

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne lek. Bartosza Krzowskiego**

*„Wpływ użytkowania aplikacji mobilnej afterAMI na kontrolę czynników ryzyka
chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów po zawale serca”*

Promotor pracy: dr hab. n med. Paweł Balsam

Promotor pomocniczy: dr n. med. Michał Peller

Choroby sercowo-naczyniowe pozostają wciąż główną przyczyną zgonów w Polsce. Postęp w leczeniu świeżego zawału serca w czasie ostatnich dekad doprowadził do znacznej redukcji śmiertelności i poprawy rokowania pacjentów. Mimo sukcesów w leczeniu zawału serca w fazie ostrej, wydaje się, że kompleksowa opieka poszpitalna wciąż nie jest optymalna. Z tego powodu powstał program KOS zawał – program kompleksowej specjalistycznej opieki w zakresie leczenia szpitalnego, ambulatoryjnego i rehabilitacji kardiologicznej przeznaczony dla pacjentów po zawale serca, a finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Niestety, z różnych przyczyn, nie wszyscy pacjenci po zawale serca korzystają z wyżej wymienionego programu. Szybki postęp telemedycyny i jej coraz szersze wykorzystanie w praktyce klinicznej jest jedną z opcji potencjalnej optymalizacji i poprawy wyników leczenia i rehabilitacji również wśród chorych po zawale serca.

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie, Doktorant, lekarz Bartosz Krzowski, podjął się oceny kompleksowej opieki nad pacjentami po zawale serca z wykorzystaniem aplikacji mobilnej afterAMI. Cytując Doktoranta „Aplikacja afterAMI powstała z inicjatywy lekarzy (dr

hab. n. med. Paweł Balsam, prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski, dr hab. n. med. Łukasz Kołtowski), którzy widzieli potrzeby uzupełnienia opieki nad pacjentami hospitalizowanymi w Klinice. System składa się z dwóch części: aplikacji mobilnej dla pacjenta oraz panelu postaci strony internetowej dla przedstawicieli systemu opieki zdrowotnej. Aplikacja składa się z modułu edukacyjnego, modułu kontroli czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, kalendarza, informacji o jakości powietrza, funkcji przypominania leków oraz czatu do kontaktu z lekarzem prowadzącym. W ramach modułu edukacyjnego zostało przygotowane kompendium wiedzy, które było indywidualnie dopasowywane do każdego pacjenta na podstawie zdiagnozowanych jednostek chorobowych. Ponadto wszyscy pacjenci dostawali dwa razy w tygodniu powiadomienia z krótkimi notatkami z ogólnymi poradami dotyczącymi stylu życia, z których możliwe było przekierowanie do kompendium. Wszystkie treści były przygotowane przez specjalistów kardiologii na podstawie obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W ramach panelu kontroli czynników ryzyka mogły być monitorowane poszczególne parametry życiowe, które mogły być wprowadzane do systemu manualnie lub synchronizowane automatycznie poprzez integrację z oprogramowaniem smartphone'a. Przykładowo: dane o aktywności, tzn. ilość kroków była automatycznie przekazywana do aplikacji, podobnie informacje o tętnie pacjentów w przypadku posiadania zsynchronizowanego smartwatcha. Jeżeli pacjent nie posiadał jednak dedykowanego urządzenia, które łączyłoby się z jego telefonem, to dane te mogły być również wprowadzone ręcznie – np. po codziennym pomiarze ciśnienia. Pacjent miał dostęp do swoich parametrów, dzięki czemu podczas wizyty kontrolnej eliminowany był problem braku dzienniczka z wartościami ciśnienia, tętna, masy ciała itd. Na podstawie lokalizacji pacjenci mieli przedstawiane dane o jakości powietrza na podstawie danych z Głównego Inspektoratu Ochrony Środowiska wraz z komentarzem, czy warunki są odpowiedni do aktywności fizycznej na zewnątrz. Lekarz przy wypisie ze szpitala wprowadzał informacje o zleconych

lekach dla danego pacjenta, dzięki czemu chory otrzymywał powiadomienia z przypomnieniem o przyjęciu konkretnych leków. Ponadto przedstawiono historię choroby pacjenta, która miała być wsparciem pacjenta w trakcie nieplanowanej hospitalizacji i braku dostępności do tradycyjnej dokumentacji medycznej. Finalnie aplikacja oferowała również możliwość czatu z lekarzem, który miał charakter informacyjno-koordynacyjny. Pacjenci byli poinstruowani, że wszystkie nagłe stany zdrowotne wymagały pilnego, osobistego kontaktu z przedstawicielem systemu opieki zdrowotnej. Lekarz miał dostęp do danych pacjenta, które były analizowane podczas wizyty kontrolnej. Możliwość zgromadzenia poszczególnych składowych w jednym miejscu pomagała usprawnić i lepiej zorganizować wizytę kontrolną poszczególnych pacjentów.”

Doktorant wraz ze współpracownikami podjął się przetestowania wyżej opisanej aplikacji mobilnej afterAMI w prospektywnym, jednośrodkowym badaniu randomizowanym (RCT – randomised controlled trial). Założenia badania zostały szczegółowo opisane w protokole badania, opublikowanego w recenzowanym czasopiśmie *Trials* 2022;23(1):522. Published 2022 Jun 21. doi:10.1186/s13063-022-06463-x. Krzowski B, Peller M, Boszko M, et al. Mobile app and digital system for patients after myocardial infarction (afterAMI): study protocol for a randomized controlled trial.

W skrócie, autorzy w latach 2020-2022 poddali screeingowi 215 pacjentów hospitalizowanych w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu ostrego zawału serca i ostatecznie do badania włączyli 100 chorych, których następnie randomizowali do dwóch grup:

1. Grupy badanej – 50 chorych – standardowa terapia + aplikacja afterAMI
2. Grupy kontrolnej – 50 chorych – standardowa terapia

Okres obserwacji ustalono na 6 miesięcy, a punktami końcowymi badania były:

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

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Bartosza Krzowskiego jest syntezą całego przedsięwzięcia związanego z omawianym badaniem randomizowanym, poczynając od pomysłu stworzenia aplikacji mobilnej afterAMI, po zaprojektowanie i wykonanie badania, a skończywszy na publikacjach w recenzowanych czasopismach międzynarodowych z wysokim wskaźnikiem cytowań. Autor jako cykl rozprawy doktorskiej przedstawił trzy publikacje:

1. Krzowski B, Peller M, Boszko M, et al. Mobile app and digital system for patients after myocardial infarction (afterAMI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022;23(1):522. Published 2022 Jun 21. doi:10.1186/s13063-022-06463-x Punktacja MEiN: 100, Impact Factor: 2,728
2. Krzowski B, Boszko M, Peller M, et al. Mobile app and digital system for patients after Myocardial Infarction (afterAMI): early results from a randomized trial

[published online ahead of print, 2023 Mar 3]. Pol Arch Intern Med. 2023;16452.

doi:10.20452/pamw.16452 Punktacja MEiN: 140, Impact Factor: 5,218

3. Krzowski B, Boszko M, Peller M, et al. Mobile App and Digital System for Patients after Myocardial Infarction (afterAMI): Results from a Randomized Trial. J. Clin. Med. 2023, 12, 2886. <https://doi.org/10.3390/jcm12082886> Punktacja MEiN: 140, Impact Factor: 4,964

Pierwsza publikacja to protokół badania randomizowanego (study design), a kolejne dwie prace to publikacje kolejno wyników obserwacji 30-dniowej oraz 6-miesięcznej. Wyniki badania są następujące:

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- ocena częstości występowania rehospitalizacji i/lub pilnych wizyt ambulatoryjnych oceniana po 6 miesiącach od randomizacji. Pomimo niższej częstości liczby zdarzeń opisanych jako pierwszorzędowy punkt końcowy (8% w grupie „afterAMI” vs. 27% w grupie kontrolnej; $p=0,064$) nie osiągnięto różnicy istotnej statystycznie.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- ocena częstości występowania rehospitalizacji i/lub pilnych wizyt ambulatoryjnych oceniana po 30 dniach od randomizacji. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w częstości występowania punktu końcowego (8% w grupie interwencyjnej vs. 10% w grupie kontrolnej, $p=1,0$).

- ocena kontroli wartości ciśnienia tętniczego oceniana po 30 dniach i po 6 miesiącach od randomizacji. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w ilości pacjentów, którzy osiągnęli docelowe wartości ciśnienia tętniczego po 30 dniach (99% w grupie interwencyjnej vs. 88% w grupie kontrolnej, $p=0,11$). Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w ilości pacjentów,

którzy osiągnęli docelowe wartości ciśnienia tętniczego po 6 miesiącach (92% w grupie interwencyjnej vs. 83% w grupie kontrolnej, $p=0,31$).

- ocena masy ciała oceniana po 30 dniach i po 6 miesiącach od randomizacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ilości pacjentów, którzy osiągnęli docelową wartość wskaźnika BMI po 30 dniach (11% w grupie interwencyjnej vs. 22% w grupie kontrolnej, $p=0,14$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ilości pacjentów, którzy osiągnęli docelową wartość wskaźnika BMI po 6 miesiącach (27% w grupie interwencyjnej vs. 33% w grupie kontrolnej, $p=0,78$).

- ocena statusu palenia papierosów oceniana po 30 dniach i po 6 miesiącach od randomizacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ilości pacjentów, którzy nie palili papierosów po 30 dniach (87% w grupie interwencyjnej vs. 81% w grupie kontrolnej, $p=0,57$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ilości pacjentów, którzy nie palili papierosów po 6 miesiącach (79% w grupie interwencyjnej vs. 81% w grupie kontrolnej, $p=1,0$).

- ocena statusu gospodarki lipidowej oceniana po 30 dniach i po 6 miesiącach od randomizacji. Wykazano istotnie statystycznie różnice w ilości pacjentów, którzy osiągnęli docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL po 30 dniach (58% w grupie interwencyjnej vs. 22% w grupie kontrolnej, $p=0,005$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w ilości pacjentów, którzy osiągnęli docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL po 6 miesiącach (35% w grupie interwencyjnej vs. 32% w grupie kontrolnej, $p=1,0$).

Reasumując, pierwszorzędowy punkt końcowy badania jest negatywny (brak znamienych statystycznie różnic między badanymi grupami), a spośród drugorzędowych punktów końcowych jedyna zaobserwowana różnica dotyczy lepszego profilu lipidowego wśród chorych w grupie interwencyjnej w obserwacji 30-dniowej.

Praca doktorska, którą mam zaszczyt i przyjemność recenzować jest, moim zdaniem, wzorem prac doktorskich. Po pierwsze gratuluję Doktorantowi, ale także Promotorowi i Promotorowi Pomocniczemu, innym współautorom publikacji i całemu zespołowi kliniki pomysłu i jego realizacji. Idea stworzenia aplikacji mobilnej, jej wdrożenie w życie, testowanie i doskonalenie w czasie, a następnie zweryfikowanie w prospektywnym badaniu randomizowanym z publikacją protokołu badania oraz wyników wczesnych i późnych to kwintesencja prawidłowo zaplanowanego i zrealizowanego projektu badawczego. Sama rozprawa doktorska jest podsumowaniem i opisaniem tego długotrwałego, wymagającego wielu sił i środków procesu naukowego. Tekst rozprawy jest dobrze i płynnie napisany, logiczny i spójny, prowadzi czytającego chronologicznie od prawidłowo zaprojektowanych założeń, po wyniki końcowe. Sam fakt tak zaprojektowanego badania dowodzi, że Doktorant wykazuje bardzo dobre przygotowanie merytoryczne i znajomość struktury badań naukowych. Gratulując raz jeszcze osiągnięcia, pozwolę sobie na kilka subiektywnych uwag dotyczących samego badania:

1. Autorzy poddali screeningowi 215 pacjentów z zawałem serca w latach 2020-2022, z czego ostatecznie do badania włączyli 100 chorych. Czy analizowano kolejnych pacjentów z zawałem serca, uwzględniając fakt, że Autor podaje średnią ilość hospitalizacji w roku na poziomie ok. 400 pacjentów?

Badanie kolejnych chorych jest bardzo ważne, ponieważ pozwala na uniknięcie stronniczości (biasu) związanego z doбором pacjentów do testowanej metody badania. Pozwala również ocenić ilu pacjentów jest w stanie realnie skorzystać z aplikacji. Czy Autorzy rozważali ew. skorzystanie z aplikacji przez opiekunów, w tych przypadkach, kiedy pacjenci sami nie są w stanie wykorzystać aplikacji? Takie rozwiązanie mogłoby być ciekawą alternatywą dla tej grupy chorych, szczególnie, że Doktorant wskazuje, iż

ok. jedna trzecia chorych nie była w stanie korzystać samodzielnie z aplikacji i nie została włączona do badania.

2. Mimo randomizacji grupy badane różniły się bardzo ważnymi parametrami: pacjenci z grupy kontrolnej byli znamienne statystycznie starsi, mieli częściej niewydolność serca i niższą frakcję wyrzutową lewej komory, częściej migotanie przedsionków i numerycznie dwukrotnie mniej z nich korzystało z programu KOS zawał. Z czego, zdaniem Doktoranta wynika taka heterogenność grup badanych – sposobu randomizacji, selekcji chorych, niedoszacowania liczebności grup, innych przyczyn?
3. W każdej grupie interwencyjnej (w tym przypadku grupa z aplikacją afterAMI), kluczowe znaczenie ma szczegółowa analiza wpływu interwencji na uzyskane wyniki.
Czy istniał jakiś protokół interwencji w badaniu?
Czy Autor ma dane dotyczące ilości i profilu interwencji w grupie badanej?
Jaki był wpływ interwencji na punkty końcowe badania?
Zdaniem recenzenta znajomość ilości i rodzaju interwencji oraz zbadanie ich wpływu na rokowanie (punkty końcowe) jest kluczowe, pozwala bowiem udowodnić związek między hipotezą badania, a uzyskanymi wynikami, a docelowo wskazać jakie działania przynoszą korzyść pacjentom.
4. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena częstości występowania rehospitalizacji i/lub pilnych wizyt ambulatoryjnych oceniana po 6 miesiącach od randomizacji. Czy Doktorant dysponuje wynikami dotyczącymi oddzielnie każdej z tych składowych punktu końcowego?
5. Drobną uwagę dotyczącą tekstu pracy doktorskiej. Doktorant wymieniając cykl trzech prac włączonych do rozprawy doktorskiej omyłkowo w pozycji drugiej i trzeciej zamieścił tą samą publikację.

Komentarze i pytania recenzenta wynikają z ciekawości i chęci pogłębienia znajomości metodyki badania i w żaden sposób nie umniejszą jej wartości, którą uznaję, jak już wspominałem wcześniej, za bardzo wysoką. Podsumowując, stwierdzam, że praca doktorska lek. Bartosza Krzowskiego pt. „*Wpływ użytkowania aplikacji mobilnej afterAMI na kontrolę czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów po zawale serca*” jest wartościowym opracowaniem dotyczącym opieki z wykorzystaniem systemów telemedycznych nad pacjentem po zawale serca.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady o dopuszczenie lek. Bartosza Krzowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, z uwagi na jakość rozprawy doktorskiej opartej na autorskiej aplikacji medycznej oraz jej oceny klinicznej popartej prospektywnym badaniem randomizowanym i szeregiem publikacji, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Zabrze, dnia 19.08.2023 r.

dr hab. med. Michał Mazurek

Oddział Kliniczny Kardiologii

Katedry Kardiologii, Wrodzonych

Wad Serca i Elektroterapii

Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu