



Warszawa, 17.08.2023

Recenzja Rozprawy Doktorskiej lekarza Bartosza Krzowskiego pt. „Wpływ użytkowania aplikacji mobilnej afterAMI na kontrolę czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów po zawale serca”.

Promotor: dr hab. n. med. Paweł Balsam

Promotor pomocniczy: dr n. med. Michał Peller

Pomimo ewidentnego postępu jaki dokonał się w leczeniu zawału serca, istnieje uzasadniona potrzeba dalszych badań nad zastosowaniem rozwiązań, które mogą prowadzić do redukcji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, usprawnienia procesu rehabilitacji chorych po zawale serca i poprawy ich rokowania. Co więcej, nie dysponujemy obecnie wystarczającymi danymi o korzyściach wynikających ze stosowania kompleksowych strategii leczenia chorych po zawale serca z wykorzystaniem narzędzi telemedycyny, szczególnie w zakresie prospektywnych badań randomizowanych. Należy zaznaczyć, że wpływ dedykowanych aplikacji mobilnych na kontrolę czynników ryzyka pacjentów po zawale serca w ramach randomizowanego badania w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej nie został do tej pory przebadany.

W obliczu w/w czynników rozprawa doktorska lekarza Bartosza Krzowskiego pt. „Wpływ użytkowania aplikacji mobilnej afterAMI na kontrolę czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjenta po zawale serca” wydaje się szczególnie ważna.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest oparta na cyklu 3 publikacji: 2 prac oryginalnych i 1 pracy stanowiącej opis protokołu badania. Prace zostały opublikowane w języku angielskim w prestiżowych, recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i wysokim współczynniku oddziaływania oraz punktacji MEiN: *Trials*



(IF: 2,728; MEiN: 100 pkt. - rok publikacji 2022), *Polish Archives of Internal Medicine* (IF: 5,218; MEiN: 140 pkt. - rok publikacji 2023), *Journal of Clinical Medicine* (IF: 4,968; MEiN: 40 pkt. rok publikacji 2023).

Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich prac stanowiących przedmiot przewodu doktorskiego. Wykazane w publikacjach i dołączone do rozprawy oświadczenia wszystkich Współautorów wskazują na znaczący indywidualny wkład lekarza Bartosza Krzowskiego w planowanie badań, przeprowadzanie eksperymentów, analizę i interpretację danych oraz przygotowanie tekstu wszystkich manuskryptów.

Rozprawa ma układ typowy dla prac stanowiących cykl publikacji i została przygotowana starannie. Opatrzona jest spisem treści obejmującym: wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp uzasadniający połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl, jak i komentujący osiągnięcie naukowe Doktoranta na tle dotychczasowego stanu wiedzy, opis założeń i zdefiniowanych celów przedmiotowego projektu badawczego, bibliografię, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski łączące wyniki zawarte w cyklu publikacji, oświadczenia Współautorów oraz opinię Komisji Bioetycznej. Rozprawa obejmuje 84 strony. Całość została zredagowana przejrzysto i wzbogacona jest 11 rycinami ilustrującymi działanie aplikacji mobilnej afterAMI.

We Wstępie Doktorant w sposób umiejętny i syntetyczny przełożył wiedzę obejmującą patofizjologię zawału serca, czynniki ryzyka, powikłania po zawale serca, problematykę opieki skoordynowanej nad pacjentem po zawale serca, aspekty rehabilitacji kardiologicznej i zasady prewencji wtórnej. Wskazał również konieczność stosowania rozwiązań z zakresu telemedycyny jako narzędzi mających ułatwić kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w kontekście aktualnych wytycznych towarzystw naukowych. Opisał proces tworzenia i wdrażania autorskiej aplikacji mobilnej afterAMI przez Zespół I Katedry i Kliniki Kardiologii WUM, którego Doktorant był członkiem.

Tytuł pracy właściwie odzwierciedla treść rozprawy. Dobór piśmiennictwa świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu przez Doktoranta, dogłębnym zrozumieniu



problemu optymalizacji opieki nad chorym po zawale serca. Poruszona tematyka oraz sposób jej prezentacji spełniają wymogi oryginalności i wkładu wymaganego od kandydatów do uzyskania zaszczytnego stopnia doktora nauk medycznych.

W dalszej części Doktorant formuje cele badawcze. Ogólnym celem projektu była ocena możliwości nowoczesnego zastosowania telemedycznego w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Szczegółowe punkty końcowe wyznaczone w ramach badania u chorych po zawale serca obejmowały:

- Pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - ocena częstości występowania rehospitalizacji i/lub pilnych wizyt ambulatoryjnych oceniana po 6 miesiącach od randomizacji
- Drugorzędowe punkty końcowe:
 - ocena częstości występowania rehospitalizacji i/lub pilnych wizyt ambulatoryjnych oceniana po 30 dniach od randomizacji;
 - ocena kontroli wartości ciśnienia tętniczego oceniana po 30 dniach i po 6 miesiącach od randomizacji;
 - ocena masy ciała oceniana po 30 dniach i po 6 miesiącach od randomizacji;
 - ocena statusu palenia papierosów oceniane po 30 dniach i po 6 miesiącach od randomizacji;
 - ocena statusu gospodarki lipidowej oceniane po 30 dniach i po 6 miesiącach od randomizacji;

Materiały i metody zostały przedstawione zwięźle i rzeczowo. Analizy statystyczne wykorzystane w badaniach zostały dobrane prawidłowo. Zwraca uwagę bardzo dobrze przygotowany protokół badania, określający zasady rekrutacji chorych, sposób ich randomizacji oraz precyzyjna definicja punktów końcowych. Projekt badawczy zgodnie z oświadczeniem Doktoranta uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej, a protokół badania przed opublikowaniem został zarejestrowany w międzynarodowym rejestrze ClinicalTrials.gov.



Pierwsza publikacja pt. „Mobile app and digital system for patients after myocardial infarction (afterAMI): study protocol for a randomized controlled trial” wchodząca w skład cyklu składającego się na przedmiotową rozprawę doktorską jest opisem protokołu badania. Przedstawiono w niej koncepcję badania, postawiono cel, którym była ocena wpływu mobilnej aplikacji na przebieg procesu rehabilitacji, redukcję czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, liczbę rehospitalizacji, analizę jakości życia oraz ocenę możliwości powrotu do pracy po zawale serca. Doktorant szczegółowo opisał metodykę badania, uwzględniając kryteria włączenia oraz kryteria wyłączenia z badania, jasno określił liczebność grupy badanej na 100 osób, uwzględniając chorych, którzy nie będą mogli być włączeni do badania z uwagi na trudności z obsługą aplikacji oraz potencjalną liczbę chorych, którzy zrezygnują z udziału w badaniu. Opisano sposób randomizacji i określono jakie narzędzia będą wykorzystywane w tym procesie. W publikacji jasno opisano możliwości wykorzystania aplikacji mobilnej afterAMI oraz wyjaśniono sposób komunikacji z lekarzem prowadzącym chorego w badaniu. Podkreślono charakter edukacyjny aplikacji mobilnej, która zapewniała choremu dostęp do wiedzy w zakresie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Materiały prezentowane przez aplikację były przygotowane przez zespół ekspertów na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Zwrócono uwagę na kolejną zaletę aplikacji, jaką była możliwość raportowania parametrów życiowych albo w drodze bezpośredniej przez sprzężone z aplikacją urządzenia (np. smartwatch), albo pośrednio, przez chorego na zasadzie wprowadzania danych w jednym z paneli aplikacji. Warto podkreślić, że aplikacja była wdrażana w czasie trwania pandemii COVID-19, w sytuacji kiedy dostępność do opieki kardiologicznej była ograniczona, a część pacjentów rezygnowała z wizyt kontrolnych w obawie przed zakażeniem. W dyskusji zwrócono uwagę na innowacyjny charakter badania i istotny aspekt wdrożeniowy, ale też przedstawiono ograniczenia pracy, które stanowiła mała grupa badana i stosunkowo krótki okres obserwacji pacjentów po zawale serca.

W drugiej publikacji pt. „Mobile app and digital system for patients after myocardial infarction (afterAMI): early results from a randomized trial” przedstawiono wyniki analizy punktów końcowych 30 dni po randomizacji. Do badania włączono 100 pacjentów



hospitalizowanych w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu ostrego zawału serca. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy z dostępem do aplikacji afterAMI oraz standardowej rehabilitacji lub jedynie do standardowej rehabilitacji kardiologicznej. Warto zwrócić uwagę, że 11% chorych na tym etapie utraciło z obserwacji (5 z grupy kontrolnej i 6 z grupy badanej). Analizie poddano czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, liczbę ponownych hospitalizacji oraz wiedzę pacjentów na temat czynników ryzyka sercowo-naczyniowego po 30 dniach od randomizacji. Mediana wieku pacjentów wynosiła 61 lat, a 65% badanych stanowili mężczyźni. Istotne różnice w wyjściowej charakterystyce badanej populacji wskazywały większą częstość zaburzeń rytmu (migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków; 2% vs 14%, $p=0.03$) w grupie kontrolnej, oraz większą częstość niewydolności serca (12% vs 30%, $p=0.03$) w grupie kontrolnej. Chorzy w grupie kontrolnej byli też istotnie starsi (58,8 vs 63,4 lat, $p=0.002$). Po 30 dniach nie stwierdzono różnic w kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego między badanymi grupami poza stężeniem cholesterolu LDL, które było istotnie niższe w grupie stosującej aplikację afterAMI (48,16 vs 73,4 mg/dl, $p<0,001$), mimo braku różnic na początku badania. Podobnie w przypadku stężenia NT-proBNP pacjenci w grupie z aplikacją mieli istotnie niższe wartości w porównaniu z grupą kontrolną (257 vs 626 pg/ml, $p=0,02$), pomimo braku istotnych różnic przy randomizacji. W dyskusji zwrócono uwagę na różnice w charakterystyce badanych populacji, które mogły wynikać z małej liczebności analizowanych grup, ale też mogły oddziaływać na uzyskane wyniki. Podkreślono istotną redukcję stężenia LDL mogącą wynikać z zastosowania aplikacji afterAMI, która wyposażona w panel edukacyjny dodatkowo informowała chorego po zawale o konieczności osiągania celów terapeutycznych po 30 dniach.

W trzeciej publikacji pt. „Mobile App and Digital System for Patients after Myocardial Infarction (afterAMI): Results from a Randomized Trial” przedstawiono wyniki analizy punktów końcowych po 6 miesiącach od randomizacji w tej samej populacji, której charakterystyka wstępna została opisana w poprzedniej pracy. Z obserwacji utraciło łącznie 25% chorych (13 w grupie badanej i 11 w grupie kontrolnej). Po 6 miesiącach obserwacji nie osiągnięto różnicy istotnej statystycznie w zakresie pierwszorzędowego



punktu końcowego, ale wykazano pewien korzystny trend na rzecz redukcji częstości rehospitalizacji i/lub pilnych wizyt ambulatoryjnych w grupie wykorzystującej aplikację afterAMI (8% vs. 27%; $p=0,064$). Po 6 miesiącach obserwacji pacjenci w grupie interwencyjnej nadal mieli istotnie niższe stężenie NT-proBNP (119 vs 244 pg/ml; $p=0,02$) i wyższy wynik w teście oceniającym wiedzę na temat czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych ($p<0,001$), pomimo braku różnic na początku badania. W dyskusji i ograniczeniach badania wskazywano na dalsze pomniejszenie badanej populacji w związku z utratą z obserwacji znacznej liczby pacjentów, jednoośrodkowy charakter badania oraz istotne różnice w wyjściowej charakterystyce populacji. Podnoszono także problem z obsługą aplikacji, jaki mieli starsi pacjenci. Wysunięto dodatkową hipotezę, że być może aplikacja na obecnym etapie nie jest narzędziem dla wszystkich pacjentów po zawale serca. Wskazano potrzebę prowadzenia dalszych badań w tym zakresie.

Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantowi na ich podsumowanie, a następnie wysuniecie najważniejszych wniosków:

- W ramach projektu badawczego wykazano, że zastosowanie aplikacji mobilnej u pacjentów po zawale serca jest wykonalne.
- Wdrożenie aplikacji afterAMI w badanej populacji pacjentów po zawale serca nie przełożyło się na znaczącą redukcję częstości rehospitalizacji i/lub nieplanowanych wizyt ambulatoryjnych.
- Wykazane różnice w stężeniu NT-proBNP mogą odzwierciedlać nasilenie niewydolności serca w obu grupach.
- Osoby, którym udostępniono aplikację miały wyższy wynik w teście oceniającym wiedzę na temat czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, co może przełożyć się na lepsze nawyki prozdrowotne, lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich, a także potencjalnie na lepsze rokowanie pacjentów, pomimo braku zaobserwowanych różnic w kontroli poszczególnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych po 6 miesiącach.



Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lekarza Bartosza Krzowskiego nasuwają się pewne uwagi, które nie pomniejszają wartości przedmiotowej rozprawy, a jedynie zachęcają do dalszej analizy i dyskusji:

1. Czy zastosowanie aplikacji afterAMI przełożyło się także na poprawę jakości życia w badanej populacji chorych po zawale serca (taką analizę zakładano w protokole badania)?
2. Czy zastosowanie aplikacji afterAMI może wpływać na redukcję ryzyka niewydolności serca u chorych po zawale?
3. Jakie czynniki mogły wpływać na duży odsetek chorych, których utracono z obserwacji po 6 miesiącach?

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o przemyślanym doborze tematyki, dogłębnym opanowaniu wiedzy oraz warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata aplikującego o uzyskanie zaszczytnego stopnia doktora nauk medycznych. Należy podkreślić, że mocną stroną przedstawionego projektu badawczego jest solidnie zaplanowana metodyka oraz perspektywny i randomizowany charakter przeprowadzonych badań. Uzyskane wyniki bez wątpienia stanowią zauważalny wkład we wzbogacenie obecnego stanu wiedzy na temat możliwości zastosowania rozwiązań telemedycyny u chorych po zawale serca, a także wnoszą do praktyki klinicznej istotny pierwiastek innowacyjności. Przedstawione w prezentowanej rozprawie ograniczenia pracy świadczą do dojrzałości naukowej Doktoranta i krytycznym podejściu do problemu badawczego.

Tym samym przedmiotowa **rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dz.U. z 2018. Poz. 1668).**

Równocześnie, **wnioskuję o wyróżnienie** rozprawy w związku ze spełnieniem formalnych kryteriów wyznaczonych uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM. W uzasadnieniu chciałbym podkreślić innowacyjny w zakresie wdrożenia charakter



projektu badawczego, który zaowocował publikacjami w bardzo dobrych pismach o zasięgu międzynarodowym i wysokim wskaźniku cytowań (łączna punktacja MEiN: 380 punktów; łączny IF: 12,910).

Mam zaszczyt i wielką przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie lekarza Bartosza Krzowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem