

AUTOREFERAT

1) Imię i nazwisko:

WIESŁAWA DUSZYŃSKA

2) Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:

1990 - dyplom ukończenia Wydziału Lekarskiego, Akademii Medycznej we Wrocławiu.

1994 - I stopień specjalizacji w zakresie anestezjologii i intensywnej terapii (kierownik specjalizacji dr n.med. Michał Płoneczka)

1998 - tytuł doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. Dysertacja pt.: "Analiza zmian flory bakteryjnej w Oddziale Intensywnej Terapii" (promotor: prof.dr habil.n.med Andrzej Kübler)

1998 - II stopień specjalizacji w zakresie anestezjologii i intensywnej terapii (kierownik specjalizacji prof.dr habil.n.med Andrzej Kübler)

3) Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu (w tym w jednostkach naukowych):

1.10.1990-19.01.1991 Zespół Opieki Zdrowotnej, Szpital Miejski w Trzebnicy - stażysta podyplomowy

1.03-31.05.1991 - Publiczny Szpital Kliniczny nr 5 we Wrocławiu – stażysta podyplomowy

1.06.1991-15.10.1991 - Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu - stażysta podyplomowy

16.10.1991-28.10.1998 - Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu-asystent

29.10.1998-29.02.2008 - Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii – starszy asystent

Od 1.03.2008 - Akademicki następnie Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu-starszy asystent

Od 1.03.2008r – Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu – adiunkt

4) Praca dydaktyczna i w zakresie popularyzacji nauki:

1. Prowadzenie seminariów i ćwiczeń z intensywnej terapii dla studentów IV i VI roku Wydziału Lekarskiego oraz ćwiczeń dla studentów V roku Wydziału Stomatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
2. Udział w komisjach egzaminacyjnych oraz współudział w układaniu pytań egzaminacyjnych do egzaminu z Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla studentów IV i VI roku Wydziału Lekarskiego
3. Opieka naukowa nad lekarzami odbywającymi staże podyplomowe, staże specjalizacyjne z dziedziny anestezjologii i intensywnej terapii
4. Prowadzenie zajęć dla studentów w ramach działalności Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii (jestem założycielem i opiekunem koła od 2012 roku)
5. Opieka naukowa (od 2014 roku) nad studentką aktualnie VI roku Wydziału Lekarskiego U.M. we Wrocławiu w ramach Indywidualnego Toka Studiów
6. Wykłady na kursach doskonalenia zawodowego dla lekarzy w trakcie specjalizacji z Anestezjologii i Intensywnej Terapii.
7. Wykłady na kursach doskonalenia zawodowego dla farmaceutów w trakcie specjalizacji z Farmakologii klinicznej.
8. Wykłady szkoleniowe na Posiedzeniach oddziału Dolnośląskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii we Wrocławiu a także posiedzeniach naukowych innych oddziałów Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgicznego, Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej (szczegółowo wymienione w załączniku nr 4)
9. Wykłady, prezentacje, prowadzenie sesji na Konferencjach, Zjazdach krajowych i międzynarodowych (szczegółowo wymienione w załączniku nr 4). Tematyka moich wykładów/wystąpień (łącznie 55) dotyczyła zastosowania antybiotykoterapii w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym, problematyki wielooporności szczepów bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich w aspekcie mikrobiologicznym i klinicznym, diagnostyki i leczenia ciężkich zakażeń grzybiczych, antybiotykoterapii monitorowanej (TDM) i modyfikowanej na podstawie stężeń leku w surowicy, bezpieczeństwa farmakoterapii oraz diagnostyki i monitorowania zakażeń w oddziałach intensywnej terapii. Chciałabym podkreślić, iż praca dydaktyczna

dostarcza mi dużo satysfakcji. Wielu studentów aktywnie uczestniczy w prowadzonych przeze mnie zajęciach w ramach Studenckiego Koła Naukowego, jak też bierze udział w badaniach naukowych których efektem są plakaty, referaty na Konferencjach studenckich i lekarskich a także publikacje naukowe.

10. Aktywny udział w międzynarodowych konferencjach udokumentowany abstraktami w materiałach zjazdowych lub suplementach czasopism (łącznie 18)
11. Aktywny udział w konferencjach krajowych udokumentowany abstraktami lub pełno tekstowymi referatami zjazdowymi w materiałach zjazdowych i suplementach czasopism (łącznie 20)
12. Uczestnictwo w 7 programach/projektach krajowych i międzynarodowych dotyczących m.in. wspierania światowych badań nad ciężką sepsą, rejestracji przypadków ciężkiej sepsy w polskich OIT i monitorowania zakażeń w europejskim systemie HELICS-OIT oraz według międzynarodowego projektu INICC.
13. Udział w 2 zespołach eksperckich dotyczących diagnostyki i leczenia zapalenia płuc oraz wytycznych diagnostyki mikrobiologicznej w ciężkiej sepsie. (szczegóły dot.1-13. w załączniku nr 4)

5) Działalność organizacyjna:

- 1) Udział w Komitecie Organizacyjnym corocznych międzynarodowych konferencji naukowo-szkoleniowych „Postępy w Anestezjologii i Intensywnej Terapii ” (od 1997 r. do chwili obecnej) oraz sympozjów „Sepsa w Zamku Książ” (od 2010r. do chwili obecnej) organizowanych przez Klinikę Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- 2) Udział w Komitecie Organizacyjnym i Naukowym 1 Polskiego Kongresu „Pokonać sepsę” (Wrocław, 24-26.09.2015r.).
- 3) Reaktywacja i pełnienie funkcji opiekuna Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz współpraca ze Studenckim Kołem Naukowym przy Zakładzie Farmakologii Klinicznej.
- 4) Organizacja i kierowanie Zespołem ds. monitorowania i zapobiegania zakażeniom szpitalnym w OIT.
- 5) Aktywna współpraca ze szpitalnym Zespołem Kontroli Zakażeń oraz międzynarodową organizacją INICC (International Nosocomial Infection Control Consortium) w zakresie monitorowania, sprawozdawczości i wdrażania procedur zapobiegania zakażeniom szpitalnym.

- 6) Współpraca z Katedrą Biochemii, Farmakologii i Toksykologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu w zakresie oznaczania w surowicy stężeń antybiotyku betalaktamowego.
- 7) Aktywna współpraca z Zakładem Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Szpitalem Uniwersyteckim w Brukseli (Hospital Erasme, Universite Libre de Bruxelles) w zakresie wdrażania procedury antybiotykoterapii monitorowanej u pacjentów septycznych.

6) Działalność naukowa:

Moja działalność naukowa widziana przez pryzmat tematyki prowadzonych badań i dokumentujących je publikacji i wybranych streszczeń zjazdowych obejmuje kilka kierunków badawczych: (numery publikacji/streszczeń podano według załącznika nr 4 - „Wykaz opublikowanych prac i wygłoszonych referatów...”)

- 1) antybiotykoterapia ciężkich zakażeń (I1; I2; I3; I4; I5; I6; I7; IIB6; IIB14; IIB15; IIB19; IIB20; IIB21; IIB23; IIB24; IIB25; IIB26; IIIB12; IIIB13)
- 2) diagnostyka i leczenie sepsy (I1; I2; I3; I4; I5; I7; IIB1; IIB3; IIB11; IIB16; IIB20; IIB21; IIB23; IIB24; IIB25; IIB26; IIC1; IIIB4; IIB12; IIIB13)
- 3) mikrobiologia kliniczna (I1; I2; I3; I4; I5; I6; I7; IIB1; IIB2; IIB3; IIB5; IIB6; IIB9; IIB10; IIB14; IIB15; IIB16; IIB20; IIB21; IIB23; IIB24; IIB25; IIB26; IIC1; IIIB1; IIIB2; IIIB)
- 4) farmakologia kliniczna antybiotykoterapii (I1; I2; I3; I4; I5; I7; IIB14; IIB21; IIIB9; IIIB10, IIIB11; IIIB17)
- 5) epidemiologia zakażeń szpitalnych (IIA1; IIA2; IIA3; IIA4; IIB2; IIB5; IIB8; IIB9; IIB10; IIB13; IIIB6; IIIB14; IIIB15; IIIB16; IIIB18)
- 6) epidemiologia sepsy (IIB1; IIB3; IIB8; IIB9; IIB11; IIIB3, IIIB5; IIIB5; IIIB7, IIIB8)
- 7) zaburzenia hematologiczne/układu krzepnięcia (II5; IIB12; IIB17; IIB18; IIB22)

A. Publikacje autor/współautor: stan na dzień 19.01.2016 roku.

Mój łączny dorobek naukowy w ujęciu bibliometrycznym przekłada się na **326,0** punktów KBN/MNiSW, wartość wskaźnika **IF = 16,288**. Łączny IF z pracami kontrybutorskimi oraz pracami w suplementach czasopism wynosi **24,517**. Liczba cytowań wg bazy Web of Science (bez autocytowań) = **51**, Index Hirscha wg bazy Web of Science = **5**.

Jestem współautorem 36 publikacji (bez wliczenia 2-ch oryginalnych prac kontrybutorskich i 1-ej pracy w suplemencie czasopisma i 2-ch pełnotekstowych referatów w materiałach zjazdowych) w tym pierwszym autorem 23 (64%), drugim 1 (3 %), ostatnim autorem 5 (14%). Prace oryginalne (18) stanowią 50 % mojego dorobku naukowego, prace poglądowe (8) 22 % oraz prace kazuistyczne (10) 28 %. Wśród ogólnej liczby publikacji z moim współautorstwem 15 jest anglojęzycznych. Prace z moim samodzielnym, pierwszym lub drugim autorstwem/współautorstwem przekładają się na **236** punktów KBN/MNiSW oraz **14,082 IF** stanowiąc tym samym odpowiednio **72%/86%** całego dorobku naukowego (KBN/MNiSW/IF).

Przed doktoratem byłam współautorem 5 publikacji, po doktoracie opublikowałam kolejne 31 publikacji pełno tekstowych i rozdział w podręczniku.

Mój dorobek naukowy oceniany wartością wskaźnika IF przed doktoratem wynosił 0.35.

Jestem współautorem 35 streszczeń zjazdowych w suplementach czasopism lub materiałach zjazdowych (15 anglojęzycznych i 20 polskich), z czego te ze zjazdów międzynarodowych i krajowych stanowią odpowiednio 63% i 37% (szczegółowe dane w załącznikach nr 7-9)

	IF	KBN/MNiSW
Prace oryginalne	16,288	155
Prace oryginalne kontrybutorskie	7,876	
Prace kazuistyczne	0,353	50
Prace poglądowe	0	48
Razem	24,517	326

B. Nagrody i wyróżnienia

Jedno z zagadnień mojej dysertacji doktorskiej zatytułowane „*Analysis of bacterial translocations in ICU patients. Is the stomach a source for colonization of the upper respiratory tract in ICU patients?*” w którym wykazałam ważną rolę dolnego odcinka przewodu pokarmowego i gardła w patofizjologii zapalenia płuc u 500 pacjentów poddawanych terapii respiratorem, uzyskało w 1998 roku **pierwszą nagrodę** w sesji plakatowej podczas Międzynarodowej Konferencji Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i

Intensywnej Terapii we Wrocławiu (przewodniczący komisji: prof.L.Tijs redaktor naczelny Crit.Care.Med.)

Udokumentowanym wyróżnieniem było docenienie wartości mojej pracy badawczej dotyczącej zastosowania Amikacyny w terapii monitorowanej i modyfikowanej na podstawie stężenia w surowicy (**Duszyńska W** et.al. *Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients*. Crit.Care 2013, 17; R165) i jej cytowanie w opracowaniu dotyczącym najważniejszych prac z dziedziny leczenia ciężkich zakażeń układu oddechowego opublikowanych w Critical Care w 2013 r. (Nair GB, Niederman MS. *Years in review 2013: Critical Care-respiratory infections*. Crit. Care 2014,18:572) oraz w opracowaniu zbierającym wyróżnione, opublikowane w 2013 roku prace z dziedziny farmakoterapii w Intensywnej Terapii (Rech MA et al. *Major publications in the critical care pharmacotherapy literature: January-December 2013*. American Journal of Health-System Pharmacy 2015; 72 (3): 224-36). Ponadto, jedna z moich prac poglądowych (**Duszyńska W**. *Strategies for antibiotic therapy in severe sepsis*. Anesthesiol.Intens.Ther.2012; 44 (2): 96-103) została zacytowana w przeglądzie literatury i uzgodnieniach dotyczących antybiotykoterapii w sepsie u pacjentów z nowotworami w obrębie głowy i szyi leczonych chemio i radioterapią (Mirable A et al. *Sepsis in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation. Literature review and consensus*. Critical Reviews in Oncology Hematology 2015; 95 (2): 191-213)

W ramach mojej aktywności naukowo-dydaktycznej poświęconej Studenckiemu Kołu Naukowemu przy Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii w 2014 roku moi podopieczni uzyskali **pierwszą nagrodę** w interdyscyplinarnej sesji plakatowej podczas IV Międzynarodowej Studenckiej Konferencji Młodych Naukowców we Wrocławiu za prezentację pt. *"Two years of the device-associated infection surveillance study in an intensive care unit. International Nosocomial Infection Control Consortium's findings."* za prace powstałą pod moim nadzorem naukowym. **Pierwsza nagrodę** w sesji farmakologicznej podczas X Warszawskiego Medycznego Kongresu dla Młodych Naukowców w 2014 roku uzyskała także studentka ze Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej za pracę zatytułowaną *„Therapeutic monitoring of vancomycin in patients with sepsis - analysis of PK and PD parameters”* pod moim współkierownictwem. Podczas V Międzynarodowej Studenckiej Konferencji Młodych Naukowców we Wrocławiu w 2015 roku kierowane przeze mnie Studenckie Koło Naukowe uzyskało **dwie drugie nagrody** za prezentowane prace pt.: *„Ventilator - associated pneumonia monitoring in an*

Intensive Care Unit of a University Hospital in Wrocław according to INICC project: a 3 years observational study” oraz „Catheter-associated urinary tract infections monitoring according to International Nosocomial Infection Control Consortium’s project in one ICU: 3 years observation study”.

Do chwili obecnej osobiście nie ubiegałam się o nagrody za działalność naukową, pomimo iż na poziomie Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu takie kryteria spełniałam.

C. Działalność recenzencka i członkostwo w radach naukowych czasopism oraz organizacjach i towarzystwach naukowych.

W zakresie pozostałej aktywności naukowej prowadzę szeroka działalność recenzencką, m.in. w czasopismach:

1. „Anestezjologia i Intensywna Terapia”, Polska
2. „Sepsis”, Polska
3. „BMC Pulmonary Medicine”, Wielka Brytania
4. “European Infectious Disease”, Wielka Brytania
5. “Journal of Infection and Public Health”, Arabia Saudyjska
6. “Journal of Infectious Diseases and Therapy”, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
7. “The International Journal of Clinical Practice”, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
8. “Journal of Antimicrobial Chemotherapy”, Wielka Brytania

Jestem ponadto członkiem rady redakcyjnej/naukowej „Clinical Microbiology” (Stany Zjednoczone Ameryki Północnej) oraz członkiem licznych polskich i zagranicznych towarzystw naukowych i organizacji lekarskich takich jak:

1. Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii
2. Polskie Towarzystwo Zakażeń Szpitalnych
3. Polskie Towarzystwo Farmakologii Klinicznej i Terapii
4. European Society of Intensive Care Medicine, Brussels, Belgia
5. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Argentyna
6. International Society for Ant-Infective Pharmacology (ISAP), Holandia
7. International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology (IATDMCT), Canada
(szczegółowe informacje w załączniku nr 4)

7) Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe wynikające z art.16 ust.2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (dz.U.nr 65, poz.595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego,

„Wykorzystanie zasad modyfikowania farmakokinetyczno/farmakodynamicznego (PK/PD) dla poprawy skuteczności antybiotykoterapii w sepsie”

b) (autor/autorzy, tytuł /tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

Prace oryginalne:

1. **Duszyńska W**, Taccone FS, Świtłała M, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Kübler A. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in ventilator –associated pneumonia: a pilot study on efficacy and costs. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2012,39:153-158. (wkład własny 92%)
2. **Duszyńska W**, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela –Hojeńska A, Kübler A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit.Care* 2013,17; R165. (<http://ccforum.com/content/17/4/R165>) (wkład własny 92%)
3. **Duszyńska W**, Taccone FS, Hurkacz M, Wiela –Hojeńska A, Kübler Continuous vs. intermittent vancomycin therapy for Gram positive infections not caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Minerva Anesthesiologica*, 2015 Jul 16 [EPUB ahead of print] (wkład własny 94%)
4. **Duszyńska W**, Hurkacz M, Kowalska –Krochmal B, Kübler. Ocena proponowanych dawek aminoglikozydów u pacjentów z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym-raport wstępny. *Sepsis* 2011; 4 (3): 271-279. (wkład własny 91%)
5. **Duszyńska W**, Hurkacz M, Głowacka K, Wieczorek M. Ocena parametrów farmakokinetyczno-farmakodynamicznych wankomycyny w leczeniu zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi u pacjentów z sepsą. *Forum zakażeń* 2015; 6 (5): 283-289. (wkład własny 90%)

Prace poglądowe:

6. **Duszyńska W**. Strategies for antibiotic therapy in severe sepsis. *Anesthesiol.Intens.Ther.*2012; 44 (2): 96-103 (Toż w wersji pol.: Ogólne zasady antybiotykoterapii w ciężkiej sepsie. *Anestezjol. Intens. Ter.* 2012; 44 (2): 108-115). (wkład własny 100%)

7. **Duszyńska W.** Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of antibiotic therapy in severe sepsis. *Anesthesiol.Intens.Ther.*2012; 44 (3): 158-164 (Toż w wersji pol.: Modyfikowanie farmakokinetyczno –farmakodynamiczne antybiotykoterapii w ciężkiej sepsie. *Anestezjol. Intens. Ter.* 2012; 44 (3): 178-185. (wkład własny 100%)

c) omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Na osiągnięcie naukowe dotyczące zagadnienia „Wykorzystanie zasad modyfikowania farmakokinetyczno/farmakodynamicznego (PK/PD) dla poprawy skuteczności antybiotykoterapii w sepsie ” składa się cykl pięciu prac oryginalnych z tego trzech w czasopismach zagranicznych oraz dwóch prac poglądowych (mających także wersję angielską). Łączny Impact Factor cyklu prac wynosi **11,584**, liczba punktów KBN/MNiSW **129,0**. Publikacje powstały w oparciu o osiem lat doświadczeń ich pierwszego autora w stosowaniu antybiotykoterapii monitorowanej stężeniem w surowicy (TDM) i dostosowaniem dawki antybiotyku w oparciu o zasady modyfikowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego (PK/PD), w leczeniu ciężkich zakażeń z zespołem ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego u pacjentów Oddziału Intensywnej Terapii. Wszystkie prace dotyczą bardzo istotnego zagadnienia jakim jest poprawa skuteczności i bezpieczeństwa antybiotykoterapii ciężkich zakażeń ogólnoustrojowych obarczonych wysoką śmiertelnością, jak też w sposób pośredni ochrona antybiotyków przed narastającą opornością.

Przedstawiany cykl prac zajmuje się zagadnieniami aktualnymi w wymiarze krajowym jak i międzynarodowym gdyż dotyczy badań nad dążeniem do optymalizacji antybiotykoterapii w praktyce klinicznej, czyli uzyskania właściwej dawki antybiotyku u pacjentów septycznych poprzez zastosowanie TDM i korekty dawkowania w czasie realnym. W przypadku pierwszej pracy jest to zastosowanie modyfikowanego, na podstawie czasu w którym stężenie antybiotyku w surowicy utrzymuje się na poziomie wyższym niż MIC ($T > MIC$) podczas wlewu ciągłego piperacyliny z tazobaktamem (PTZ) zastosowanego do leczenia zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (VAP; Ventilator Associated Pneumonia). W przypadku drugiej pracy jest to zastosowanie jednorazowej wysokiej dawki dobowej amikacyny, modyfikowanej na podstawie wartości indeksu farmakodynamicznego (PD) (C_{peak}/MIC) i wartości stężenia minimalnego antybiotyku w surowicy (C_{min}). W przypadku trzeciej pracy jest to porównanie modyfikowanego PD indeksem (AUC_{24}/MIC) wlewu ciągłego i przerywanego wankomycyny w leczeniu zakażeń bakteriami Gram- dodatnimi z wyjątkiem *MRSA* i poszukiwanie właściwego indeksu farmakodynamicznego do leczenia

wankomycyną w tej grupie chorych. W przypadku czwartej pracy jest to wstępna ocena parametrów farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) po zastosowaniu aminoglikozydów (amikacyny i netylmycyny) u pacjentów z sepsą i symulacja prawdopodobieństwa uzyskania celu terapeutycznego dla patogenów o różnych wartościach MIC. W przypadku piątej pracy jest to ocena skuteczności klinicznej wankomycyny (z początkowego okresu moich badań poświęconych monitorowaniu stężenia wankomycyny w surowicy) w leczeniu zakażeń patogenami Gram-dodatnimi z uwzględnieniem *MRSA*. Szósta i siódma publikacja to prace poglądowe omawiające ogólne zasady antybiotykoterapii empirycznej w ciężkich zakażeniach z objawami ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego oraz ogólne zasady modyfikowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego (PK/PD). W odniesieniu do przeprowadzonych przeze mnie badań naukowych cel naukowy realizowałam próbując odpowiedzieć na przedstawione poniżej pytania:

1. Czy w aspekcie narastającej oporności szczepów bakteryjnych jest możliwe stosowanie standardowych dawek antybiotyków u pacjentów septycznych na przykładzie piperacyliny z tazobaktamem, amikacyny i wankomycyny?
2. Czy istnieją odrębności w farmakokinetyce wybranych antybiotyków u pacjentów z ciężką sepsą?
3. Czy zastosowanie modyfikacji dawki dobowej na podstawie terapeutycznego monitorowania stężenia leku w surowicy na przykładzie piperacyliny z tazobaktamem podawanej we wlewie dożylnym ciągłym przyniesie korzyści terapeutyczne ?
4. Czy z punktu widzenia skuteczności klinicznej antybiotyku konieczne jest wczesne uzyskanie optymalnego stężenia i właściwego indeksu PD ?
5. Czy u pacjentów z ciężką sepsą leczonych amikacyną konieczne jest stosowanie terapii monitorowanej poziomem stężeń w surowicy?
6. Czy stosowanie zasad modyfikowania PK/PD podczas leczenia amikacyną wpływa na poprawę skuteczności klinicznej ?
7. Czy stosowanie zasad TDM w leczeniu amikacyną poprawia przeżywalność?
8. Czy stosowanie wyższych niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dawek amikacyny u pacjentów septycznych zwiększa częstość występowania ostrego uszkodzenia nerek (AKI) ?
9. Czy wielkość ponadstandardowej dawki dobowej amikacyny będzie miała wpływ na występowanie AKI?

10. Czy stosowanie wlewu ciągłego i przerywanego wankomycyny przyniesie taki sam efekt kliniczny i mikrobiologiczny?
11. Czy w aspekcie skuteczności klinicznej wankomycyny u pacjentów z sepsą, do inicjowania terapii zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi z wyłączeniem *MRSA*, konieczne jest stosowanie dawek wyższych niż są zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego ?
12. Jaka wartość PD indeksu koreluje z największą efektywnością leczenia zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi z wyłączeniem *MRSA*?
13. Czy $AUC_{24}/MIC >400$ zalecany w terapii zakażeń bakteriami Gram- dodatnimi (*MRSA*) współistnieje z zadowalającą efektywnością wankomycyny wobec zakażeń szczepami bakterii G-dodatnich innych niż *MRSA*?
14. Czy pacjenci septyczni uzyskają zalecane stężenie wankomycyny 15-20 mg/L i $AUC_{24}/MIC >400$ w czasie 48 godzin od podania ustalonej dawki?
15. Czy pacjenci z ciężką sepsą i zakażeniem *MRSA* ($MIC \leq 1$) uzyskają zalecany PD indeks i stężenie 15-20mg/L?
16. Czy istnieje zależność pomiędzy PD indeksem AUC_{24}/MIC i skutecznością kliniczną wankomycyny w leczeniu zakażeń szczepami *Enterococcus faecium* i *MRCNS* ?
17. Która z metod podawania wankomycyny (wlew ciągły czy wlew przedłużony) umożliwi szybsze uzyskanie optymalnego stężenia?
18. Czy sposób podania wankomycyny wpływa na poprawę przeżywalności ?
19. Czy sposób podania wankomycyny wpływa na częstość występowania AKI?
20. Czy częstość występowania AKI w przypadku stosowania wankomycyny (we wlewie ciągłym lub przerywanym) jest wyższa niż opisywana u pacjentów z ciężką sepsą bez innych czynników ryzyka?
21. Czy stosowanie zasad modyfikowania PK/PD może przynieść efekt farmakoekonomiczny?

PRACA NUMER 1. CONTINUOUS INFUSION OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IN VENTILATOR – ASSOCIATED PNEUMONIA: A PILOT STUDY ON EFFICACY AND COSTS. (ZASTOSOWANIE WLEWU CIĄGŁEGO PIPERACYLINY/TAZOBAKTAMU DO LECZENIA ZAPALENIA PŁUC ZWIĄZANEGO Z WENTYLACJĄ MECHANICZNĄ: WSTĘPNE BADANIE SKUTECZNOŚCI I KOSZTÓW)

Badanie prospektywne, obserwacyjne przeprowadzone w 10 łóżkowym Oddziale Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu od maja 2007 do grudnia 2008 roku. Badaniem objęto 16 pacjentów z rozpoznaną ciężką sepsą (n=8) lub wstrząsem septycznym

(n=8) w przebiegu zapalenia płuc związanego z terapią respiratorem (VAP). Wartość średnia skali APACHE II wynosiła 26.5. Oceniano skuteczność kliniczną, eradykację patogenów oraz koszt terapii zakażenia po zastosowaniu piperacyliny z tazobaktamem (TZP). Antybiotyk podawano w ciągłym wlewie dożylnym, podczas gdy dawkowanie modyfikowano w czasie realnym na podstawie stężenia piperacyliny w surowicy. Antybiotyk (TZP) był podawany jako dawka nasycająca (LD) 2.0/0.25 g i następnie wlew ciągły dożylny (CI) w DD 10.0/1.25g. Wrażliwość szczepów bakteryjnych oceniano wstępnie wykonując szybki test (bez identyfikacji patogenu) MIC (Etest, bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) a następnie przeprowadzając identyfikację i diagnostykę MIC zgodnie z przyjętymi standardami diagnostyki mikrobiologicznej. Stężenie piperacyliny oznaczane było metodą wysoko ciśnieniowej, cieczowej chromatografii (HPLC), przed podaniem LD, w 1, 6, 12, 24, 48, 72 i 96 godzinie od rozpoczęcia podawania. Dawkowanie TZP było modyfikowane celem utrzymania stężenia piperacyliny w surowicy na poziomie 4 krotnie przewyższającym MIC patogenu, do maksymalnej dawki dobowej (DD) TZP 16.0/2.0g. Z drzewa oskrzelowego badanych pacjentów metodą mini-BAL wyizolowano 21 patogenów bakteryjnych. *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* (MSSA) były najczęściej izolowanymi szczepami. Mediana MIC dla TZP wynosiła 1mg/L (0.025-32). Piperacylina z tazobaktamem była stosowana w monoterapii u 11 pacjentów (69%) i w terapii skojarzonej z netylmycyną, wankomycyną, trimetoprimem /sulfametoksazolem u pozostałych 5 pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 7 dni (4-15). Mediana DD TZP wynosiła 11.25g (6.75-13.5) a mediana TD wynosiła 96.25g (60.75-173.25). Mediana stężenia stacjonarnego piperacyliny wynosiła 51,85 (25.36-281.6) mg/L. Stężenie piperacyliny było właściwe u 71% pacjentów w 1 dniu leczenia. Dawka dobową wymagała redukcji u 7 pacjentów i zwiększenia u 6 pacjentów. Skuteczność kliniczną uzyskano u 9/10 (90%) pacjentów z adekwatnym stężeniem i u 3/6 (50%) pacjentów ze stężeniem niewystarczającym. Zapalenie płuc zostało wyleczone u 12 pacjentów (75%). Sukces mikrobiologiczny w postaci eradykacji uzyskano u 62% pacjentów. Zmarło 5 pacjentów (31%) w tym trzech z powodu niewydolności wielonarządowej w przebiegu wstrząsu septycznego i zakażeń wielobakteryjnych. Trzech pacjentów miało patogeny z wysoką wartością MIC (pozostającą w zakresie wrażliwości zgodnie z przyjętymi rekomendacjami) lecz niewystarczające stężenie piperacyliny pomimo stosowania maksymalnej rekomendowanej dawki dobowej. W badaniu symulacyjnym badającym prawdopodobieństwo skuteczności klinicznej dla patogenów o różnych wartościach MIC na podstawie uzyskanych w badaniu stężeń piperacyliny u 16 pacjentów wykazano, iż 100% $T > 4 \times \text{MIC}$ dla więcej niż 85% chorych ($\text{PTA} > 85\%$) uzyskać można w

przypadku patogenów o wartości MIC ≤ 4 mg/L. Całkowity koszt terapii TZP był porównywany ze standardową DD 16.0/2.0g podawaną w tym samym przedziale czasowym (7 dni). Dawka dobową TZP podawaną w CI była o 37.5% niższa niż standardowa co przekładało się na oszczędność 15 € dziennie i 105 € podczas 7 dniowej terapii.

Podsumowanie:

Piperacylina z tazobaktamem podawana w ciągłym wlewie dożylnym z zastosowaniem zasad modyfikowania PK/PD pozwoliła na uzyskanie optymalnego stężenia u większości pacjentów leczonych z powodu VAP i przyniosła także korzyści ekonomiczne. Leczenie TZP zapewniało właściwe stężenie piperacyliny dla patogenów o wartościach MIC < 4 mg/L podczas gdy dla mniej wrażliwych szczepów należy rozważyć wyższe dawkowanie.

PRACA NUMER 2. THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF AMIKACIN IN SEPTIC PATIENTS. (ZASTOSOWANIE TERAPEUTYCZNEGO MONITOROWANIA AMIKACYNY U PACJENTÓW SEPTYCZNYCH.)

Badanie prospektywne, obserwacyjne przeprowadzane w 20 łóżkowym Oddziale Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu od maja 2009 do maja 2012 roku. Badaniem objęto 63 pacjentów z rozpoznaną ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym w przebiegu zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną (VAP) u 34 (54%), zakażenia krwi związanego z dostępem naczyniowym u 10 (16%), szpitalnego zapalenia płuc u 7 (11%), zapalenia otrzewnej u 6 (9%) i innych zakażeń 6 (9%) chorych. Stan ciężkości chorych oceniany w skali APACHEII wynosił 21. Oceniano odpowiedź kliniczną, mikrobiologiczną, występowanie ostrego uszkodzenia nerek (AKI), śmiertelność w OIT, parametry farmakokinetyczne AMK, prawdopodobieństwo osiągnięcia celu terapeutycznego dla patogenów o różnych wartościach MIC. Amikacyna była stosowana w terapii skojarzonej w tym samym dniu co terapia pierwszego rzutu w przypadku wcześniejszej kolonizacji i znanym MIC lub w drugim dniu terapii zgodnie z wrażliwością i wartością MIC odpowiedzialnego za zakażenie szczepu bakteryjnego. Dawka nasycająca (LD) AMK stosowana była w przeliczeniu na idealną masę IBW dla pacjentów z BMI pomiędzy 18-28 kg/m², w oparciu o aktualną masę ciała przy BMI < 18 kg/m² i skorygowaną masę ciała ABW = IBW + 0.4 (TBW-IBW) dla pacjentów z BMI > 28 kg/m². LD ustalana po oznaczeniu wartości MIC (Etest, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), pozostawała w zakresie 18-24 mg/kg (D1) dla MIC < 4 mg/L lub 25-30 mg/kg (D2) dla MIC 4-16 mg/L. Próbkę krwi celem oznaczania stężenia AMK we surowicy pobierano: bezpośrednio po zakończeniu

30minutowego wlewu dawki nasycającej (C_{max}), 30 min po zakończeniu LD (C_{peak}) i bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki (C_{min}). Stężenie leku w surowicy (metodą EMIT, Viva-ETM analyzer Siemens Dublin, Ireland) oznaczano codziennie gdy konieczna była korekta dawki lub wydłużenie okresu pomiędzy dawkami. W przeciwnym razie TDM wykonywano co 2 dni. Celem terapii było osiągnięcie C_{peak}/MIC pomiędzy 8-12 z $C_{min} \leq 5\text{mg/L}$. Jeżeli C_{peak}/MIC wynosił <8 dawka dobową DD była zwiększana o 25-30% do maksymalnie 30mg/kg. Jeżeli $C_{peak}/MIC >12$ DD była zmniejszana o 25-30% do dawki minimalnej 7,5mg/kg. Jeżeli $C_{min} >5$ mg/L czas pomiędzy dawkami był wydłużany o 12 godzin (do maksymalnie 72 godzin). AMK była stosowana najczęściej w terapii skojarzonej z karbapenemem (n=21), cefalosporyną (n=14), piperacyliną /tazobaktamem (n=11), colistyną (n=8). Najczęstszymi patogenami były Gram-ujemne szczepy *P.aeruginosa* (n=19), *Escherichia coli* (n=9), *Acinetobacter baumannii* (n=7), *Klebsiella pneumoniae* (n=6). Wstrząs septyczny rozpoznano u 20 pacjentów (32%) podczas gdy całkowita śmiertelność w OIT wynosiła 25%. Mediana MIC dla AMK wynosiła 4 (1-16) mg/L. Mediana czasu leczenia AMK wynosiła 5 (3-6) dni. Mediana dawki nasycającej AMK wynosiła 1500 (750-2400) mg, co skutkowało $C_{peak}/MIC \geq 8$ u 40 pacjentów (63%) wśród których 24 miało $C_{peak}/MIC >12$ i wymagało redukcji dawki [mediana 1200 (600-1800) mg]. Wśród pacjentów otrzymujących dawkę D1 vs D2 stwierdzono podobną częstość optymalnego PD (C_{peak}/MIC) 67% vs 58%, $p=0.59$. Zwiększenie dawki u 23 pacjentów (37%) z $C_{peak}/MIC <8$ skutkowało optymalizacją C_{peak}/MIC u 15 (79%). Jedynie 13 pacjentów (21%) miało C_{peak} wyższe niż 64mg/L co odpowiada wartości optymalnej dla szczepu *Pseudomonas aeruginosa* z wartością MIC 8mg/L. Ponadto podobny cel terapeutyczny osiągnęło 13% pacjentów otrzymujących dawkę D1 i 33% dawkę D2, $p=0.06$. U 23 pacjentów (37%) $C_{min} >5\text{mg/L}$ po podaniu LD wymagało przedłużenia odstępów pomiędzy dawkami. AKI rozpoznano u 15 pacjentów (24%) leczonych AMK. Mediana czasu rozwinięcia się AKI od zastosowania LD wynosiła 3 (2-6) dni. AKI stwierdzano częściej u pacjentów z $\text{CrCL} < 50\text{ml/min}$ niż $\text{CrCL} \geq 50\text{ml/min}$ (75% vs 19%, $p < 0.001$) podczas gdy nie stwierdzono różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi dawką D1 i D2 (36% vs 38%, $p=0.93$). Pacjenci z AKI i bez niewydolności nerek mieli podobną wartość C_{peak} 46.8 vs 40.7 mg/L, $p=0.44$ oraz tę samą częstość optymalnego PD (C_{peak}/MIC) 80% vs 61%, $p=0.27$. U pacjentów z AKI w porównaniu z pozostałymi, C_{min} było wyższe (10.8 vs 1.8 mg/L, $p < 0.001$), początkowy CrCL był niższy (44 vs 92 mL/min, $p < 0.001$) podczas gdy całkowita skumulowana dawka AMK była podobna (3.9 g vs 5.0g $p=0.25$). 85% pacjentów zostało wyleczonych klinicznie i 72% uzyskało mikrobiologiczną eradykację. W szczególności, wyleczenie kliniczne (32/37 (86%) vs 16/23 (70%), $p=0.18$ i eradykacja

mikrobiologiczna 29/35 (83%) vs 14/23 (61%), $p=0.07$ były wyższe u pacjentów z optymalnym początkowym $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$ niż u pozostałych. Podczas leczenia AMK jedynie 11 pacjentów (17%) nie wymagało korekty dawkowania (zmiany dawki i okresu między dawkami). Stwierdzono, iż odsetek pacjentów wyleczonych klinicznie wzrastał gdy wzrastał PD ($p=0.006$). Pacjenci z optymalnym początkowym PD byli częściej klinicznie wyleczeni jak też uzyskiwali eradykację mikrobiologiczną niż pacjenci uzyskujący optymalny PD ($C_{\text{peak}}/\text{MIC} \geq 8$ po więcej niż 3 dniach leczenia. Nie znaleziono znamiennej statystycznej różnicy w eradykacji ($p=0.51$), wyleczeniu klinicznym ($p=0.71$) i śmiertelności ($p=1.0$) pomiędzy pacjentami otrzymującymi AMK jako leczenie pierwszego rzutu a pozostałymi. Podobnie pacjenci z zakażeniem *P.aeruginosa* lub *Ac.baumannii* ($n=26$) mieli podobną częstość eradykacji ($p=0.23$), wyleczenia klinicznego ($p=1.0$) lecz różny $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$ (7.5 vs 13, $p=0.005$). Pacjenci którzy przeżyli ($n=47$) mieli podobny początkowy $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$ 8 vs 13 ($p=0.26$) do tych którzy zmarli, lecz niższe stężenia C_{min} 1.8 vs 7.6 mg/L ($p=0.002$).

Podsumowanie:

Stosowanie zasad TDM miało wpływ na optymalizację dawkowania AMK u większości septycznych pacjentów. Wcześniej osiągnięcie celu terapeutycznego w postaci optymalnego PD ($C_{\text{peak}}/\text{MIC}$) może mieć wpływ na odpowiedź kliniczną i mikrobiologiczną lecz nie na wynik terapii. Pogorszenie funkcji nerek dotyczyło jedynie jednej czwartej chorych jednak z większą ostrożnością należy stosować amikacynę u osób z obniżonym wyjściowo klirensenem nerkowym.

PRACA NUMER 3. CONTINUOUS VS INTERMITTENT VANCOMYCIN THERAPY FOR GRAM POSITIVE INFECTIONS NOT CAUSED BY METHICILLIN – RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS. (LECZENIE CIĄGŁYM I PRZERYWANYM WLEWEM WANKOMYCINY ZAKAŻEŃ GRAM- DODATNICH NIE POWODOWANYCH MRSA)

Badanie prospektywne, obserwacyjne przeprowadzone w 20 łóżkowym Oddziale Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu od maja 2012 do kwietnia 2014 roku. Badaniem objęto 42 pacjentów z udokumentowanymi zakażeniami bakteriami Gram-dodatnimi. Z badania wykluczono zakażenia o etiologii *MRSA*. Celem badania była ocena efektywności, bezpieczeństwa i kosztu leczenia wankomycyną stosowaną we wlewie ciągłym CI ($n=21$) i przedłużonym II ($n=21$). W badaniu oceniano AUC_{24}/MIC , dzienne C_{peak} , C_{trough} lub C_{plateau} , sukces kliniczny i mikrobiologiczny, występowanie ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i całkowity koszt leczenia. W grupie CI wankomycynę podawano w dawce dobowej

30mg/kg całkowitej masy ciała (TBW) poprzedzoną LD 0.5g. W grupie II wankomycynę podawano w postaci LD 25mg/kg TBW i dawki podtrzymującej MD (na podstawie CrCL i TBW) zgodnie z przyjętym nomogramem. Dawkowanie było korygowane w oparciu o stężenie frakcji całkowitej wankomycyny w surowicy. Celem leczenia było osiągnięcie stężenia stacjonarnego wankomycyny 15-20mg/L. Jeżeli stężenie leku było wyższe niż 20mg/L, DD była redukowana o 25% dla CI lub dawka podtrzymująca była opóźniona o 6 godzin dla II. Jeżeli stężenie leku było niższe niż 15mg/L była podawana dodatkowa dawka 0.5g oraz DD była zwiększana o 25%. Próbkę krwi celem pomiaru stężenia wankomycyny w surowicy pobierano bezpośrednio po zakończeniu LD (C_{max}), 30 minut po zakończeniu LD (C_{peak}). W grupie II stężenie C_{trough} było mierzone w 24,48,72 i 96 godzinie ; w grupie CI stężenie $C_{plateau}$ było mierzone w tych samych punktach czasowych. Stężenie wankomycyny mierzono metodą immuno- enzymatyczną EMIT z użyciem (Viva-ETM analizy, Siemens Dublin, Ireland). AKI rozpoznawano według kryteriów AKIN. Porównywany koszt leczenia wankomycyną obejmował całkowity koszt leku zużytego na kurację, koszt zużytego sprzętu oraz koszt oznaczeń stężeń leku w surowicy podczas CI i II. Wstrząs septyczny był rozpoznany u 17pacjentów (40%), ciężka sepsa u 18 (43%). Najczęstszymi rodzajami leczonych zakażeń były: zapalenie otrzewnej (36%) i zakażenie krwi związane z dostępem naczyniowym zwane potocznie odcewnikowym (19%). Wankomycyna była stosowana do leczenia zakażeń *MRCNS* (62%), *E.faecium* (33%) i innych (15%). Wszyscy pacjenci otrzymywali wankomycynę empirycznie i w leczeniu skojarzonym, głównie z antybiotykami beta laktamowymi (81%CI/71%II). Czas leczenia wankomycyną wynosił 7 dni i nie różnił się w obu grupach. Dawka dobową (średnia) wankomycyny wynosiła 29.6 vs 29.4 mg/kg odpowiednio w grupie CI i II. Analiza parametrów PK wykazała wyższe wartości V_d i całkowitego klirens wankomycyny w grupie CI niż II. AUC_{24}/MIC wynosiło 195 [133-343] vs 189 [137-329] mg*h/L odpowiednio w grupie CI i II ($p=0.95$). AUC_{96}/MIC było wyższe w CI niż II. ($p=0.007$). $AUC_{24}/MIC > 400$ stwierdzono jedynie u 24 % vs 14% ($p=0.35$) chorych odpowiednio w grupie CI vs II. Czas potrzebny do osiągnięcia stężenia docelowego był krótszy w CI niż II, 24 vs 72 godziny ($p=0.02$). Podczas całego okresu obserwacji stężenie docelowe uzyskało 67% vs 43% pacjentów w grupie CI i II podczas gdy 4/21 vs 9/21 miało stężenie $< 15mg/L$ a 2/21 vs 3/21 miało stężenie $> 20mg/L$. W obu grupach (CI vs II) odpowiedź kliniczna 81% vs 81%, eradykacja patogenów 81% vs 72% oraz przeżycie w OIT 86% vs 86% nie różniły się statystycznie. Podobne wyniki w obu grupach uzyskano gdy porównywano pacjentów którzy uzyskali w trakcie obserwacji stężenie docelowe z pozostałymi pacjentami (CI 14/17 vs 3/4, $p=0.73$ dla wyleczenia klinicznego; 13/17 vs 4/4,

$p=0.29$ dla eradykacji / II 9/12 vs 8/9, $p=0.88$ dla wyleczenia klinicznego ; 9/12 vs 6/9, $p=0.67$ dla eradykacji.) Pacjenci u których stwierdzono $AUC_{24}/MIC > 400$ mieli podobny odsetek odpowiedzi klinicznej i eradykacji w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Podobną zależność stwierdzono gdy porównano odpowiedź kliniczną i eradykację pod względem uzyskania $AUC_{24}/MIC > 400$ bądź nie uzyskania w obu grupach (CI vs II). Stwierdzono podobną wartość AUC_{24}/MIC u pacjentów wyleczonych klinicznie ($n=34$) i nie wyleczonych ($n=8$) [191 [119-366] vs 195 [139-292] $mg \cdot h/L$, $p=0.66$ jak też u pacjentów z eradykacją mikrobiologiczną ($n=32$) i bez ($n=10$) [188 [128-384] vs 216 [131-335] $mg \cdot h/L$, $p=0.73$). Także AUC_{24}/MIC wśród pacjentów wyleczonych klinicznie oraz z eradykacją było podobne w grupie CI vs II (wyleczenie kliniczne: 194 [134-389] vs 189 [117-439] $mg \cdot h/L$, $p=0.99$; eradykacja 162 [116-389] vs 203 [117-376] $mg \cdot h/L$, $p=0.65$). Wykazano także, iż proporcja pacjentów z wyleczeniem klinicznym i eradykacją nie różniła się gdy porównywano grupy pod względem osiągniętych różnych wartości AUC_{24}/MIC . AKI rozpoznano u 5/21 (24%) i 8/21 (38%) pacjentów odpowiednio w grupie CI i II ($p=0.32$). Dawka całkowita (średnia) wankomycyny podawana w grupie CI (17754g) była o 16% niższa niż w grupie II (21083g). Całkowity koszt leczenia w grupie stosowania CI był o 161 € niższy niż koszt leczenia II ($p=0.04$).

Podsumowanie:

Obie metody leczenia wankomycyną (zarówno CI jak i II) były klinicznie i mikrobiologicznie efektywne wobec patogenów Gram-dodatnich, z wyłączeniem *MRSA*, u pacjentów z sepsą. Sukces kliniczny i mikrobiologiczny współistniał z niższym stężeniem docelowym i niższym AUC_{24}/MIC niż wartości aktualnie rekomendowane dla zakażeń szczepami *MRSA*. Obie strategie leczenia były jednakowo bezpieczne, podczas gdy leczenie wlewem ciągłym miało dodatkowo efekt farmakoekonomiczny.

PRACA NUMER 4. OCENA PROPONOWANYCH DAWEK AMINOGLIKOZYDÓW U PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ SEPSĄ I WSTRZĄSEM SEPTYCZNYM - RAPORT WSTĘPNY

Badanie prospektywne, obserwacyjne przeprowadzono na 16 łóżkowym Oddziale Intensywnej Terapii Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie 05.2009-10.2010. Do badania zakwalifikowano 31 pacjentów dorosłych, u których rozpoznano ciężkie zakażenie oraz zespół ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego i istniało wskazanie do zastosowania amikacyny bądź netylmycyny w leczeniu celowanym. Aminoglikozydy stosowano w leczeniu skojarzonym i zgodnie z wrażliwością wyizolowanego patogenu u 27

pacjentów z prawidłową funkcją nerek oraz u 4 pacjentów z upośledzoną funkcją nerek. Amikacynę stosowano u 22 pacjentów (grupa 1) w jednorazowej, nasycającej dawce dobowej (DD: 20-28mg/kg). Wśród 12 pacjentów grupy 1 wyodrębniono podgrupę (grupa 2) w której przeanalizowano kolejne dawki (podawane w 3 lub 4 dniu), skorygowane na podstawie stężeń amikacyny w surowicy (DD: 7,5- 15mg/kg). Netylmycynę stosowano u 9 pacjentów (grupa 3), także w jednorazowej dawce dobowej (DD 4- 7,5 mg/kg). U pacjentów z zaburzoną funkcją nerek (CL creat <50ml/min) i dializowanych (CL creat<10ml/min) dawka nasycająca stanowiła 20-30% dawki dobowej przeliczanej na IBW. U pacjentów poddawanych hemodializie amino glikozyd podawany była po zabiegu HD. Celem terapeutycznym dla obu antybiotyków było osiągnięcie: PD indeksu (C_{peak}/MIC): 8-12 i stężenia $C_{trough} \leq 1\text{mg/L}$. W badaniu oceniano indeks PD indywidualnie dla każdego pacjenta, eradykację mikrobiologiczną oraz potencjalną nefrotoksyczność na podstawie stężenia C_{trough} (dla amikacyny >5mg/L, dla netylmycyny>4mg/L). Przeprowadzono także symulację prawdopodobieństwa uzyskania właściwego PD indeksu ($PD > 8$) dla patogenów o wartości MIC 0.5-8mg/L. Parametry farmakokinetyczne wyłącznie dla chorych z prawidłową funkcją nerek oraz dla frakcji całkowitej aminoglikozydu - stężenie minimalne (C_{trough}), stężenie (C_{peak}), okres biologicznego półtrwania ($T_{0,5}$), objętość dystrybucji (V_d), klirens leku (CL), współczynnik dystrybucji ($\Delta'Vd$) obliczano na podstawie dawek nasycających aminoglikozydów, oddzielnie dla pacjentów leczonych amikacyną (n=19) i netylmycyną (n=8). Do obliczeń stosowano program KINETICA 4.4. Głównymi postaciami klinicznymi zakażeń były: zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną VAP (n=16), szpitalne zapalenia płuc HAP (n=5), zakażenie wewnątrzbrzuszne (n=5), zakażenia krwi związane z dostępem naczyniowym (n=4). Ciężką sepsę stwierdzono u 15 pacjentów (48%), wstrząs septyczny u 8 pacjentów (26%). Objawy ostrej niewydolności nerek (AKI) występowały u 3 pacjentów (14%) leczonych amikacyną i jednego leczonego netylmycyną (11%). Głównymi patogenami zakażeń były pałeczki Gram –ujemne ujemne: *Pseudomonas aeruginosa* (n=11), *Acinetobacter baumannii* (n=2), *Ralstonia spp.* (n=3), *Enterobacter cloaceae* (n=3). Średnia dawka dobową amikacyny w grupie 1 wynosiła 1617 mg (1000-2250), w grupie 2 wynosiła 808 mg (500-1200). Średnia dawka dobową netylmycyny wynosiła 411mg (200-600). W grupie 1 średnie stężenie amikacyny C_{peak} wynosiło 40,3 [20,3-85] mg/L a wartości MIC patogenów odpowiedzialnych za zakażenie wynosiły 1-24mg/L, w grupie 2 średnie stężenie amikacyny C_{peak} wynosiło 25,55 [12,5-41,3] mg/L a wartości MIC patogenów odpowiedzialnych za zakażenie wynosiły 2-16mg/L. W grupie 3 średnie stężenie netylmycyny C_{peak} wynosiło 12,1 [5,7-18] mg/L a wartości MIC patogenów

odpowiedzialnych za zakażenie wynosiły 0,5-6mg/L. Mediana PD (C_{peak}/MIC) w grupie 1-amikacyny wynosiła 9, w grupie 2-amikacyny wynosiła 7 a w grupie netylmycyny 4,2. Optymalny cel ($PD > 8$) w odniesieniu do rzeczywistej wartości MIC patogenu odpowiedzialnego za zakażenie osiągnięty został u 59% pacjentów w grupie 1 i 58% w grupie drugiej oraz jedynie u 22% pacjentów w grupie 3. Eradykacje mikrobiologiczną uzyskało 68% chorych w 1 grupie amikacyny i 44% w grupie netylmycyny. Stężenie amikacyny C_{trough} wyższe niż 5 mg/L stwierdzono jedynie u 1 pacjenta (4,5%) w grupie 1. W grupie netylmycyny u żadnego z pacjentów nie stwierdzono stężenie C_{trough} wyższego niż 4 mg/L. W badaniu symulacyjnym na podstawie stężeń amino glikozydów uzyskanych w surowicy cel terapeutyczny w postaci optymalnego PD indeksu uzyskano u wszystkich pacjentów leczonych amikacyną (w obu obserwowanych grupach) dla patogenów o wartości $MIC \leq 2\text{mg/L}$. Dla patogenów o wartości $MIC 4\text{mg/L}$ cel terapeutyczny uzyskało 16 pacjentów (73%) w 1 grupie amikacyny i jedynie 3 (25%) w grupie 2. W grupie netylmycyny optymalny PD indeks uzyskało 8 pacjentów (89%) dla patogenów o wartości $MIC 1\text{mg/L}$ i wszyscy pacjenci z patogenami o wartości $MIC \leq 0,5\text{mg/L}$. W tej samej grupie cel terapeutyczny uzyskano jedynie u 1 chorego (11%) dla patogenów o wartości $MIC 2\text{mg/L}$. Parametry PK amikacyny wynosiły: wartość średnia $\Delta Vd 0,89\text{L/kg}$ ($Vd_{całkowita} 58,6\text{L}$), $T_{1/2}$ amikacyny w fazie eliminacji 14,35 h, $CL 1,66\text{ ml/min}$. PK netylmycyny wynosiły odpowiednio: $Vd 33,08\text{ L}$, $T_{1/2} 13,67\text{ h}$ oraz $CL 1,26\text{ ml/min}$.

Podsumowanie: Obserwowane zmiany w zakresie parametrów farmakokinetycznych antybiotyków aminoglikozydowych stwarzają potrzebę monitorowania skuteczności terapii i toksyczności na podstawie pomiarów stężeń w surowicy. Wyniki wstępnego badania wykazały, iż standardowe dawkowanie amikacyny i netylmycyny u pacjentów z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym nie było wystarczające do osiągnięcia stężenia terapeutycznego i eradykacji patogenów. Osiągane stężenia aminoglikozydów obserwowane u pacjentów septycznych przy dawkowaniu standardowym mogą być skuteczne jedynie wobec patogenów z bardzo niskimi wartościami MIC co sugeruje potrzebę zmiany dawkowania.

PRACA NUMER 5. OCENA PARAMETRÓW FARMAKOKINETYCZNO-FARMAKODYNAMICZNYCH WANKOMYCyny W LECZENIU ZAKAŻEŃ BAKTERIAMI GRAM-DODATNIMI U PACJENTÓW Z SEPSĄ.

Badanie prospektywne, obserwacyjne, przeprowadzono na 30 osobowej grupie pacjentów leczonych wankomycyną w OIT Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu w okresie od 01.2009 -05.2010 roku oraz od 12.2011 do 12.2012. Wankomycynę stosowano w leczeniu

empirycznym lub celowanym ciężkich zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi. Z badania wykluczono pacjentów wymagających stosowania ciągłej terapii nerko zastępczej, dializowanych, kobiety w ciąży, pacjentów z torbielowatym zwłóknieniem płuc oraz zakażenia szczepem *MRSA* z wartością $MIC > 1 \text{ mg/L}$. Wankomycynę w dawce dobowej 30 mg/kg TBW (ok. 2g) podawano w stałym wlewie dożylnym (CI) z poprzedzającą dawką nasycającą LD (500mg) lub w dawce nasycającej 25mg/kg TBW (maksymalna LD-2.5g) i krótkotrwałych wlewach dożylnych (II) co 8, 12, 24 lub 48 godzin wg ustalonego przez IDSA schematu na podstawie TBW i klirensu kreatyniny wg Cockrofta–Gaulta. Analizę przeprowadzono na danych uzyskanych od wszystkich pacjentów łącznie z uwagi na niejednorodność grup. Stężenie leku we krwi oznaczano zvalidowaną jakościowo i ilościowo metodą immunoenzymatyczną - EMIT na Viva-E™ analyzer (Siemens, Dublin, Ireland) 30 minut po zakończeniu wlewu dawki nasycającej (C_{peak}) oraz w 24, 48 godzinie od początku podawania (C_{plateau} u pacjentów z CI lub C_{trough} u pacjentów z II). Ostre uszkodzenie nerek, współistniejące z leczeniem wankomycyną, rozpoznawano w oparciu o kryteria AKIN. Celem badania była ocena możliwości uzyskania stężenia wankomycyny C_{trough} lub C_{plateau} 15-20mg/kg oraz $AUC/MIC_{24} \geq 400$ w pierwszych 48 godzinach leczenia. Oceniano także wybrane parametry farmakokinetyczne wankomycyny, sukces kliniczny i mikrobiologiczny, nefrotoksyczność. Wankomycynę stosowano najczęściej do leczenia zapalenia płuc (33%), infekcji krwi związanych z dostępem naczyniowym (20%), zakażeń centralnego układu nerwowego (20%). Głównymi patogenami zakażeń były szczepy *MRCNS* 40%, *MRSA* 20% oraz *Enterococcus faecium* 23%. Mediana MIC wynosiła 2.0 (0.5-4) [dla *MRSA* 1 (0.5-1)] mg/L. Stężenie frakcji całkowitej wankomycyny 15-20mg/L lub $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ uzyskało po 27% pacjentów. Stężenie wankomycyny w fazie stacjonarnej $C_{\text{trough/plateau}}$, mediana AUC_{0-24}/MIC , V_d , CL wynosiły odpowiednio $19 \pm 2 \text{ mg/L}$, 187 (103-954) $\text{mg} \cdot \text{h/L}$, 99.4 (87-149) L, 1.5 (0.2-5.05) mL/min. Pacjenci z zakażeniem *MRSA* uzyskali wyższe wartości AUC_{0-24}/MIC [501 (416-1121) $\text{mg} \cdot \text{h/L}$] i 100% wyleczenia klinicznego. Pacjenci z zakażeniami *MRCNS* i *Enterococcus faecium* (n=19) mieli podobne wartości AUC_{0-24}/MIC [160 (111-189) vs 171 (126-316), $p=0.82$] oraz częstość wyleczenia klinicznego (92% vs 71%, $p=0.523$) i eradykacji patogenu z miejsca zakażenia (83% vs 71%, $p=0.602$). Skuteczność kliniczna wankomycyny wynosiła 87%, mikrobiologiczna 73%. Ostłą niewydolność nerek rozpoznano u 27% chorych. AKI było nieznacznie częściej stwierdzane u pacjentów którzy do 48 godziny leczenia uzyskali stężenie wankomycyny $\geq 15 \text{ mg/L}$ niż $< 15 \text{ mg/L}$ (33% vs 20%; $p=0.34$).

Podsumowanie:

Zastosowanie wankomycyny u pacjentów z sepsą odznaczało się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem pomimo że, w pierwszych 48 godzinach leczenia $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ lub stężenie 15-20mg/L osiągnęła jedna trzecia chorych. Fakt ten związany być może z dużym odsetkiem pacjentów z zakażeniami *MRCNS* oraz *Enterococcus faecium* u których niższy niż zalecany dla *MRSA* PD indeks współistniał z wysokim odsetkiem wyleczenia klinicznego.

PRACA NUMER 6. STRATEGIES FOR ANTIBIOTIC THERAPY IN SEVERE SEPSIS. (OGÓLNE ZASADY ANTYBIOTYKOTERAPII W CIĘŻKIEJ SEPSIE.)

Praca pogładowa w szerokim zakresie (analiza 90 pozycji piśmiennictwa) omawia aktualne zalecenia dotyczące ogólnych zasad antybiotykoterapii empirycznej w ciężkiej sepsie ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń międzynarodowych i polskich towarzystw naukowych. Zespół ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego jest poważnym obciążonym dużym ryzykiem śmiertelności powikłaniem zakażenia narządowego. Analiza danych z polskiego rejestru ciężkiej sepsy prowadzanego przez Polska Grupę Roboczą do spraw Sepsy obejmująca 1043 chorych (dane za okres 20.04.2003-10.01.2004) wskazuje, że ciężka sepsa jest bardzo poważnym problemem zdrowotnym o interdyscyplinarnym znaczeniu i wysokiej 50% średniej śmiertelności. Antybiotykoterapia jest jednym z najważniejszych elementów leczenia ciężkiej sepsy o udowodnionym wpływie na przeżywalność. Wykazano, że znaczący wpływ na przeżywalność w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym ma zastosowanie odpowiedniego antybiotyku (wykazującego aktywność wobec patogenu zakażenia, początkowo o szerokim spektrum aktywności) i szybkiego (do godziny od rozpoznania zakażenia w OIT i 3-ch godzin w Oddziale Ratunkowym) zastosowania jego właściwej (odpowiednio dużej) dawki. Leczenie skojarzone jest zalecane w przypadku zakażenia szczepami *Pseudomonas aeruginosa* oraz innymi pałeczkami G (-) MDR. W przypadku zapalenia płuc i podejrzeniu etiologii *Streptococcus pneumoniae* wskazane jest stosowanie antybiotyku beta-laktamowego i makrolidu. W każdym przypadku podejrzenia zakażenia szczepem *MRSA* wskazane jest dołączenie wankomycyny lub linezolidu. W leczeniu empirycznym zakażeń z towarzyszącym obrazem ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego pomocne są zalecenia lub wytyczne polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych. Z powodu globalnego problemu narastania oporności szczepów bakteryjnych podkreśla się znaczenie badań mikrobiologicznych i epidemiologicznych dotyczących oddziały, szpitala, regionu czy kraju celem zwiększenia prawdopodobieństwa skuteczności antybiotykoterapii empirycznej. W licznych rekomendacjach leczenia antybiotykami, szczególnie u chorych leczonych w OIT uwzględnia się właściwości farmakokinetyczne antybiotyku i próbuje wprowadzać

dawkowanie oparte na pomiarze stężeń leku w surowicy. Zaleca się ponadto codzienną ocenę wyników leczenia w celu jego optymalizacji. Uwzględnienie modyfikacji dawkowania (w trakcie stosowanych ciągłych czy przerywanych terapii nerko zastępczych lub ECMO), stopnia penetracji do źródła zakażenia, nowych dróg podania antybiotyku (np. wziewnej), sposobu suplementacji (np. wlew ciągły dożylny) jest kolejnym elementem wpływającym na skuteczność leczenia i nadal obszarem intensywnych badań w oddziałach intensywnej terapii.

PRACA NUMER 7. PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC MODELLING OF ANTIBIOTIC THERAPY IN SEVERE SEPSIS. (MODYFIKOWANIE FARMAKOKINETYCZNO–FARMAKODYNAMICZNE ANTYBIOTYKOTERAPII W CIĘŻKIEJ SEPSIE.)

Praca poglądowa poświęcona jest leczeniu antybiotykami ciężkich zakażeń u pacjentów OIT z uwzględnieniem zasad modyfikowania farmakokinetyczno– farmakodynamicznego (PK/PD).

Wykazano, że u chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym dochodzi do znaczących zmian w farmakokinetyce antybiotyków (w szczególności hydrofilnych), co powoduje że standardowe dawki bywają zbyt małe lub za duże. Wśród przyczyn zmian parametrów PK antybiotyków takich jak objętość dystrybucji (V_d), okres półtrwania ($T_{0.5}$), klirens leku (CL), procent wiązania z białkami (PB), stężenie maksymalne (C_{peak}), stężenie minimalne (C_{min}), średni czas pozostawania w ustroju (MRT) czy odmiennej penetracji do miejsca zakażenia, wydalania leku z ustroju i metabolizmu wymieniane są: spadek ciśnienia tętniczego, zwiększenie lub zmniejszenie rzutu minutowego serca, wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych, zastój żylny, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, hipo- lub hiperwolemlia, obniżenie stężenia białek (w tym albumin) we krwi, podwyższenie stężenia bilirubiny, niewydolność nerek i/ lub wątroby. Dodatkowo stosowanie amin katecholowych, leków moczopędnych, urządzeń wspomagających czynność niewydolnych narządów, poprzez wpływ na wyżej wymienione parametry nie pozwalają przewidzieć stężenia antybiotyków w ustroju. Powoduje to, że antybiotykoterapia monitorowana i modyfikowana na podstawie parametrów farmakokinetycznych antybiotyków, pomiarów stężeń w surowicy, wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC, minimal inhibitory concentration) i obliczanych współczynników/indeksów farmakodynamicznych (PD) zwana terapeutycznym monitorowaniem leku (TDM, therapeutic drug monitoring) lub modyfikowaniem farmakokinetyczno farmakodynamicznym (PK/PD modeling) ma w tej grupie chorych naukowe uzasadnienie. Zasady modelowania PK/PD opierając się na współczynnikach (PD) jak C_{peak}/MIC , $\%T > MIC$, AUC_{24}/MIC przypisanych różnym antybiotynom lub ich grupom i

różnym metodom podawania leku (wlewy dożylnie krótkotrwałe, przedłużone lub ciągłe) pozwalają uzyskać największe prawdopodobieństwo skuteczności klinicznej. Wykazywano także wpływ tej metody na penetrację leku do miejsca zakażenia. Celem terapii uwzględniającej zasady modelowania PK/PD jest poprawa skuteczności, bezpieczeństwa, obniżenie kosztów leczenia oraz minimalizacja narastania oporności szczepów bakteryjnych w wyniku stosowanego leczenia. Znaczenie terapii monitorowanej wśród antybiotyków betalaktamowych pozostaje obecnie w zakresie badań klinicznych (z powodu trudności oznaczania metodą HPLC i kosztów). U chorych septycznych z powodu nieprzewidywalnego stężenia i potencjalnej toksyczności istnieje wskazanie do terapii monitorowanej antybiotyków glikopeptydowych (wankomycyny) i aminoglikozydowych (amikacyny, netylmycyny, gentamycyny). Metody oznaczania stężenia glikopeptydów i aminoglikozydów są szybkie, tanie lecz w Polsce nadal z przyczyn obiektywnych nie są stosowane rutynowo. W przypadku leków przeciwgrzybiczych jedynie modyfikowanie dawkowania vorikonazolu na podstawie pomiarów stężeń w surowicy znajduje naukowe uzasadnienie. Monitorowanie stężeń antybiotyków w miejscu zakażenia ma wiele ograniczeń metodologicznych i nie znalazło do chwili obecnej zastosowania w codziennej praktyce klinicznej do modyfikowania dawkowania. Narastająca oporność szczepów bakteryjnych jest przyczyną między innymi konieczności eskalacji dawek antybiotyków. Przeprowadzone badania kliniczne wskazywały na niedoszacowanie standardowej dawki kolistyny stosowanej w leczeniu VAP oraz antybiotyków betalaktamowych i aminoglikozydowych w leczeniu sepsy. Ocenie klinicznej uwzględniającej zasady TDM poddawane były antybiotyki podawane drogą wziewną a także stosowane u pacjentów z niewydolnością nerek, otyłością, podczas terapii nerko zastępczych, plazmaferezy. Odmienności antybiotykoterapii i problemy z opornością szczepów na stosowane leczenie w szczególności u pacjentów z sepsą wskazują, na użyteczność, potrzebę lub konieczność prowadzenia terapii monitorowanej i modyfikowanej na podstawie parametrów farmakodynamicznych i MIC. Wieloośrodkowe badania kliniczne uwzględniające zasady modyfikowania PK/PD tym obszarze nadal są niezbędne.

8) Wnioski:

1. W aspekcie narastającej oporności na leczenie przeciwbakteryjne zakażeń szczepami bakterii G-ujemnych jak też G-dodatnich w grupie pacjentów z ciężką sepsą standardowe dawkowanie antybiotyków okazało się nieskuteczne dla dużej większości pacjentów. Należy z rozważą stosować zwłaszcza leczenie empiryczne i wybór

najbardziej prawdopodobnie skutecznego leku uzależnić od epidemiologii oddziału i środowiska chorego. W badaniu symulacyjnym na podstawie osiągniętych stężeń piperacyliny w surowicy i zakażeń patogenami o różnych wartościach MIC, najwyższe prawdopodobieństwo skuteczności klinicznej uzyskać można było wtedy gdy szczepy charakteryzowały się dużą wrażliwością ($MIC < 4$). W przypadku Amikacyny po zastosowaniu dawki nasycającej wyższej niż standardowa jedynie 21% chorych uzyskało stężenie terapeutyczne dla symulowanego zakażenia szczepami bakterii z wartością MIC 8 (BP dla szczepu *Pseudomonas spp.*). W przypadku Wankomycyny, dawka dobowo ok. 30 mg/kg może być z powodzeniem stosowana empirycznie w ciężkich zakażeniach bakteriami Gram-dodatnimi a także wobec zakażeń szczepami MRSA o wartości $MIC \leq 1$ gdyż w mieszanej populacji pacjentów uzyskano 81-87% wyleczenia klinicznego. Na podstawie uzyskanej wartości AUC_{24} można wnioskować, iż w przypadku patogenu z wartością $MIC > 1$ nie będzie możliwe osiągnięcie zalecanego dla zakażeń szczepami MRSA $AUC_{24}/MIC > 400$, dlatego u pacjentów z ciężką sepsą niezbędne jest wyższe dawkowanie i jego modyfikacja w oparciu o pomiary stężenia leku w surowicy.

2. Zmiany parametrów farmakokinetycznych antybiotyków pod postacią zwiększonej objętości dystrybucji, zwiększonego klirensu i skróconego lub wydłużonego okresu półtrwania zostały stwierdzone u chorych z ciężką sepsą i są zgodne z wynikami wcześniej opublikowanych badań.
3. Zastosowanie terapeutycznego monitorowania stężenia piperacyliny w leczeniu VAP z zespołem ciężkiej sepsy pozwoliło na osiągnięcie wysokiej 75% skuteczności klinicznej. Stosowana w badaniu dawka PTZ i osiągnięte podczas wlewu ciągłego stężenia w surowicy są w obecnej sytuacji epidemiologicznej zbyt niskie do inicjowania terapii. Zastosowanie 4,5g dawki nasycającej i 16g PTZ we wlewie ciągłym z korektą dawkowania metodą TDM może być rozważane i wymaga dalszych badań.
4. Zarówno fakt osiągnięcia właściwego stężenia i PD indeksu w trakcie leczenia piperacyliną z tazobaktamem jak też wczesne uzyskanie stężenia terapeutycznego i odpowiedniego PD w trakcie leczenia amikacyną miały wpływ na poprawę skuteczności klinicznej i eradykacji.

W przypadku piperacyliny pozytywny efekt kliniczny uzyskało 90% pacjentów z właściwym stężeniem i PD ($4 \times MIC$, 85% $T > MIC$) i jedynie 50% pacjentów ze stężeniem niższym niż zalecane. W przypadku amikacyny wyleczenie (86% vs 70%),

eradykacja (83% vs 61%) były wyższe u pacjentów z wcześniej uzyskanym stężeniem terapeutycznym.

5. Brak zastosowania TDM narazić może chorego z objawami sepsy na duże prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii lub objawy toksyczne. U pacjentów leczonych amikacyną konieczne jest stosowanie terapii monitorowanej poziomem stężeń gdyż po zastosowaniu dawki nasycającej z uwagi na za niskie lub za wysokie stężenie szczytowe lub też zbyt wysokie stężenie minimalne 83% pacjentów wymagało korekty dawkowania.
6. Stosowanie zasad modyfikowania PK/PD w celu uzyskania zalecanego PD indeksu w leczeniu amikacyną dało wysoką jak dla tej grupy chorych 75% skuteczność kliniczną podczas gdy przed korektą dawkowania właściwe parametry PD uzyskało 17% chorych.
7. Stosowanie zasad TDM w leczeniu amikacyną wpływa na skuteczność kliniczną i eradykację lecz nie na przeżycie. Odsetek pacjentów wyleczonych klinicznie, jak też odsetek eradykacji korelował ze wzrostem PD indeksu. Uzyskanie właściwego PD indeksu nie miało jednak wpływu na przeżycie, co spowodowane było najprawdopodobniej małą liczebnością grupy badanej. Znamienne statystycznie wpływ na przeżycie u pacjentów leczonych Amikacyną miało natomiast uzyskanie zalecanego stężenie C_{trough} co przemawia za koniecznością stosowania zasad TDM w leczeniu amikacyną celem uniknięcia dawek toksycznych.
8. Stosowanie wyższych niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dawek amikacyny współistniało z 24 % odsetkiem AKI w trakcie leczenia Amikacyną i było odwracalne u wszystkich pacjentów którzy przeżyli. Z dużą ostrożnością należy podchodzić do leczenia amikacyną pacjentów z uszkodzoną w przebiegu sepsy funkcją nerek ($CrCL < 50 \text{ ml/min}$) gdyż występowanie AKI było wysokie (75 %) w tej grupie chorych.
9. Stosowanie różnych DD Amikacyny w zakresie wyższych niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego nie miało wpływu na zwiększenie częstości występowania AKI.
10. Stosowanie Wankomycyny w tej samej dawce dobowej metodą wlewu ciągłego i przerywanego było tak samo wysoko skuteczne w leczeniu zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi z wyłączeniem *MRSA*. Odsetek wyleczonych pacjentów w obu metodach

podawania antybiotyku wynosił 81%, podczas gdy eradykacja była nieznacznie rzadsza przy zastosowaniu wlewu przerywanego (71% vs 81%).

11. W aspekcie oceny efektywności leczenia wankomycyną w dawce standardowej do leczenia zakażeń innych niż *MRSA* u pacjentów z ciężką sepsą, wobec uzyskanej wysokiej skuteczności klinicznej (81%), stosowanie dawki większej od zalecanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego nie jest konieczne.
12. W leczeniu zakażeń bakteriami Gram- dodatnimi z wyłączeniem *MRSA* wankomycyna stosowana w DD ok. 30mg/kg była efektywna gdy mediana indeksu PD w grupie CI i II oscylowały wokół 200 i u większości pacjentów leczonych wankomycyną (76% CI, 86% II) stwierdzono $AUC/MIC < 400$. Wyniki badania wskazują, iż dawka standardowa wankomycyny do leczenia tego typu zakażeń w terapii empirycznej jest wystarczająca.
13. Nie stwierdzono zamiennie statystycznej różnicy w skuteczności klinicznej i eradykacji, po zastosowaniu leczenia wankomycyną zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi z wyłączeniem *MRSA*, pod względem uzyskania różnych wartości AUC_{24}/MIC co spowodowane mogło być niskimi liczebnościami porównywanych grup badanych. Wobec obserwowanych tendencji (do niższych wartości PD), wysokiej skuteczności klinicznej i eradykacji, przy AUC_{24}/MIC około 200 dla lepszego scharakteryzowania PD w leczeniu tego typu zakażeń konieczne są dalsze badania.
14. Stosowanie wankomycyny w mieszanej populacji pacjentów i leczeniu zakażeń bakteriami Gram -dodatnimi pozwoliło w czasie 48 godzin leczenia (bez korekty dawkowania) na osiągnięcie właściwego stężenia 15-20mg/L jedynie u 27% chorych.
15. Pacjenci septyczni z zakażeniem *MRSA* ($MIC \leq 1$) uzyskali w 90% zalecane stężenie 15-20mg/L co skutkowało 100% skutecznością kliniczną. Wyniki badania są potwierdzeniem międzynarodowych zaleceń i dowodem na skuteczność wankomycyny wobec *MRSA* o dobrej wrażliwości ($MIC \leq 1$).
16. Pacjenci z zakażeniami *MRCNS* oraz *Enterococcus faecium* uzyskali podobny PD indeks (< 200) oraz zadowalającą i podobną skuteczność kliniczną i eradykację.
17. Stosowanie wankomycyny we wlewie ciągłym pozwoliło na szybsze uzyskanie optymalnego stężenia (CI:24h vs II:72h) co jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań.
18. Stosowanie wankomycyny we wlewie ciągłym nie miało wpływu na poprawę przeżywalności pacjentów z ciężką sepsą.

19. Częstość występowania AKI u pacjentów z ciężką sepsą występująca podczas leczenia wankomycyną (31%) nie różniła się w obu metodach podawania (CI vs II).
20. Częstość występowania AKI współistniejąca z leczeniem wankomycyną w obu badaniach (27-31%) nie była wyższa od znanego z badań klinicznych odsetka AKI współistniejącego z sepsą bez czynników ryzyka. Leczenie wankomycyną z zastosowaniem zasad modyfikowania PK/PD można uznać za bezpieczne.
21. Stosowanie zasad TDM dało efekt farmakoekonomiczny w postaci redukcji kosztów leczenia piperacyliną z tazobaktamem a także wankomycyną.

Współpraca pomiędzy personelem lekarskim oddziałów intensywnej terapii, mikrobiologami i farmakologami klinicznymi stanowić powinna niezbędny element procedury antybiotykoterapii w leczeniu sepsy. Zasady modyfikowania PK/PD w szczególności w przypadku stosowania leków obarczonych ryzykiem toksyczności stanowią w krajach rozwiniętych podstawowy element terapii. Prezentowany cykl prac i podejście do antybiotykoterapii jest zgodne ze współczesnymi kierunkami badań naukowych. Oryginalnym osiągnięciem przedstawionego cyklu badań jest wykazanie licznych korzyści dla chorego i przydatności w praktyce klinicznej dawkowania wybranych antybiotyków z zastosowaniem terapeutycznego modyfikowania dawki w czasie realnym podczas leczenia zakażeń u pacjentów z objawami ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego. Mam nadzieję, iż moje wieloletnie i przyszłe badania w obszarze antybiotykoterapii monitorowanej u pacjentów septycznych przyczynią się do powstania polskich zaleceń antybiotykoterapii uwzględniających zasady PK/PD oraz obowiązkowe, terapeutyczne monitorowanie antybiotyków, w pierwszej kolejności potencjalnie nefrotoksycznych jak aminoglikozydy czy wankomycyna, mających poprawić skuteczność i bezpieczeństwo leczenia antybiotykami pacjentów z sepsą. Dodatkowo obserwowany efekt farmakoekonomiczny przy stosowaniu TDM może stanowić kolejny element przemawiający do decydentów. W dziedzinie badań nad skutecznością antybiotykoterapii ciężkich zakażeniach ogólnoustrojowych planuje w przyszłości poszerzenie warsztatu badawczego o ocenę antybiotykoterapii podczas ciągłych terapii nerkozastępczych oraz penetracji antybiotyków do różnych przestrzeni organizmu i widzę szanse na poszerzenie współpracy z krajowymi a także liczącymi się w świecie ośrodkami badawczymi.

W trakcie realizacji pracy posługiwano się definicją sepsy zgodną z ustaleniami Konferencji na temat definicji sepsy z 2001 roku wyróżniającymi ciężką sepsę i wstrząs septyczny.

(Levy MM, Fink MP, Marshal JC et al.; International Sepsis Definitions Conference ,2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.*2003;29(4):530-538)

9) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

W obszarze moich zainteresowań dotyczących zastosowania antybiotykoterapii w leczeniu ciężkiej sepsy napisałam cykl 4 monotematycznych artykułów poglądowych (jestem jedynym autorem każdej publikacji) opublikowanych w czasopismach *Anestezjologia Intensywna Terapia i Sepsis*. W pierwszym z serii artykułów *Duszyńska W. Antybiotykoterapia zakażeń bakteriami Gram- ujemnymi u chorych w OIT w kontekście wielooporności. Anestezjol.Int.Ter.2010,42 (3): 160-166* omówiłam mikrobiologiczne aspekty antybiotykoterapii (mechanizmy oporności) w leczeniu ciężkich zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi. Narastająca oporność szczepów bakterii Gram- ujemnych na antybiotyki o zasięgu globalnym w znacznym stopniu ogranicza możliwości terapeutyczne i wymusza konieczność poszukiwania nowych opcji terapeutycznych w tym stosowania innych niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dawek leków, innych sposobów ich podawania, stosowania terapii skojarzonej czy powrotu do dawno nie używanych leków jak kolistyna. Kolejne 2 artykuły poglądowe zostały wybrane do cyklu „wskazanego osiągnięcia naukowego”. Publikacje te jako pierwsze w polskim piśmiennictwie w tak szerokim zakresie opisywały odmienności farmakokinetyki antybiotyków u pacjentów septycznych i wskazywały na istniejącą tendencje w anglojęzycznym piśmiennictwie naukowym do zmiany podejścia do antybiotykoterapii u pacjentów septycznych, były powodem licznych zaproszeń na konferencje krajowe i międzynarodowe, doczekały się cytowań w czasopismach polskich i zagranicznych z IF. Wspomniane artykuły poglądowe powstały po odbyciu przeze mnie szkolenia z dziedziny zastosowania oznaczeń minimalnego stężenia hamującego (MIC) i modyfikowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego (PK/PD) w terapii celowanej ciężkich zakażeń “MIC and PK/PD for targeting antimicrobial therapy of critical infections”, (w Szwecji w 2006 roku) i były teoretycznym wstępem do zagadnienia które, jest tematem wiodącym moich zainteresowań naukowych. Celem praktycznego zastosowania podstaw teoretycznych modyfikowania farmakokinetyczno- farmakodynamicznego w leczeniu pacjentów septycznych opracowałam projekt badawczy dotyczący antybiotykoterapii monitorowanej i modyfikowanej w leczeniu piperacyliną z tazobaktamem. Zorganizowałam i nawiązałam współpracę z dr Beatą Kowalską-Krochmal z Zakładu Mikrobiologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (kierownik: dr. habil. Marzenna Bartoszewicz)

oraz z dr Magdaleną Hurkacz, dr Krystyną Głowacką i kierownikiem Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu panią prof. dr habil. Anną Wielą-Hojeńską a także z dr Krzysztofem Jaworskim i prof.dr habil. Marcinem Świtałą z Katedry Biochemii, Farmakologii i Toksykologii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu (kierownik prof. dr habil. Maciej Ugorski). Pionierskie wyniki badań zastosowania wlewu ciągłego piperacyliny z tazobaktamem w leczeniu zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną u pacjentów OIT przedstawiałam na Konferencji Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii w Krakowie w 2008 roku. Leczenie antybiotykiem modyfikowane było poziomem stężenia (piperacyliny) w surowicy i indeksem farmakodynamicznym. Kontynuacja badania nad piperacyliną zaowocowała publikacją w *International Journal of Antimicrobial Agents* i nawiązaniem osobistej współpracy z doktorem (aktualnie profesorem) Fabio Silvo Taccone z Oddziału Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego Erasme w Brukseli (kierownik: profesor Jean Louis Vincent). W ocenie międzynarodowych ekspertów naukowych jest to pierwsza na świecie praca o modyfikowaniu dawkowania piperacyliny w czasie realnym u pacjentów septycznych. W kolejnym artykule poglądowym *Duszyńska W Leczenie zakażeń grzybiczych o etiologii Candida w oddziale intensywnej terapii. Sepsis 2010,3 (6): 369-374* przedstawiłam aktualne poglądy na temat leczenia i diagnostyki zakażeń szczepami *Candida spp.* u pacjentów septycznych. Podobnej tematyce poświęciłam pracę badawczą *Duszyńska W, Barteczko-Grajek B, Drózdź A, Litwin A. Optymalizacja leczenia przeciwgrzybicznego w Oddziale Intensywnej Terapii na podstawie dwóch metod leczenia empirycznego. Sepsis 2012,2 (5): 67-73* opublikowaną w czasopiśmie *Sepsis*, w której wraz ze współautorami wykazałam, że właściwa i wcześnie zastosowana empiryczna terapia przeciwgrzybiczna u pacjentów z ciężką sepsą w oparciu o wartość *Candida Score* i monitorowanie poziomu prokalcytoniny skutkowała wyższym odsetkiem wyleczonych, trzykrotnie niższą śmiertelnością i krótszym czasem hospitalizacji.

Zastosowanie zasad terapeutycznego monitorowania stężenia leku (TDM, therapeutic drug monitoring) w leczeniu amikacyną, netylmycyną i wankomycyną u pacjentów septycznych jest przedmiotem moich wieloletnich badań naukowych. Pionierskie w Polsce wyniki zastosowania TDM w leczeniu amikacyną i netylmycyną u pacjentów z objawami zespołu ciężkiej sepsy przedstawiałam na Konferencji Anestezjologii i Intensywnej Terapii w 2010 roku i opublikowałam w czasopiśmie *Sepsis Duszyńska W, Kowalska-Krochmal B, Hurkacz M, Durek G. Zastosowanie modelowania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego w*

leczeniu ciężkiej sepsy. Sepsis 2010,3 (2): 121-131 jako opis przypadku leczenia ostrego powikłanego zapalenia trzustki (efektywne klinicznie zastosowanie wysokiej dawki amikacyny w leczeniu skojarzonym).

Opracowanie przeze mnie protokołu badawczego i zorganizowanie badań dotyczących stosowania Amikacyny i Wankomycyny u pacjentów septycznych zaowocowały pozostałymi publikacjami z tego obszaru badań (między innymi w *Critical Care* i *Minerva Anesthesiologica*) i kontynuacją współpracy z uniwersyteckim ośrodkiem naukowym w Brukseli.

W ramach aktywności naukowej w tym obszarze opracowałam wraz z prof.dr habil. Andrzejem Küblerem procedurę oddziałową pt. *”Wytyczne empirycznej, celowanej i profilaktycznej terapii antybiotykowej w Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.”* i procedurę szpitalną pt. *„Rozpoznanie i leczenie przedszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc.”*

W Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym od wielu lat odpowiedzialna jestem za politykę antybiotykową w OIT.

W ramach kolejnej aktywności naukowej od 1994 roku zajmuję się monitorowaniem i sprawozdawczością zakażeń szpitalnych oraz sepsy w OIT. Począwszy od 2007 wspomniane dane przedstawiam w postaci co miesięcznych raportów. Dysertacja doktorska pod kierownictwem prof.dr habil. Andrzeja Küblera zatytułowana *„Analiza zmian flory bakteryjnej w oddziałach intensywnej terapii.”* dotyczyła wspomnianego obszaru zainteresowań i była w opinii jednego z recenzentów najszerszym opracowaniem dotyczącym monitorowania zakażeń szpitalnym w Polsce w chwili jej powstania (1998). Zagadnienia dotyczące problematyki zakażeń szpitalnych i sepsy były przeze mnie wielokrotnie prezentowane na konferencjach naukowych oraz publikowane jako prace oryginalne, materiały szkoleniowe, streszczenia w materiałach zjazdowych, poniżej wymieniam tylko wybrane.

1. **Duszyńska W.** *Monitorowanie zakażeń szpitalnych.* Eter; 2000; 2:3-23.
2. **Duszyńska W,** Kübler A, Stankiewicz M. *Infekcje grzybicze u chorych oddziałów intensywnej terapii.* Med. Intens. Rat. 2000; 3 (2): 5-11
3. **Duszyńska W,** Stankiewicz M, Kübler A. *Struktura zakażeń szpitalnych po pięciu latach nadzoru mikrobiologicznego w OIT.* Zakażenia 2001; 1:38-40.

4. Kübler A, Durek G, Zamirowska A, **Duszyńska W**, Pałysiński B, Gaszyński W. *Severe sepsis in Poland- results of internet surveillance of 1043 cases.* Med. Sci. Monit. 2004; 10 (11): CR635-641.
5. Kübler A, Durek G, Zamirowska A, **Duszyńska W**, Lysenko L. *Severe sepsis in Poland –results of 1 year registration.* Society of Critical Care Medicine 34th Critical Care Congress.Phoenix (USA), January 15-19, 2005.Poster presentation. Abstract. Crit.Care Med.2004; 32 (12) suppl, A146,poz 525
6. Kübler A, **Duszyńska W**, Barteczko B, Grotowska M. *Implementation of severe sepsis bundles by the Intensive Care Units in Poland- preliminary results.* 3rd International Congress”Sepsis and Multiorgan Dysfunction” Weimar, September 5-8,2007.Abstract. Infection, 2007; 35,suppl II,10
7. Kübler A, Durek G, **Duszyńska W**, Barteczko B, Grotowska M.: *Four years of severe sepsis surveillance in Poland.* 3rd International Congress”Sepsis and Multiorgan Dysfunction” Weimar, September 5-8,2007. Abstract. Infection, 2007; 35,suppl II,10
8. **Duszyńska W**, Barteczko-Grajek B, Kübler A. *Monitoring of nosocomial infections using the HELICS network.* Anesthesiol. Intens. Ther 2008; 40:17-21
9. Kübler A, **Duszyńska W**, Rosenthal VD, Kaiser T, Barteczko-Grajek B, Szewczyk E *Device-associated infection rate in intensive care unit of university hospital in Poland, data for 2010:findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC).* Abstract.15th WFSA World Congress of Anaesthesiologists. Buenos Aires, Argentina 2012 25-30. March; Brit.J.Anesth.2012 vol 108 suppl.2 ; s.ii78-79,poz.359.00
10. **Duszyńska W**, Rosenthal VD, Szewczyk E, Woźnica E, Węgrzyn P, Kübler A. *Odcewnikowe zakażenia krwi u pacjentów Oddziału Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. 28 miesięcy obserwacji w systemie INICC.* Abstrakt. Anestezjol. Intens. Ter. 2014 ; suppl 1.; s.78-79 poz.P5-7.1
11. **Duszyńska W**, Rosenthal VD, Barteczko-Grajek B, Dragan B, Kübler A. *Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną.7 letni okres monitorowania w systemie INICC w OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.* Abstrakt. Anestezjol. Intens. Ter. 2014 ; suppl.1; s.80 poz.P7-5.4
12. **Duszyńska W**, Rosenthal VD, Dragan B, Litwin A, Woźnica E, Kübler A. *Zakażenia krwi związane z dostępem naczyniowym w Oddziale Intensywnej Terapii Szpitala*

Uniwersyteckiego we Wrocławiu-wyniki obserwacji według projektu INICC. Forum zakażeń 2014; 5 (5): 257-262

13. **Duszyńska W**, Rosenthal VD, Dragan B, Węgrzyn P, Mazur Anna, Wojtyra P, Tomala A, Kübler A *Monitorowanie zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną według projektu INICC -doświadczenia jednego ośrodka. Anestezjol. Intens. Ter. 2015; 47 (1): 35-41*
14. **Duszyńska W**, Rosenthal VD, Litwin A, Woźnica E and Kübler A. *Catheter-associated bloodstream infections in an ICU of a University Hospital in Wrocław, Poland: International Nosocomial Infection Control Consortium's findings. Abstract. Crit. Care 2015 vol. 19 suppl.1; s.S26 poz.P74supl.*

W 2000 roku napisałam rozdział pt. „*Monitorowanie kliniczne zakażeń szpitalnych w oddziale intensywnej terapii*” w książce pt. „*Zakażenia w intensywnej terapii. Miejsce i rola antybiotyków.*” (Urban&Partner, 2000). Od 2010 roku jestem członkiem dużej międzynarodowej organizacji INICC (International Nosocomial Infection Control Consortium) mającej siedzibę w Buenos Aires. Osobista współpraca z wyżej wymienioną organizacją pozwoliła mi wraz ze stworzonym w OIT zespołem a także szpitalnym Zespołem Kontroli Zakażeń na uczestnictwo w międzynarodowych projektach naukowych dotyczących monitorowania zakażeń w OIT, higieny rąk, także zakażeń chirurgicznych miejsca operowanego. Rezultaty różnych projektów badawczych w tym obszarze opublikowane zostały w kilku renomowanych czasopismach amerykańskich: **Kübler A, Duszyńska W, Rosenthal VD, Fleischer M, Kaiser T, Szewczyk E, Barteczko-Grajek B. Device-associated infection rates and extra length of stay in an intensive care unit of a university hospital in Wrocław, Poland: International Nosocomial Infection Control Consortium's (INICC) findings. Journal of Critical Care 2012, 27,105.e5-105.e10, Rosenthal VD, Pawar M, Leblebicioglu H et al [contrib. Duszyńska W] Impact of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) multidimensional hand hygiene approach over 13 years in 51 cities of 19 limited-resource countries from Latin America, Asia, the Middle East and Europe Infect.Contr.Hosp.Epidemiol.2013 vol 34,4:415-423** oraz **Rosenthal VD, Ritchmann R, Singh S et al. [contrib Duszyńska W] the International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 30 countries,2005-2010.Infect.Contr.Hosp.Epidemiol.2013, 34,6:597-604.** W 2014 roku zostałam jedynym polskim współautorem międzynarodowego raportu INICC dotyczącego epidemiologii

zakażeń szpitalnych związanych ze stosowaniem urządzeń medycznych (DA-HAI, device-associated health care-associated infections) obejmującego nadzór nad zakażeniami w okresie od 2007 do 2012 roku, opublikowanego w American Journal of Infection Control. *VD Rosenthal, DG Maki, Y Metha, H Leblebicuoglu, ZA Memish, HH A-Mousu, H Balkhy, B Hu, C Alvarez-Moreno, EA Medeiros, A Apisarnthanarak, L Raka, LE Cullar, A Ahmed, Ja Navoa-Ng, AA El-Kholy, SS Kanj, I Bat-Erdene, W Duszyńska, N Van Truong, LN Pazmino, LCH See-Lum, R Fernandez Hidalgo, G Di-Silvestre, F Zand, S Hlinkova, V Belskiy, H Al-Rahma at all International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device –associated module. American Journal of Infection Control 2014; 42:942-56.* Wspomniany artykuł jest zwieńczeniem mojej wieloletniej aktywności w dziedzinie zakażeń szpitalnych i niewątpliwym wkładem w międzynarodowe osiągnięcia Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego.

Swoją aktywność naukową w dziedzinie zakażeń szpitalnych skierowałam w chwili obecnej na ocenę zalecanych przez uznane międzynarodowe organizacje naukowe zabiegów profilaktycznych co mam nadzieję zakończy się opublikowaniem kolejnych badań naukowych.



Wrocław, 23.03.2016

dr n.med. Wiesława Duszyńska