 65-66.
38. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Kategorie dostępności refundacyjnej. 66-67.
39. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Wzór recepty oraz sposób i zakres umieszczanych danych. 71-82.
40. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Zasady wystawiania recept na leki nierefundowane. 82-83.
41. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Recepta transgraniczna. 83.
42. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. System numerowania recept – portal personelu. 83.

43. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. E-zdrowie. 89-92.
44. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Leki przeciwwymiotne. 102-105.
45. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Leki podwyższające pH soku żołądkowego. 105-109.
46. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Leki rozkurczowe. 109-111.
47. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Leki przeciwbiegunkowe. 111-112.
48. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Leki przeczyszczające. 112-113.
49. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Fizjologia kości. 127.
50. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Patofizjologia kości. 127-129.
51. Hryniewiecka E. Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania. Redakcja: Hryniewiecka E, Joniec-Maciejak I. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2019. Zadania ćwiczeniowe z odpowiedziami. 197-210.

#### **7.4. Realizacja grantów naukowych**

**7.4.1.** „Nadciśnienie tętnicze i parametry czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby”. Kierownik projektu: prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek. Projekt badawczy Grant MNiSzW nr N402 479939. Pełnione funkcje: opracowanie koncepcji badań,

przygotowanie wniosku grantowego, włączanie pacjentów do badania, przekazywanie próbek do laboratorium i wstępne ich opracowanie, wykonanie pomiarów ABMP, utworzenie i prowadzenie bazy danych, analiza statystyczna, opracowanie publikacji oraz rozprawy doktorskiej na podstawie uzyskanych wyników. Projekt zrealizowany.

**7.4.2.** „Opracowanie metod: profilowania metabolicznego i ilościowego oznaczania w materiale klinicznym panelu leków immunosupresyjnych, oraz oceny ryzyka podania pacjentowi azatiopryny”. Kierownik projektu: prof. dr hab. Michał Dadlez. Grant Narodowego Centrum Badań i Rozwoju nr 13-0144-10/2010. Pełnione funkcje: włączanie pacjentów do badania, przekazywanie próbek do laboratorium, utworzenie i prowadzenie bazy danych, udział w analizie statystycznej, opracowanie publikacji na podstawie uzyskanych wyników. Projekt zrealizowany.

**7.4.3.** „Ocena wpływu uwarunkowań genetycznych transportu i metabolizmu leków immunosupresyjnych na stężenia leków immunosupresyjnych i ich metabolitów we krwi pacjentów leczonych immunosupresyjnie z zastosowaniem chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC/MS/MS)”. Kierownik projektu: prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek. Grant Narodowego Centrum Nauki nr 2013/09/B/NZ2/00275. Pełnione funkcje: opracowanie koncepcji badań, przygotowanie wniosku grantowego, włączanie pacjentów do badania, przekazywanie próbek do laboratorium, utworzenie i prowadzenie bazy danych, udział w analizie statystycznej, opracowanie publikacji na podstawie uzyskanych wyników. Projekt zrealizowany.

## **8. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej**

**8.1.** 2016 r. - Nagroda Zespołowa Dydaktyczna Trzeciego Stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za zorganizowanie pierwszego w Polsce kursu specjalistycznego dla pielęgniarek i położnych dotyczącego ordynacji leków i wypisywania recept.

**8.2.** 2021 r. - Odznaczenie Ministra Zdrowia za pracę w Szpitalu Narodowym CSK MSWiA



(podpis wnioskodawcy)