



Dr hab. n. med. Marta Kałużna - Oleksy
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Długa 1/2, 61-848 Poznań

VIDI:
Ataloni
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY
NAUKI MEDYCZNE
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Anety Joanny Kosiorek
zatytułowanej

„Ocena skuteczności strategii terapeutycznych stosowanych w eliminacji nadmiaru wody i sodu w ostrej niewydolności serca”

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Ocena skuteczności strategii terapeutycznych stosowanych w eliminacji nadmiaru wody i sodu w ostrej niewydolności serca” została przygotowana przez lek. Anetę Joannę Kosiorek pod opieką naukową Dr hab. Roberta Zymlińskiego (promotor) z Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu oraz dr n. farm. Magdaleny Hurkacz z Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (promotor pomocniczy).

Ostra niewydolność serca (ang. acute heart failure – AHF), niezależnie od postępu współczesnej medycyny, stanowi duże wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej z uwagi na złożoną, nie w pełni poznaną patofizjologię, wyjątkowo heterogenną prezentację kliniczną oraz częstość występowania. Nie bez znaczenia pozostaje wysoka śmiertelność i wskaźnik ponownych hospitalizacji u chorych z AHF. Pomimo dynamicznego rozwoju farmakoterapii, leczenia interwencyjnego oraz zauważalnego postępu w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, w AHF nie dokonał się istotny przełom, a przeprowadzone badania nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Nadal nie dysponujemy strategią leczenia o jednoznacznie udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie w tej wymagającej populacji. Jednym z problemów, który stoi u podłoża trudności w diagnostyce i leczeniu AHF jest niejednorodna prezentacja kliniczna oraz wielochorobowość. Zastój stanowi najczęstszy z objawów AHF, a jego eliminacja jest kluczowym celem terapeutycznym. Należy przy tym pamiętać, że realizacja tego celu terapeutycznego powinna opierać się na precyzyjnym fenotypowaniu chorych. Zastój może być rezultatem akumulacji płynów lub ich redystrybucji, co może skutkować pogorszeniem perfuzji nerkowej i w zasadniczy sposób prowadzić do rozwinięcia zespołu sercowo-nerkowego, a w konsekwencji do niewydolności wielonarządowej. Użycie standardowej terapii w postaci diuretyków pętlowych często jest niewystarczające, ponadto może wiązać się z wystąpieniem niekorzystnego zjawiska oporności diuretycznej. Od wielu lat postuluje się o korzystnym wpływie skojarzenia standardowej terapii moczopędnej obejmującej diuretyki pętłowe z inhibitorem anhidrazy

węglanowej – ACTZ, działającym w obrębie cewki proksymalnej nefronu. Zwiększona resorpcja sodu w kanaliku proksymalnym w AHF sprzyja retencji wody i zwiększeniu ciśnienia hydrostatycznego krwi, co powoduje przechodzenie płynu z naczyń do przestrzeni pozanaczyniowej. Dlatego też skojarzenie terapii z ACTZ może być pożyteczne z uwagi na różne, atrakcyjne mechanizmy działania leku w uzyskaniu skutecznej eliminacji przewodnienia, rozumianej jako efektywna diureza i natriureza, a także w przeciwdziałaniu niekorzystnej w AHF dyschloremii.

Efektywna diureza jest istotnie zależna również od czasu wdrożenia leczenia. Interesującym miernikiem zmiany stanu objętości wewnątrznaczyniowej, świadczącej o tempie odwadniania podczas terapii moczopędnej jest hemokoncentracja (HC), będąca wynikiem usuwania płynu z kompartymentu wewnątrznaczyniowego. W rezultacie ocena związku czasowego HC (wczesna vs. późna HC) podczas intensywnej terapii diuretycznej w trakcie hospitalizacji, może dostarczyć wniosków na temat późniejszej oceny rokowania w AHF.

Zagadnienia związane z postępowaniem z pacjentem z AHF, szczególnie dotyczące postępowania we wczesnej fazie, a tym samym związane z leczeniem zastoiny są od lat tematem wielu dyskusji i badań. Niestety nadal nie wypracowano spójnego schematu działania w tej populacji chorych, co zapewne wynika po części z faktu przedstawionego również we wstępie niniejszej rozprawy doktorskiej, a mianowicie dużej różnorodności prezentowanej populacji. Zatem każda praca badawcza, która zbliża nas do zrozumienia w/w zagadnienia jest bardzo cenna.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 102-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografię, opis dorobku naukowego Doktorantki, kserokopię zgody Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia o współautorstwie. Praca została podzielona na dziesięć rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z wyraźnym podziałem na wstęp, cele, metodykę i materiał badawczy, wyniki (tutaj w postaci prezentowanych już opublikowanych prac), wnioski. Rozprawa została oparta o cykl trzech spójnych tematycznie artykułów – jednej pracy przeglądowej oraz dwóch prac oryginalnych, które zostały opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania:

1. *The diuretic, natriuretic and chloride-regaining effects of oral acetazolamide as an add-on therapy for acute heart failure with volume overload. A single center, prospective, randomized study*

Kosiorek A, Urban S, Detyna J, Biegus J, Hurkacz M, Zymliński R. Pol Arch Intern Med. 2023 Jul 6:16526. doi: 10.20452/pamw.16526.

IF: 4,8 MEiN 200 pkt

Badanie opisane w publikacji 2 zostało sfinansowane w ramach subwencji SUB.E190.19.052 oraz SUBZ.A460.23.005

2. *Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis*

Kosiorek A, Tokarczuk W, Szymański O, Biegus J, Zymliński R. Arch Med Sci.2023 Aug 25:

doi:10.5114/aoms/170249

IF: 3,8 MEiN 100 pkt

3. *Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology*

Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R. Adv Clin Exp Med 2022 Apr;31(4):445-455. doi: 10.17219/acem/144327.

IF: 2,1 MEiN 70 pkt

Łączny Impact Factor (IF) publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10,7, a całkowita liczba punktów w za publikacje stanowiące rozprawę doktorską, według listy czasopism punktowanych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) wynosi 370.

Nie podano procentowego wkładu Doktorantki w poszczególne prace.

Praca nie zawiera żadnych tabel i rycin, poza tymi, które występują w reprintach opublikowanych publikacji.

Doktorantka zebrała pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo – łącznie 61 pozycji. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktorantkę zostało opublikowanych w czasopiśmie anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego przez Doktorantkę wskazuje fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat.

WSTĘP

Zawiera nieco ponad 4 strony, na których Doktorantka w sposób syntetyczny opisuje zarówno złożoność samego procesu chorobowego jakim jest AHF, jak i przesłanki patofizjologiczne oraz obecny stan wiedzy dotyczący leczenia zastoju u pacjentów z AHF. Podkreśla z jednej strony złożoność interakcji patofizjologicznych i wielowymiarowość AHF, co wymaga interdyscyplinarnego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego, jak i z drugiej strony konieczność wypracowania schematów postępowania możliwych do wykorzystania w leczeniu zastoju. W szczególności opisuje działanie standardowej terapii diuretycznej, zwracając uwagę na punkty uchwytu różnych stosowanych leków diuretycznych. Doktorantka podkreśla, że w ostatnim czasie pojawiły się przesłanki o korzystnym wpływie skojarzenia standardowej terapii moczopędnej obejmującej diuretyki pętlowe z inhibitorem anhidryzy węglanowej – ACTZ, działającym w obrębie cewki proksymalnej nefronu. ACTZ jest lekiem moczopędnym stosowanym w leczeniu wielu chorób (m.in. jaskry, idiopatycznego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, choroby wysokościowej), którego działanie opiera się na zmniejszeniu wchłanianiu zwrotnego sodu w kanalikach proksymalnych nerki. Wstęp jest syntetyczny, wskazuje na dobre przygotowanie merytoryczne Doktorantki, zorientowanie w przedmiocie tematu oraz

umiejętność krytycznej analizy wyników literaturowych, co prowadzi w logiczny sposób do przedłożenia założeń i celów badania.

ZAŁOŻENIE I CELE PRACY

Celem rozprawy, na którą składają się 2 prace oryginalne i 1 praca poglądowa była ocena:

- skuteczności doustnej formy ACTZ w terapii addycyjnej w eliminacji sodu i wody oraz wpływu na metabolizm chloru jako potencjalnie nowej strategii terapeutycznej w AHF
- efektywności i bezpieczeństwa terapii w kontekście mechanizmu nefroprotekcijnego wynikającego z wpływu ACTZ na metabolizm chloru
- dynamiki HC w trakcie terapii diuretycznej i jej znaczenia prognostycznego u chorych z AHF

Cele pracy zostały umieszczone na końcu rozdziału „Wprowadzenie”.

W kolejnym rozdziale zatytułowanym „Cele badań” jako cel wspólny dla prowadzonych badań w ramach rozprawy doktorskiej ustalono ocenę skuteczności skojarzonej terapii obejmującej dożylny diuretyk pętłowy z doustnym ACTZ w eliminacji przewodnienia u pacjentów z AHF, w kontekście wpływu na diurezę, natriurezę i metabolizm chloru (dyschloremię), z uwzględnieniem potencjalnej nefroprotekcji oraz ocenę dynamiki i prognostycznej roli HC u chorych z AHF.

Cele pracy zostały przedstawione również dla poszczególnych publikacji.

1. Celem publikacji pierwszej – praca przeglądowa “Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology” było podsumowanie wiedzy o znaczeniu i patofizjologii CRS w AHF, omówienie wielowymiarowego charakteru interakcji sercowo-nerkowych oraz identyfikacja skutecznej strategii leczenia w AHF.
2. Cele publikacji drugiej „The diuretic, natriuretic and chloride-regaining effects of oral acetazolamide as an add-on therapy for acute heart failure with volume overload. A single center, prospective, randomized study” ułożono jako cele szczegółowe:
 - porównanie odpowiedzi diuretycznej, dobowego bilansu płynów oraz utraty masy ciała w grupie otrzymującej dożylny diuretyk pętłowy skojarzony z doustnym ACTZ, w porównaniu do grupy leczonej standardową terapią diuretyczną w 4 punktach czasowych,
 - porównanie dynamiki zmian stężenia sodu w moczu oraz stężenia chloru w surowicy pomiędzy grupami w wyznaczonych punktach czasowych,
 - ocena dynamiki stężenia kreatyniny w surowicy oraz stężeń w moczu biomarkerów funkcji kanalikowej nerki (NGAL, Cys C, KIM-1) w danych punktach czasowych pomiędzy grupami,
 - ocena częstości występowania pogorszenia funkcji nerek (definiowanego jako spadek GFR o 25% lub wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o 0,3 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowej) w badanych grupach w trakcie terapii,
 - ocena objawów w HF (duszność oceniana za pomocą 11-stopniowej skali Likerta, przyrost

masy ciała, pojawienie się nowych lub nasilenie obecnych objaw w przedmiotowych NS: obrzęki obwodowe, zastój nad polami płucnymi, wodobrzusze, poszerzenie żył szyjnych) w badanych grupach w wyznaczonych punktach czasowych.

3. W odniesieniu do trzeciej publikacji "Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis" określono, co zostało oceniane, nie formułując celów. Aby uwspólnić formułę, należałoby tutaj również podać konkretne cele pracy.

Uważam, że cele rozprawy doktorskiej, jak i poszczególnych prac cyklu badawczego są poprawnie sformułowane. Jednak, aby bardziej dokładnie uwypuklić cele rozprawy doktorskiej umieściłabym je w osobnym rozdziale albo przeniosiła do rozdziału „Cele badań”. Cele rozprawy, jak i cele badań powinny stanowić całość i znajdować się w jednym miejscu rozprawy doktorskiej.

Z uwagi na relatywnie niewielką liczbę opublikowanych badań dotyczących ACTZ praca Doktorantki stanowi istotne uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy. Zrealizowanie założonego planu badania może przełożyć się na praktykę kliniczną poprzez określenie zarówno sposobu optymalnego leczenia AHF jak i bezpieczeństwa stosowania schematów leczenia diuretycznego z zastosowaniem ACTZ.

MATERIAŁ I METODY

Rozdział ten obejmuje 3 strony i szczegółowo opisuje materiał oraz metodykę prac oryginalnych. Przedstawia charakterystykę badanej populacji, kryteria włączenia i wyłączenia z badania, metody pobierania próbek oraz oznaczenie stężenia biomarkerów funkcji nerek: NGAL, KIM-1, Cys C. W odniesieniu do pracy ujętej jako druga w cyklu opisano proces randomizacji: pacjenci w pierwszym dniu badania zostali zrandomizowani (w stosunku 1:1) do grupy poddanej standardowej terapii diuretykiem pętlowym iv. lub terapii diuretycznej skojarzonej z ACTZ (250 mg p.o., raz dziennie), włączonym przez pierwsze 2 dni hospitalizacji. Przedstawiona metodyka świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do prowadzenia badań.

PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pierwsza praca cyklu jest pracą przeglądową "Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology", w której na podstawie dostępnej literatury wyodrębniono koncepcje interakcji sercowo-nerkowych oraz opisano rolę funkcjonalną nefronu w kontekście przewodnienia, jako jednej z głównych determinant upośledzenia perfuzji nerkowej w AHF. Praca w bardzo ilustratywny sposób pokazuje patofizjologię interakcji sercowo-nerkowych z interesującymi i pomagającymi w zrozumieniu tych złożonych patomechanizmów rycinami.

Drugą przedstawioną pracą jest praca oryginalna pt. „The diuretic, natriuretic and chloride-regaining effects of oral acetazolamide as an add-on therapy for acute heart failure with volume overload. A single center, prospective, randomized study”. Badanie było badaniem prospektywnym, randomizowanym, co znacznie podnosi wartość przedstawionych wyników i świadczy o dobrym warsztacie naukowym Doktorantki. Przygotowanie bowiem badania randomizowanego, szczególnie w tak trudnej populacji, jak pacjenci z AHF wymaga dużego zaangażowania oraz poświęconego czasu,

jak i sporej wyjściowej wiedzy o analizowanym problemie badawczym. Do badania włączono 61 pacjentów z rozpoznaniem AHF z cechami przewodnienia, ustalonym na podstawie obowiązujących wytycznych ESC. Weryfikacji poddano hipotezę o korzystnym kompleksowym wpływie terapii skojarzonej obejmującej diuretyk pętlowy i doustny ACTZ w porównaniu do standardowej terapii diuretykami pętlowymi na eliminację przewodnienia u pacjent w hospitalizowanych z powodu AHF. Oceniano również dynamikę zmian stężenia sodu w moczu oraz stężenia chloru w surowicy pomiędzy grupami w wyznaczonych punktach czasowych, dynamikę stężenia kreatyniny w surowicy oraz stężeń w moczu biomarkerów funkcji kanalikowej nerki (NGAL, Cys C, KIM-1) w danych punktach czasowych pomiędzy grupami, częstość występowania pogorszenia funkcji nerek (definiowanego jako spadek GFR o 25% lub wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o 0,3 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowej) w badanych grupach w trakcie terapii oraz objawy HF (duszność oceniana za pomocą 11-stopniowej skali Likerta, przyrost masy ciała, pojawienie się nowych lub nasilenie obecnych objaw w przedmiotowych NS: obrzęki obwodowe, zastój nad polami płucnymi, wodobrzusze, poszerzenie żył szyjnych) w badanych grupach w wyznaczonych punktach czasowych. Główne różnice dotyczyły wyższej skumulowanej diurezy po 48 godzinach i po 72 godzinach; ujemny bilans płynów, utrata masy ciała po 48 godzinach, waga utrata w trakcie hospitalizacji, natriurezy i stężenia chlorków w surowicy w grupie pacjentów z acetazolamidem. Dodatkowo odnotowano korzystny profil bezpieczeństwa nerkowego z brakiem wzrostu stężenia kreatyniny i biomarkerów nerekowych w moczu.

Na podstawie dokonanej obserwacji można przypuszczać że doustna postać ACTZ wydaje się być atrakcyjnym uzupełnieniem/wzmocnieniem terapii diuretycznej w AHF. Jest też zachęcającym tematem do dalszych badań klinicznych, na większej populacji chorych.

Prezentowana praca oryginalna została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Wnioski z tej pracy są logiczną kontynuacją zagadnień prezentowanych w cyklu.

Trzecią przedstawioną pracą jest również praca oryginalna pt.: "Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis". Jest to badanie retrospektywne, w którym poddano ocenie 189 pacjent w hospitalizowanych z powodu AHF zgodnie z obowiązującymi w wczas wytycznymi ESC, niezależnie od fenotypu AHF. Pacjenci byli oceniani klinicznie pod kątem zmian objaw w podmiotowych i przedmiotowych przewodnienia (obrzęki obwodowe, poszerzenie żył szyjnych, zastój w łożysku płucnym). W trakcie hospitalizacji wykonano badania laboratoryjne w surowicy krwi i w moczu w 3 punktach czasowych (przy przyjęciu, po 48 h, przy wypisie). Na podstawie HC zdefiniowanej jako jednoczesny, jakikolwiek wzrost stężenia HGB i HCT, w porównaniu do wartości wyjściowej, pacjent w podzielono na 3 grupy:

- wczesna grupa HC (spełniająca kryteria HC od przyjęcia do 48h),
- późna grupa HC (spełniająca kryteria HC pomiędzy przyjęciem a wypisem lub pomiędzy 48h a wypisem),
- bez stwierdzonej HC.

W badaniu wykazano, że osiągnięcie wczesnej HC (w pierwszych 48h terapii diuretycznej) w populacji chorych z AHF, jest związane z najniższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego (śmiertelności całkowitej, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) lub rehospitalizacji z powodu AHF

(26%), a także krótszym okresem hospitalizacji (mediana 5 dni), w przeciwieństwie do grupy późnej HC (mediana 7 dni) i bez HC (mediana 8 dni), $p=0.004$. Złożony punkt końcowy najczęściej występował w grupie późnej HC (46%).

WYNIKI

W rozprawie nie ma osobnego rozdziału opisującego wyniki. Niemniej jednak są one zawarte w pracach włączonych do cyklu. Dodatkowo, na stronie 78 i 79 znajduje się opis wyników badania randomizowanego.

DYSKUSJA

Rozprawa nie zawiera osobnego rozdziału pod tytułem dyskusja. Wyniki zostały wyczerpująco przedyskutowane w poszczególnych pracach cyklu. Biorąc pod uwagę charakter prac zasadnym byłoby dodanie rozdziału „Ograniczenia analizy”.

WNIOSKI

Wnioski wynikają z wyników przeprowadzonych prac badawczych, a także odpowiadają na postawione na wstępie cele badania. Niestety nie zostały one jasno wyodrębnione, a jedynie zebrano w punkty pod hasłem „W oparciu o wyniki przeprowadzonych badań wykazano:

- skuteczność doustnej formy ACTZ (w dawce 250 mg) w terapii addycyjnej w uzyskaniu zwiększonej diurezy, natriurezy, utraty masy ciała oraz w przeciwdziałaniu dyschloremii jako potencjalnie nowej strategii terapeutycznej w AHF
- korzystny profil bezpieczeństwa stosowania ACTZ w kontekście ryzyka uszkodzenia nerek (mechanizmu nefroprotekcijnego) poprzez wykorzystanie kompleksowej oceny filtracji kłębuszkowej oraz ocenę marker wczesnego uszkodzenia nerek: NGAL, KIM-1, Cys C
- korzystne prognostyczne znaczenie wystąpienia wczesnej HC (w pierwszych 48h) w trakcie stosowania terapii diuretycznej u chorych z AHF”

Dla większego uwypuklenia wniosków płynących z rozprawy doktorskiej powinny one zostać wyraźnie wyodrębnione.

Wyniki przeprowadzonych badań stanowią nie tylko duże znaczenie badawczo-naukowe, ale także możliwość praktycznego przełożenia wniosków na praktykę kliniczną.

UWAGI I KOMENTARZE

Kolejność prac wchodzących w skład cyklu została w różnych miejscach niniejszego opracowania przedstawiona w innej kolejności. Na stronie 5 kolejność prac jest następująca (zaczynając od prac oryginalnych, jako trzecia wymieniona jest praca przeglądowa): 1. The diuretic, natriuretic and chloride-regaining effects of oral acetazolamide as an add-on therapy for acute heart failure with volume overload. A single center, prospective, randomized study”; 2. “Timing of decongestion and its impact on acute heart failure prognosis”; 3. “Cardiorenal syndrome: Decongestion

in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology". Na kolejnych stronach, zarówno w streszczeniu, opisie celów, jak i prezentacji publikowanych prac, jako pierwsza jest praca przeglądowa. Zaburza to nieco odbiór czytającego, ale nie wpływa na ocenę merytoryczną. Pozwoliłam sobie na ocenę w kolejności od pracy przeglądowej, bo bardziej uwypukla to ciąg logiczny.

W odniesieniu do ewentualnych ograniczeń rozprawy oraz moich uwag pragnę zauważyć, że analizowana rozprawa doktorska nie ma istotnych ani merytorycznych wad. Prace wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach i nie wymagają istotnego komentarza.

Przedstawione powyżej uwagi po części wynikają z ciekawości naukowej recenzenta, a ponadto mają w większości mają charakter techniczny. Nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Anety Joanny Kosiorek pt.: „Ocena skuteczności strategii terapeutycznych stosowanych w eliminacji nadmiaru wody i sodu w ostrej niewydolności serca” spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) i może być skierowana do publicznej obrony.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Anety Joanny Kosiorek jest pracą wartościową pod względem naukowym, dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze związane zarówno z patofizjologią zależności sercowo-nerkowych u pacjentów z AHF, jak rolę, znaczeniem i bezpieczeństwem stosowania różnych form terapii mających na celu osiągnięcie sprecyzowanego, skumulowanego celu (uzyskania skutecznej natriurezy, diurezy, HC w początkowej fazie terapii diuretycznej a także przeciwdziałania hipochloremii), co może przełożyć się (i znacznie ułatwić) praktykę kliniczną.

Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Anety Joanny Kosiorek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, zważywszy na nowatorskie elementy poznawcze zawarte w recenzowanej dysertacji, a także potencjalne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Uwaga końcowa - Anna