

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



**MANAGEMENTUL SEPSISULUI ȘI
ȘOCULUI SEPTIC – O PERMANENTĂ
PROVOCARE ÎN TERAPIE
INTENSIVĂ
REZUMAT**

CANDIDAT:

LILIANA ELENA MIREA

Conferențiar universitar

Universitatea de Medicina și Farmacie „Carol Davila”, București

2024

REZUMAT

Sepsisul – șocul septic este de departe patologia cea mai frecventă, mai complexă și mai gravă a pacientului critic. În ultimii s-au făcut progrese semnificative în înțelegerea acestui sindrom, dar din păcate rezultatele studiilor experimentale nu și-au găsit întotdeauna aplicabilitate în domeniul clinic. Sepsisul este o afecțiune sistemică determinată de răspunsul exagerat al gazdei la infecție, ce duce în final la disfuncție multiplă de organ și deces. Este consecința interacțiunii complexe dintre agentul infecțios (bacterii Gram pozitive sau Gram negative, fungi, virusuri sau paraziți) – "agresorul" și gazdă, unde apare o activare susținută a mecanismelor de apărare reprezentate de răspunsul imun, răspunsul inflamator și coagulare.

Patologia septică a pacientului critic m-a preocupat încă din primii ani de rezidențiat în terapie intensivă, fiind interesată în mod deosebit de conceptul de insuficiență cortico-suprarenaliană relativă a pacientului septic, temă pe care am ales-o pentru studiile doctorale. Am finalizat studiile doctorale în anul 2013, dar am continuat cercetările în domeniul sepsisului cu o bursă postdoctorală, finalizată printr-o teză de dizertație premiată. Am publicat rezultatele obținute în reviste de prestigiu, având vizibilitate internațională, cu numeroase citații, ceea ce a determinat includerea mea în grupul de lucru european "The Utility of Steroids in Septic Shock individual Patient Data Meta-Analysis" (ULYSSES IPDMA). În cadrul acestuia au fost analizate trialurile randomizate legate de utilizarea dozelor substitutive de corticosteroizi în șocul septic, publicate în reviste indexate, la care autorii au fost de acord să pună la dispoziție datele individuale ale pacienților pentru analiză. După aproximativ 3 ani de corespondență și clarificări, se stabilește și se publică în anul 2020 design-ul propus pentru o nouă metanaliză dedicată utilității dozelor substitutive de hidrocortizon și fludrocortizon la pacientul adult cu șoc septic cu analiza făcută în manieră individuală. Obiectivul principal stabilit al metaanalizei a fost impactul utilizării de hidrocortizon, cu sau fără fludrocortizon la pacientul adult cu șoc septic asupra mortalității la 90 de zile, precum și asupra altor factori ce țin de evoluția pacientului. Compararea s-a făcut cu placebo sau cu terapia standard. Obiectivele derivate au fost: comparația diferitelor moduri de administrare a hidrocortizonului, cu sau fără fludrocortizon, respectiv bolus versus perfuzie continuă, întreruperea progresivă a dozelor

versus întreruperea bruscă, comparații între diferite durate ale tratamentului, respectiv durată fixă, de exemplu 7 zile versus administrarea pe toată perioada dependenței de vasopresor, impactul utilizării de hidrocortizon, cu sau fără fludrocortizon la pacientul adult cu șoc septic asupra mortalității la 28 de zile, respectiv 180 de zile, impactul utilizării de hidrocortizon, cu sau fără fludrocortizon la pacientul adult cu șoc septic asupra necesarului de suport vasopresor, nivelului de lactat, scorului SOFA. Rezultatele metanalizei sunt publicate în anul 2023, după alți 3 ani de corespondențe, clarificări și corecturi. Au fost identificate 24 de trialuri eligibile pentru scopul metaanalizei, însă doar de la 17 autori s-au obținut datele primare, individuale, astfel încât analiza s-a făcut pe 7882 de pacienți, contribuția personală fiind de 171 de pacienți. Legat de mortalitatea la 90 de zile – au fost disponibile date doar din 7 trialuri, 5929 de pacienți.

Principala concluzie formulată în urma metaanalizei a fost că tratamentul cu hidrocortizon, în doze substitutive nu influențează semnificativ mortalitatea la 90 de zile, în schimb există risc de reacții adverse, în special de hipernatremie, ceea ce confirmă rezultatele din studiul meu personal.

Teza de abilitare intitulată „**Managementul sepsisului și șocului septic – o permanentă provocare în terapie intensivă**” include realizările științifice, academice și profesionale ale carierei mele post-doctorat, precum și obiectivele, planurile și perspectivele carierei.

Teza este structurată în trei secțiuni. **SECȚIUNEA I** este dedicată realizărilor științifice personale în cercetarea patologiei sepsisului – șocului septic și se bazează pe studiile doctorale și postdoctorale, pe 7 articole din acest domeniu de interes publicate ca autor principal sau coautor în reviste medicale indexate în baza de date Web of Science Core Collection, 9 capitole în diferite cărți și monografii, 6 articole în reviste indexate în diverse baze de date internaționale și 11 studii apărute în rezumat în reviste cotate ISI Thomson Reuters.

SECȚIUNEA II cuprinde pe scurt principalele realizări științifice, academice și profesionale post-doctorat.

Activitatea de cercetare ce a urmat studiilor de doctorat îndeplinește criteriile minime necesare susținerii acestei teze de abilitare prin publicarea a 15 articole ca autor principal în reviste indexate în Web of Science Core Collection cu factor de impact. Alte treizeci și unu de articole publicate au fost publicate in extenso în jurnale medicale indexate în Web of Science Core Collection, în calitate de coautor, 29 de articole in extenso publicate în reviste medicale

indexate BDI, iar 42 de studii au fost publicate ca rezumate în reviste indexate ISI cu factor de impact.

Experiența profesională acumulată și activitatea de cercetare științifică mi-au permis să public un număr de 2 cărți în specialitatea anestezie și terapie intensivă la edituri naționale. Am fost autorul a patruzeci și patru de capitole în alte monografii medicale.

Parcursul meu profesional a început cu absolvirea Facultății de Medicină Generală, UMF Carol Davila în anul 1999, cu media de absolvire 9.75. După un an de stagiatură, am devenit medic rezident ATI prin promovarea concursului național de rezidențiat, la Spitalul Clinic de Urgență București. În anul 2006 am promovat examenul de medic specialist, cu media 9.19, iar în anul 2011 pe cel de medic primar, cu media 9.88. În perioada decembrie 2002- decembrie 2006 am fost asistent de cercetare ATI la Spitalul Clinic de Urgență București, ulterior cercetător, până în anul 2007 când am devenit asistent universitar. Am lucrat fără întrerupere ca medic primar ATI din 2011 până în aprilie 2022, când am devenit director medical al Spitalului Clinic de Urgență București. Din octombrie 2022 sunt șef de secție ATI I, Spitalul Clinic de Urgență București. În timpul mandatului de directorul medical am reușit să creez 2 centre de excelență în clinică- Centru de Excelență în Anestezie Regională și Centru de Excelență în Nutriția Clinică.

Activitatea profesională de medic și apoi de șef de secție a fost dedicată creșterii calității asistenței medicale și îmbunătățirii funcționalității sistemului medical local și național. În această perioadă am urmărit dezvoltarea secției din punct de vedere profesional și academic. În prezent, coordonez activitatea de anestezie în cele 27 de săli de operație ale spitalului, anual fiind administrate peste treizeci și cinci de mii de proceduri anestezice în sălile de operație și laboratoarele de endoscopie digestivă și bronșică, angiografie, CT, RMN. Anual, în secția pe care o coordonez, sunt tratați peste 3000 de pacienți critici care necesită suport artificial de organe și sisteme, secția având 35 de paturi.

Din anul în 2001 am fost implicată în Societatea Română de Nutriție Enterală și Parenterală – ROSPEN, societate ce organizează anual numeroase evenimente științifice dedicate domeniului nutriției clinice- Simpozionul Național de Nutriție Clinică (24 de ediții), Cursuri și module în cadrul Programului Life Long Learning (LLL), cursuri postuniversitare, cu sprijinul UMF Carol Davila, workshopuri de nutriție clinică dedicate medicilor tineri (4 ediții). La început am fost simplu participant și lector, ulterior membru în comitetul de organizare, iar din 2010 sunt secretarul general al acestei Societăți medicale, deja cu tradiție, recunoscută ca

principal vector al diseminării noțiunilor de nutriție clinică în diverse specialități medicale, funcție pe care o dețin și în prezent. Deasemenea sunt implicată în activitatea Asociației Române de Anestezia Regională și Terapie Durerii, fiind membră în Comitetul Director și ulterior vicepreședinte.

Am fost director științific în doua proiecte de instruire – unul dedicat nutriției clinice, altul dedicat utilizării ultrasonografiei în terapie intensivă.

În perioada 2017- 2020 am fost directorul științific al proiectului *Program de formare a personalului medical in domeniul nutriției clinice in scopul reducerii morbidității pacientului oncologic*. Proiectul a fost câștigat prin competiție, beneficiind de fonduri europene în cadrul POCU/91/4/8/ Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical. În cadrul proiectului s-au desfășurat sesiuni de pregătire ale personalului medical (medici de diferite specialități, dar și asistenți medicali) în domeniul nutriției clinice la pacientul oncologic. Grupul țintă a inclus peste 600 de participanți, din toate regiunile țării. În cadrul proiectului s-a publicat monografia *Nutriția Clinică la pacientul oncologic*, editura Prior 2020, fiind unul din coautori.

Anestezia regională asistată ecografic este principala mea pasiune profesională, activitate pe care o practic în manieră zilnică și susținută în cadrul Clinicii ATI pe care o conduc, fiind implicată activ în susținerea de sesiuni educaționale. Am început prin participarea la cursuri, simpozioane și congrese dedicate anesteziei regionale, am fost membru activ al Asociației Române pentru Anestezie Regională (ARAR) încă de la înființare, am fost membră în comitetul director, iar în prezent sunt vicepreședintele ARAR. În această calitate am participat ca lector invitat, membru în comitetul de organizare, membru în comitetul științific la Simpozioanele anuale de Anestezie Regională și Terapie Durerii, ultimele 2 ediții (2023, 2024) fiind ediții internaționale.

În anul 2017 am inițiat proiectul de formare cu titlul "Program de formare a personalului medical pentru implementarea tehnicilor de ecografie in managementul pacientului oncologic din domeniile prioritare de sanatate", Cod proiect 105913 în cadrul competiției POCU/91/4/8/ Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical, proiectul având un buget de 3.500.000 euro, fiind un proiect exclusiv al Spitalului Clinic de Urgență București. Proiectul 105913 s-a desfășurat în perioada 2017- 2021 și a inclus în grupul țintă aproximativ 650 de medici, majoritar ATI, dar și oncologi, ortopezi, medici de medicină de urgență, chirurși generaliști, oftalmologi (pentru care a existat un modul dedicat), din toate regiunile țării.

Instruirea s-a desfășurat sub formă de work- shopuri, cu durată de 3-4 zile, în 2 centre de pregătire, la București și la Cluj, fiind oferite module diferite, astfel încât să se acopere toate ariile de aplicabilitate ale tehnicilor ultrasonografice în ATI. La sfârșitul proiectului am publicat monografia « Aplicațiile diagnostice și terapeutice ale ultrasonografiei la pacientul oncologic- Manual și Ghid de bune practici medicale », editura Prior 2021. Proiectul a fost un real succes- cu indicatori de îndeplinire de 100% și chiar peste și cu un foarte bun raport de sustenabilitate – colectivul de formatori ai proiectului, condus de mine, a susținut ulterior numeroase cursuri de instruire adresate medicilor cu diferite grade de competență, începând cu medicii rezidenți ai clinicii, a căror pregătire zilnică în sala de operație sau în salonul de terapie intensivă este dublată de cel puțin 2 cursuri anuale organizate exclusiv pentru ei.

Primul proiect de cercetare în care am fost implicată a fost în anul 2006, un grant național câștigat în competiția *Programul Cercetare de Excelență* și finanțat de Academia de Științe Medicale, având drept subiect studiul tulburărilor de hemostază la pacientul politraumatizat. Titlul proiectului a fost "Studiul tulburărilor de hemostază în trauma multiplă, cu elaborarea și implementarea unui algoritm de diagnostic și tratament în secțiile de terapie intensivă din România, cu scopul reducerii mortalității și morbidității" și a beneficiat de un buget de 1.500.000 ron. Proiectul s-a întins pe o perioadă de 3 ani și a avut meritul introducerii în România la momentul respectiv a trombelastografiei rotaționale ca metodă de analiză globală a echilibrului fluido- coagulant. Metoda s-a impus ulterior în studiul tulburărilor de hemostază și este utilizată în mod curent în clinica pe care o conduc.

Sunt coordonator național al proiectului "Nutrition Day". Proiectul a fost inițiat în anul 2006, ca un proiect european, sub egida ESPEN, având drept scop analiza comparativă a suportului nutrițional la pacientul spitalizat. Se făcea o evaluare a nutriției pacientului critic și noncritic într-o anumită zi (nutrition day), apoi datele erau exportate. Ulterior proiectul s-a extins la nivel mondial, desfășurându-se atât în secțiile clinice, cât și în centrele de îngrijire. Proiectul continuă, fiind programate 2 zile de evaluare anuală, în februarie, respectiv în noiembrie, România, participând cu mai multe site- uri an de an, încă din 2006, incluzând datele a mii de pacienți.

Sunt coordonator național al proiectului ENCORE: *Effects of Anaesthetics on colorectal cancer outcomes*. Proiectul se află în faza de finalizare a recrutării pacienților și de validare a datelor.

Am participat în calitate de investigator la următoarele proiecte multicentrice, toate finalizate prin publicarea rezultatelor în reviste de prestigiu

- *ETPOS: European Transfusion Practice and Outcome Study*
- *LAS VEGAS: Local Assessment of Ventilatory Management During General Anesthesia for Surgery*
- *OBTAIN: The Occurrence of Bleeding and Thrombosis during Antiplatelet therapy In Non- cardiac surgery*
- *ISOS: International Surgical Outcome Study*
- *DIANA: Determinants of Antimicrobial use and de-escalation in critical care*
- *POSE: Peri-interventional Outcome Study in the Elderly*
- *PROFLUID: Practice of Fluid Therapy in Critically Ill Invasively Ventilated Patients*

Am fost membru în echipa de cercetare în alte 2 proiecte de cercetare naționale și am participat ca investigator în 9 studii clinice multicentrice.

Impactul activității științifice este în prezent cuantificat de Web of Science Core Collection cu un indice Hirsch de 9, fiind luate în considerare 33 de articole cu peste două mii de citări.

Mi-am început activitatea didactică în anul 2007, ca asistent universitar în secția ATI a Spitalului Clinic de Urgență, ulterior ca șef de lucrări din 2015. În anul 2017 am devenit conferențiar universitar, grad didactic pe care îl dețin și în prezent. Sunt șef al Disciplinei ATI II Spitalul Clinic de Urgență București din octombrie 2023. Am fost implicată în susținerea lucrărilor practice și ulterior a cursurilor adresate studenților de la Facultatea de Medicină Generală a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, dar, în perioada anul 2010- 2013, și studenților de la secția Fiziokinetoterapie, din cadrul Facultății de Moașe și Asistență Medicală. În prezent susțin cursul de ATI la Facultatea de Medicină Generală, anul VI și coordonez activitatea de lucrări practice.

În cadrul Disciplinei de Anestezie și Terapie Intensivă II Spitalul Clinic de Urgență București, am desfășurat o activitate intensă de ridicare a nivelului de pregătire academică a studenților și medicilor rezidenți și de creștere a prestigiului secției și implicit a instituției medicale și a universității. Desfășor cursuri și pregătire practică pentru studenții anului VI și pregătire specifică conform planului de studii pentru rezidenții de anestezie și terapie intensivă. Pe lângă activitățile curriculare am urmărit și dezvoltarea altor forme de pregătire extracurriculară atât pentru studenți, cât și pentru medicii rezidenți. Am fost membru în comisiile de examinare pentru obținerea titlului de medic specialist (Comisia Națională) și

medic primar, precum și membru în numeroase comisii de examinare pentru angajare din 2015 până în prezent.

Am participat la dezvoltarea cursului unic al universității pentru specialitatea anestezie și terapie intensivă: „Anestezie – Terapie Intensivă - Curs unic pentru studenți, sub redacția Șerban-Ion Bubenek-Turconi, Daniela Filipescu, Ioana-Marina Grințescu; Editura Universitară Carol Davila București 2018 (ISBN 978-606-011-007-1).

Am participat la definitivarea programei, în momentul în care durata stagiului s-a extins de la 1 săptămână la 2 săptămâni, precum și la definitivarea fișei unice de disciplină.

Am organizat ateliere de lucru adresate studenților, am fost tutore de practică în 2 proiecte de orientare profesională dedicate studenților mediciniști.

În ceea ce privește activitatea postuniversitară, aceasta s-a centrat pe formarea rezidenților în specialitatea Anestezie Terapie Intensivă, fiind îndrumător de rezidențiat, iar din octombrie 2023 sunt coordonator de rezidențiat în Centru București, UMF Carol Davila. În același timp am participat și la pregătirea medicilor rezidenți din alte specialități (medicină de urgență, alergologie, cardiologie, gastroenterologie, pneumologie, chirurgie generală, etc), care au avut prevăzut în curricula de pregătire în rezidențiat stagii ATI.

Am participat la organizarea unor cursuri postuniversitare pentru medici rezidenți, precum și pentru medici specialiști pentru dobândirea abilităților și competențelor specifice. Aceste cursuri, desfășurate în mare parte prin UMF și Colegiul Medicilor, au fost orientate în câteva direcții specifice patologiei și activității clinicii noastre:

- Anestezie și terapie intensivă: tehnici noi și moderne de anestezie generală, relaxante neuromusculare și reversia blocului neuromotor (curs internațional), tehnici de anestezie loco-regionale echo-ghidate, cursuri de ventilație mecanică, cursuri pentru însușirea tehnicilor de epurare renală și hepatică, resuscitare cardio-respiratorie
- Protocoale de diagnostic și terapie intensiva la pacientul politraumatizat: anestezie și terapie intensivă în traumă, monitorizarea hemodinamică invazivă și minim invazivă, abordul vascular asistat echografic, evaluarea modificărilor echilibrului fluido-coagulant
- Donorul aflat în moarte cerebrală: conceptul de moarte cerebrală, protocol de identificare, diagnosticare, menținere a donorului aflat în moarte cerebrală în terapie intensivă și în timpul prelevării, măsuri specifice în funcție de organul prelevat

- Nutriție clinică enterală și parenterală adaptată pacienților critici, patologiei aferente și diferitelor statusuri nutriționale (pacient critic, sindrom de intestin scurt, malabsorbție, insuficiențe de organ, malnutriție, cașexie neoplazică etc)
- Anestezie regională ghidată echografic (curs postuniversitar adresat medicilor specialiști, atelier de lucru adresat medicilor rezidenți)

În calitate de membru al Senatului Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă din anul 2017 până în prezent am fost implicată în proiectele educaționale dezvoltate de societatea națională pentru creșterea continuă a nivelului profesional al specialității.

SECȚIUNEA III sintetizează principalele planuri și perspective pentru evoluția și dezvoltarea viitoare a carierei științifice, academice și profesionale.

Activitatea științifică și academică se va concentra pe patru direcții de dezvoltare în funcție de categoriile implicate și anume doctoranzi, studenți ai Facultății de Medicină Generală, medici rezidenți, și personalul didactic al Disciplinei anestezie și terapie intensivă II din cadrul universității (Spitalul Clinic de Urgență București).

Direcțiile viitoare de acțiune în dezvoltarea profesională urmăresc îmbunătățirea permanentă a activității manageriale ca șef de secție și șef de disciplină, combinat însă cu activitatea zilnică la patul pacientului sau în sala de operație.

Obiective privind activitatea didactică

- Voi urmări dezvoltarea și diversificarea activităților de predare existente în Anestezie și Terapie Intensivă la nivelul disciplinei ATI II SCUB. De asemenea voi îmbunătăți calitatea cursurilor predate, prin revizuirea permanentă, remodelarea și actualizarea informațiilor conținute, prezentarea în manieră dinamică, interactivă, cu suport multimedia și pe manechine de simulare. Scopul va fi atingerea unui nivel al instruirii și educației universitare în acord cu exigențele europene ale formării profesionale atât pentru studenți cât și pentru medicilor rezidenți.
- Accentuarea caracterului practic al activității didactice, cu creșterea numărului de lucrări practice și demonstrații în săli de operații și în reanimare, dar și în laboratorul de simulare al situațiilor critice.

- Editarea în format tipărit și electronic al materialului didactic și științific elaborat la nivelul disciplinei
- Lărgirea deschiderii spre mediul instituțional românesc dar și cel internațional, în vederea stabilirii unor relații profesionale de tip academic de colaborare și implicare bilaterală în activitatea didactică, în scopul de a crește și dezvolta valoarea ofertei educaționale a membrilor disciplinei și de a obține recunoașterea internațională
- Îmbunătățirea sistemului de atragere a studenților, studenților străini, rezidenților în training, și a tinerilor specialiști, prin facilitarea participării la simpozioane internaționale, schimburi de experiență
- Realizarea unui parteneriat real cu studenții și reprezentanții studenților, creșterea ponderii studiului și pregătirii individuale a studenților prin proiecte, referate, demonstrații, cercuri studențești
- Dezvoltarea programelor de specializare și perfecționare post-universitare, în special cele inter-disciplinare; adaptarea cursurilor post-universitare la actualitatea mondială
- Dezvoltarea programelor de practică de vară pentru studenții mediciști, cu accent pe deprinderea unor manevre
- Consilierea studenților mediciști, în colaborare cu psihologul, pentru alegerea viitoarei ramuri profesionale

Cazuistica specifică pentru clinica în care lucrez îmi permite să mă concentrez și să dezvolt și pe plan didactic, dar și de cercetare cinci domenii de interes pentru terapie intensivă: 1. trauma multiplă, 2. donorul aflat în moarte cerebrală, 3. nutriția clinică, 4. pacientul septic, 5. tehnici ecografice aplicate în anestezie și terapie intensivă

Obiective privind activitatea științifică și publicistică

- Publicarea în reviste ISI cu factor de impact semnificativ (Q1) cu creșterea indicelui Hirsch
- Publicarea în reviste în reviste BDI, în colaborare cu medicii aflați la început de carieră
- Organizarea de sesiuni științifice lunare la nivelul disciplinei și comunicări trimestriale în cadrul disciplinei noastre

- Găsirea unor resurse de finanțare pentru susținerea activității publicistice; obiectivul principal este publicarea unei monografii revizuite în domeniul politraumei
- Îndeplinirea condițiilor pentru promovarea la gradul didactic de profesor
- Inițierea de studii doctorale în clinica pe care o conduc, dar și susținerea întru finalizare a celor în curs de desfășurare

Activitatea medicală

Activitatea medicală este o componentă esențială pe care m-am concentrat și mă voi baza întotdeauna în cariera mea, mai ales în poziția actuală de șef de secție, respectiv șef de disciplină ATI. Voi fi întotdeauna în primul rând un clinician, deoarece acumulările teoretice pe care le înmagazinezi trebuie să fie dublate de o experiență practică complexă, dobândită în activitatea zilnică, pentru a putea concepe cursuri complete și a le transmite într-o formă atractivă, inteligibilă și adaptată nivelului auditoriului. Practic anestezia și terapia intensivă cu pasiune, de cele mai multe ori satisfacția profesională fiind legată de lucrul direct cu pacientul. Îmi doresc ca practica mea medicală să se bazeze în continuare pe cunoștințe temeinice, permanent revizuite, deoarece domeniul meu profesional este unul extrem de dinamic. În același timp doresc să contribuie la dezvoltarea profesională a colegilor mei de disciplină sau de secție pentru a crea un colectiv puternic, capabil să susțină procesul educațional și de cercetare.

SUMMARY

Sepsis and septic shock are by far the most common, complex, and severe conditions in critically ill patients. Significant progress has been made in understanding this syndrome in recent years, but unfortunately, experimental study results have not always been applicable in clinical practice. Sepsis is a systemic condition caused by an exaggerated host response to infection, ultimately leading to multiple organ dysfunction and death. It results from the complex interaction between the infectious agent (Gram-positive or Gram-negative bacteria, fungi, viruses, or parasites) and the host, triggering a sustained activation of defense mechanisms, including immune response, inflammation, and coagulation.

My interest in septic pathology in critically ill patients began early in my residency in intensive care, with a particular focus on the concept of relative adrenal insufficiency in septic patients, a topic I chose for my doctoral studies. I completed my doctoral studies in 2013 but continued my research in sepsis with a postdoctoral fellowship, culminating in an award-winning dissertation. The results were published in prestigious journals with international visibility and numerous citations, leading to my inclusion in the European working group "The Utility of Steroids in Septic Shock Individual Patient Data Meta-Analysis" (ULYSSES IPDMA). This group analyzed randomized trials related to the use of replacement doses of corticosteroids in septic shock, published in indexed journals, with authors agreeing to provide individual patient data for analysis.

After approximately three years of correspondence and clarifications, the proposed design for a new meta-analysis dedicated to the utility of replacement doses of hydrocortisone and fludrocortisone in adult patients with septic shock, with individual analysis, was established and published in 2020. The primary objective of the meta-analysis was the impact of using hydrocortisone, with or without fludrocortisone, on 90-day mortality in adult patients with septic shock, as well as other factors related to patient evolution. The comparison was made with placebo or standard therapy. Derived objectives included comparing different methods of administering hydrocortisone, with or without fludrocortisone, i.e., bolus versus continuous infusion, gradual dose reduction versus abrupt discontinuation, comparisons between different treatment durations, i.e., fixed duration such as 7 days versus administration throughout vasopressor dependence, the impact of using hydrocortisone, with or without fludrocortisone, on 28-day and 180-day mortality, vasopressor support requirements, lactate levels, and SOFA scores.

The meta-analysis results were published in 2023 after another three years of correspondence, clarifications, and revisions. Twenty-four eligible trials were identified for the meta-analysis, but primary, individual data were obtained from only 17 authors, resulting in an analysis of 7,882 patients, with a personal contribution of 171 patients. Regarding 90-day mortality, data were available from only seven trials, comprising 5,929 patients. The main conclusion drawn from the meta-analysis was that treatment with hydrocortisone at replacement doses does not significantly influence 90-day mortality. However, there is a risk of adverse reactions, particularly hypernatremia, which confirms the results of my personal study.

The habilitation thesis titled "Management of Sepsis and Septic Shock – A Continuous Challenge in Intensive Care" includes the scientific, academic, and professional achievements of my post-doctoral career, as well as my career objectives, plans, and perspectives.

The thesis is structured into three sections. **SECTION I** is dedicated to my personal scientific achievements in sepsis and septic shock research, based on doctoral and postdoctoral studies, including 7 articles in this field published as the principal author or co-author in medical journals indexed in the Web of Science Core Collection database, 9 chapters in various books and monographs, 6 articles in journals indexed in various international databases, and 11 studies published as abstracts in ISI Thomson Reuters indexed journals.

SECTION II briefly outlines the main scientific, academic, and professional post-doctoral achievements. The research activity following my doctoral studies meets the minimum criteria necessary for this habilitation thesis through the publication of 15 articles as the principal author in impact factor journals indexed in the Web of Science Core Collection. Thirty-one other articles were published in extenso in medical journals indexed in the Web of Science Core Collection, as a co-author, 29 articles in extenso published in BDI indexed medical journals, and 42 studies were published as abstracts in ISI indexed journals with an impact factor.

My accumulated professional experience and scientific research activities have enabled me to publish 2 books in the specialty of anesthesia and intensive care at national publishing houses. I have authored forty-four chapters in other medical monographs.

My professional journey began with graduating from the Faculty of General Medicine, UMF Carol Davila in 1999, with a graduation average of 9.75. After a year of internship, I became an anesthesiology and intensive care resident by passing the national residency exam at the Bucharest Emergency Clinical Hospital. In 2006, I passed the specialist exam with an average of 9.19, and in 2011, the primary physician exam with an average of 9.88. From December 2002 to December 2006, I was an Anesthesia and Intensive care research assistant at the Bucharest Emergency Clinical Hospital, later becoming a researcher until 2007 when I became a university assistant. I have worked continuously as a primary ATI physician from 2011 until April 2022, when I became the medical director of the Bucharest Emergency Clinical Hospital. Since October 2022, I have been the head of Anesthesia and Intensive Care I Department at the Bucharest Emergency Clinical Hospital. During my tenure as medical director, I managed to create 2 centers of excellence within the clinic - the Center of Excellence in Regional Anesthesia and the Center of Excellence in Clinical Nutrition.

My professional activity as a physician and later as Head of Department has been dedicated to improving the quality of medical care and enhancing the functionality of the local and national healthcare system. During this time, I have focused on the professional and academic development of the department. Currently, I coordinate anesthesia activities in the hospital's 27 operating rooms, where over thirty-five thousand anesthetic procedures are administered annually in the operating rooms, endoscopy labs, angiography, CT, and MRI labs. Each year, over 3000 critically ill patients requiring artificial organ support are treated in the department I manage, which has 35 beds.

Since 2001, I have been involved with the Romanian Society of Enteral and Parenteral Nutrition (ROSPEN), a society that annually organizes numerous scientific events dedicated to clinical nutrition, such as the National Symposium of Clinical Nutrition (24 editions), Courses and modules within the Life Long Learning (LLL) Program, postgraduate courses with the support of UMF Carol Davila, and clinical nutrition workshops for young doctors (4 editions). Initially, I participated and lectured, later joined the organizing committee, and since 2010, I have been the general secretary of this well-established medical society, recognized as the main vector for disseminating clinical nutrition knowledge across various medical specialties, a position I still hold. Additionally, I am involved in the activities of the Romanian Association of Regional Anesthesia and Pain Therapy, serving as a board member and later as vice president.

I served as the scientific director for two training projects—one dedicated to clinical nutrition and another to the use of ultrasonography in intensive care. From 2017 to 2020, I was the scientific director of the project "Training Program for Medical Personnel in Clinical Nutrition to Reduce Morbidity in Oncology Patients." The project was won through competition and benefited from European funds within POCU/91/4/8/ Improving the Competence Level of Professionals in the Medical Sector. The project involved training sessions for medical staff (physicians of various specialties and nurses) in clinical nutrition for oncology patients. The target group included over 600 participants from all regions of the country. As part of the project, the monograph "Clinical Nutrition in Oncology Patients," published by Prior in 2020, was one of my co-authored works.

Regional anesthesia assisted by ultrasound is my primary professional passion, an activity I practice daily and consistently within the ATI Clinic I lead, actively participating in educational sessions. I began by attending courses, symposia, and congresses dedicated to regional anesthesia and have been an active member of the Romanian Association for Regional Anesthesia (ARAR) since its foundation, serving as a board member and currently as the vice president. In this capacity, I have participated as an invited lecturer, organizing committee member, and scientific committee member at the annual Regional Anesthesia and Pain Therapy Symposia, with the last two editions (2023, 2024) being international editions.

In 2017, I initiated the training project titled "Training Program for Medical Personnel for the Implementation of Ultrasound Techniques in the Management of Oncology Patients in Priority Health Areas," Project Code 105913, within the POCU/91/4/8 competition, Improving the Competence Level of Professionals in the Medical Sector. The project had a budget of 3,500,000 euros and was an exclusive project of the Bucharest Emergency Clinical Hospital. Project 105913 was conducted between 2017-2021 and included approximately 650 doctors in the target group, primarily anesthesiologists, as well as oncologists, orthopedists, emergency medicine doctors, general surgeons, and ophthalmologists (for whom a dedicated module existed) from all regions of the country. The training was conducted in the form of workshops, lasting 3-4 days, in 2 training centers in Bucharest and Cluj, offering different modules to cover all areas of applicability of ultrasound techniques in intensive care. At the end of the project, we published the monograph "Diagnostic and Therapeutic Applications of Ultrasound in Oncology Patients - Manual and Guide to Best Medical Practices," published by Prior in 2021. The project was a real success, with 100% and even exceeding the performance indicators, and

a very good sustainability report—the project training team, led by me, subsequently conducted numerous training courses for doctors with different levels of competence, starting with the residents of the clinic, whose daily training in the operating room or intensive care unit is complemented by at least 2 annual courses organized exclusively for them.

My involvement in research began in 2006 with a national grant won in the Excellence Research Program competition and funded by the Academy of Medical Sciences. The project focused on studying hemostatic disorders in polytrauma patients. Titled "Study of Hemostatic Disorders in Multiple Trauma, with the Development and Implementation of a Diagnostic and Treatment Algorithm in Intensive Care Units in Romania to Reduce Mortality and Morbidity," the project had a budget of 1,500,000 RON and spanned three years. One significant achievement of this project was introducing rotational thromboelastography in Romania as a method for comprehensive analysis of the fluid-coagulant balance. This method has since become established in the study of hemostatic disorders and is routinely used in the clinic I lead.

I am the national coordinator of the “Nutrition Day” project, initiated in 2006 as a European project under the aegis of ESPEN. Its goal is the comparative analysis of nutritional support for hospitalized patients, assessing the nutrition of critical and non-critical patients on a specific day (nutrition day), with data exported for analysis. The project has since expanded globally, being conducted in both clinical departments and care centers. It continues to this day, with biannual evaluation days in February and November, and Romania has been participating annually since 2006, including data from thousands of patients.

I am also the national coordinator for the ENCORE project: Effects of Anesthetics on Colorectal Cancer Outcomes, which is in the final phase of patient recruitment and data validation.

I have participated as an investigator in several multicenter projects, with results published in prestigious journals, including:

- ETPOS: European Transfusion Practice and Outcome Study
- LAS VEGAS: Local Assessment of Ventilatory Management During General Anesthesia for Surgery

- OBTAIN: The Occurrence of Bleeding and Thrombosis during Antiplatelet Therapy in Non-Cardiac Surgery
- ISOS: International Surgical Outcome Study
- DIANA: Determinants of Antimicrobial Use and De-escalation in Critical Care
- POSE: Peri-interventional Outcome Study in the Elderly
- PRoFLUID: Practice of Fluid Therapy in Critically Ill Invasively Ventilated Patients

I was a member of the research team in two other national research projects and participated as an investigator in nine multicenter clinical studies.

The impact of my scientific activity is currently quantified by the Web of Science Core Collection, with a Hirsch index of 9, considering 33 articles with over two thousand citations.

I began my teaching career in 2007 as a university assistant in the ATI department of the Emergency Clinical Hospital. I later became a lecturer in 2015, and in 2017 I was promoted to associate professor, a title I currently hold. Since October 2023, I have been the head of the ATI II Department at the Emergency Clinical Hospital in Bucharest.

I have been involved in practical work and later in lecturing students from the General Medicine Faculty at the Carol Davila University of Medicine and Pharmacy in Bucharest. Between 2010 and 2013, I also taught physiotherapy students from the Faculty of Midwifery and Nursing. Currently, I teach the ATI course for sixth-year medical students and coordinate practical activities.

Within the Department of Anesthesia and Intensive Care II at the Emergency Clinical Hospital Bucharest, I have engaged in intensive activities to raise the academic training level of students and resident doctors and to enhance the prestige of the department, the medical institution, and the university. I conduct courses and practical training for sixth-year students and specific training according to the study plan for anesthesia and intensive care residents. Besides curricular activities, I have also focused on developing other forms of extracurricular training for both students and resident doctors. I have been a member of examination committees for obtaining the title of specialist doctor (National Committee) and primary doctor, as well as a member of numerous hiring examination committees from 2015 to the present.

I participated in the development of the university's unique course for the specialty of anesthesia and intensive care: "Anesthesia – Intensive Care - Unique Course for Students," edited by Șerban-Ion Bubenek-Turconi, Daniela Filipescu, Ioana-Marina Grințescu; Carol Davila University Publishing House, Bucharest, 2018 (ISBN 978-606-011-007-1).

I contributed to finalizing the curriculum when the internship duration was extended from one week to two weeks, as well as to finalizing the unique discipline sheet. I organized workshops for students and served as a practice tutor in two career orientation projects dedicated to medical students.

Regarding postgraduate activities, they have focused on training residents in the specialty of Anesthesia and Intensive Care, being a residency mentor, and since October 2023, I have been the residency coordinator at the Bucharest Center, UMF Carol Davila. At the same time, I have also participated in training resident doctors from other specialties (emergency medicine, allergology, cardiology, gastroenterology, pneumology, general surgery, etc.) that have ATI internships included in their residency training curriculum.

I have been involved in organizing postgraduate courses for resident doctors and specialist doctors to acquire specific skills and competencies. These courses, conducted mainly through UMF and the College of Physicians, have focused on several specific directions related to our clinic's pathology and activities:

- Anesthesia and Intensive Care: new and modern techniques of general anesthesia, neuromuscular relaxants, and reversal of neuromotor block (international course), echo-guided loco-regional anesthesia techniques, mechanical ventilation courses, courses on renal and hepatic purification techniques, cardio-respiratory resuscitation.
- Diagnostic and intensive therapy protocols for polytraumatized patients: anesthesia and intensive care in trauma, invasive and minimally invasive hemodynamic monitoring, echo-assisted vascular access, evaluation of fluid-coagulant balance alterations.
- Brain-dead donor: concept of brain death, protocol for identification, diagnosis, maintenance of brain-dead donor in intensive care and during retrieval, specific measures depending on the organ retrieved.
- Clinical nutrition enteral and parenteral adapted to critically ill patients, related pathology, and various nutritional statuses (critical patient, short bowel syndrome, malabsorption, organ failures, malnutrition, cancer cachexia, etc.).

- Echo-guided regional anesthesia (postgraduate course for specialist doctors, workshop for resident doctors).

As a member of the Senate of the Romanian Society of Anesthesia and Intensive Care since 2017, I have been involved in the educational projects developed by the national society to continually raise the professional level of the specialty.

SECTION III summarizes the main plans and perspectives for the future evolution and development of my scientific, academic, and professional career.

Scientific and academic activities will focus on four development directions based on the categories involved, namely doctoral students, students of the Faculty of General Medicine, resident doctors, and the teaching staff of the Anesthesia and Intensive Care II Department at the university (Emergency Clinical Hospital Bucharest).

Future professional development directions aim at the continuous improvement of managerial activities as head of department and head of discipline, combined with daily activity at the patient's bedside or in the operating room.

Objectives regarding didactic activity:

- I will aim to develop and diversify the existing teaching activities in Anesthesia and Intensive Care at the ATI II SCUB department. Additionally, I will improve the quality of the courses taught through continuous review, remodeling, and updating of the information contained, presenting it dynamically, interactively, with multimedia support, and using simulation mannequins. The goal will be to achieve a level of university training and education that meets European professional training standards for both students and resident doctors.
- Emphasizing the practical nature of teaching activities by increasing the number of practical works and demonstrations in operating rooms and in the intensive care unit, as well as in the simulation laboratory for critical situations.
- Publishing the didactic and scientific material developed at the department level in printed and electronic formats.
- Expanding the reach to both Romanian and international institutional environments to establish professional academic collaboration relationships and bilateral involvement

in teaching activities, with the aim of enhancing and developing the educational offer of department members and achieving international recognition.

- Improving the system for attracting students, international students, residents in training, and young specialists by facilitating participation in international symposia and exchange programs.
- Establishing a real partnership with students and student representatives, increasing the proportion of individual study and preparation through projects, papers, demonstrations, and student circles.
- Developing specialization and post-graduate improvement programs, especially interdisciplinary ones; adapting post-graduate courses to global trends.
- Developing summer internship programs for medical students, with a focus on learning maneuvers.
- Counseling medical students, in collaboration with a psychologist, for choosing their future professional branch.

The specific cases in the clinic where I work allow me to focus and develop both didactically and research-wise in five areas of interest for intensive care: 1. multiple trauma, 2. brain-dead donors, 3. clinical nutrition, 4. septic patients, 5. ultrasound techniques applied in anesthesia and intensive care.

Objectives regarding scientific and publishing activity:

- Publishing in ISI journals with significant impact factor (Q1) to increase the Hirsch index.
- Publishing in BDI journals, in collaboration with early-career doctors.
- Organizing monthly scientific sessions at the department level and quarterly presentations within our department.
- Finding funding resources to support publishing activities; the main objective is the publication of a revised monograph on polytrauma.
- Meeting the conditions for promotion to the academic rank of professor.
- Initiating doctoral studies in the clinic I lead, as well as supporting the completion of ongoing ones.

Medical activity is an essential component on which I have always focused and will continue to rely on in my career, especially in my current position as head of department and head of

the ATI discipline. I will always be a clinician first and foremost, because the theoretical knowledge you accumulate must be complemented by complex practical experience gained in daily activity to be able to design complete courses and deliver them in an attractive, understandable form, adapted to the audience's level. I practice anesthesia and intensive care with passion, often finding professional satisfaction in direct patient care. I want my medical practice to continue to be based on solid, constantly reviewed knowledge, as my professional field is extremely dynamic. At the same time, I wish to contribute to the professional development of my colleagues in the department or section to create a strong team capable of supporting the educational and research process.