

ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN SEPSISUL CANDIDOZIC LA PACIENTUL CRITIC

(*Revista literaturii*)

Victor Cojocaru¹, Elena Untila¹, Doriană Cojocaru², Virgiliu Guțan¹, Elena Moraru¹

¹Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.2, USMF ‘Nicolae Testemițanu’

²Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.1 ‘Valeriu Ghereg’, USMF ‘Nicolae Testemițanu’

Summary

Diagnostic and treatment aspects of Candida sepsis in critical patient (literature review)

The statistics consider *Candida* spp. infections the fifth cause of sepsis in Europe, after *Staphylococcus aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* and *Enterococcus*. This is due to progress in modern medicine, that is responsible for increasing rate of the patients survival after transplant of organs, chemotherapy, radiotherapy, antibiotic therapy or immunosuppressive therapy. Taking into consideration the difficulty of the clinical and laboratory diagnostic the elective therapy is decisive for the critical patient.

Rezumat

Datele statistice situează infecțiile cu *Candida* spp. drept a cincea cauză de sepsis nozocomial în Europa, după stafilococul auriu, stafilococul coagulazo-negativ și enterococ. Aceasta se datorează progreselor majore realizate de medicina modernă, considerate cu două decenii în urmă cvasi-irealizabile, care sunt responsabile nu numai de creșterea speranței de viață, ci și de creșterea numărului de pacienți care supraviețuiesc cu organe transplantate, chimioterapie, radioterapie, repetate cure de antibiotice cu spectru larg de acțiune sau tratamente imunoderesoare. Date fiind dificultatea diagnosticului clinic și a celui de laborator, terapia de primă intenție adecvată este decisivă pentru prognosticul bolnavului critic.

Actualitate

Studii recente efectuate atât în SUA, cât și în Europa, obiectivează incidența crescândă a infecțiilor fungice nosocomiale, incidență care a crescut dramatic în proporție de 20,7%, în ultimii 20 ani, subliniind și rata îngrijorător de ridicată a mortalității, care poate atinge în jur de 40% pentru candidozele invazive și până la 90% pentru aspergilozele invazive apărute la pacienți transplantați¹⁵. Datele statistice situează infecțiile cu *Candida* drept a cincea cauză de sepsis nozocomial în Europa, după stafilococul auriu, stafilococul coagulazo-negativ și enterococ⁹.

În ceea ce privește frecvența izolării diverselor specii de levuri, se constată tendința diminuării proporției tulpinilor de *Candida albicans* și creșterea frecvenței speciilor *non-albicans* ale genului *Candida* și a celor aparținând altor genuri: *Aspergillus*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Malassezia* etc. Speciile a căror implicare în apariția fungemiilor înregistrează un trend ascendent – *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* ș.a., se caracterizează printr-un *pattern* de sensibilitate la antifungice diferit de cel al tulpinilor de *C. albicans*, proporția tulpinilor rezistente fiind în continuă creștere^{11,1}.

Datele statistice arată că tot mai mulți bolnavi internați în secțiile de ATI sunt colonizați la porțile de intrare cu tulpini de fungi (cel mai adesea de *Candida albicans*), existând în permanență riscul unei infecții fungice invazive la bolnavul critic¹⁰. Date fiind dificultatea diagnosticului clinic și a celui de laborator, terapia de primă intenție adecvată este decisivă pentru prognosticul bolnavului critic. Și în acest caz epidemiologia tulpinilor de fungi și rezistența la antifungice constituie aspecte majore ale succesului terapeutic.

Etiologie. *Candida* spp. sunt microorganisme unicelulare, comensale, ce se găsesc în mod uzual în flora saprofită a cavității bucale și a tubului digestiv; mai rar apar pe piele (*C. nonalbicans*), în tractul genital feminin, în tractul urinar, la pacienții sondați (*C. albicans*), în spută, de dimensiuni mici 4-6 μm, ovoidale, cu perete subțire, se reproduc prin înmugurire.

Există peste 150 de specii de *Candida*, însă doar 9 sunt considerate patogene pentru om: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata* sunt microorganisme condiționat patogene, determinând infecții doar la cei cu factori de risc.

Factori de risc pentru apariția sepsisului fungic sunt ^{6,9}:

- stările de imunodepresie (consecutive intervențiilor chirurgicale majore, traumatismelor, diabetului, terapiei cu corticosteroizi, deficitelor imunitare congenitale sau dobândite prin terapia imunosupresoare post-transplant);
- utilizarea prelungită (>5 zile) a cateterelor venoase centrale (implantate în vederea hemodializei sau nutriției parenterale);
- ședere în terapie intensivă >7 zile;
- arsurile (>50% din suprafața corporală, datorită posibilității de translocare a levurilor în patul vascular prin compromiterea rolului de barieră a pielii și atrofia mucoasei gastrointestinale, subsecventă răspunsului inflamator sistemic sever declanșat de injuriile termice);
- antibioterapia / profilaxia cu spectru larg;
- nutriție parenterală totală;
- ventilație mecanică;
- hemodializă;
- scoruri mari de severitate (APACHE, SAPS, SOFA);
- intervențiile chirurgicale pe intestin, peritonita manifestă clinic, pancreatita acută;
- colonizare răspândită cu *Candida albicans* (≥ 2 locusuri);
- vârstele extreme (bătrâni și nou-născuți prematur)

În majoritatea cazurilor, infecțiile candidozice invazive sunt de origine endogenă, dar și sursele exogene-persoanele purtătoare, dispozitivele medicale sau soluțiile perfuzabile contaminate, pot reprezenta factori epidemiologici importanți.

Rezistența la antifungice reprezintă o problemă actuală, din ce în ce mai acută, în special pentru clinicieni, datorită noilor tendințe de creștere semnificativă a frecvenței tulpinilor levurice rezistente, responsabile de infecții sistemice. Pe lângă rezistența genetică față de unii agenți antifungici (*C. lusitaniae* la amfotericină B, *C. krusei* la fluconazol), actualmente se constată o urgență a tulpinilor cu rezistență dobândită față de agenții antifungici în general și față de derivații azolici în special.

Manifestările clinice ale sepsisului candidozic sunt nespecifice și nu se disting de cele ale unui sepsis de origine bacteriană. Alterarea stării generale, sindromul inflamator sistemic (tahicardie, tahipnee, febră >38°C), refractar la antibioterapia cu spectru larg, se înregistrează la 95-97% din bolnavi.

20-25% din pacienți dezvoltă insuficiență respiratorie acută, 15-25% șoc toxico-infecțios, iar 30-40% - semne de afectare a diverselor organe și sisteme⁶.

Afectarea oculară (2-29% din bolnavii cu candidemie), manifestată prin endoftalmită sau corioretinită candidozică, decurge cu diminuarea acuității vizuale, vedere încețoșată, scotoame, dureri, edem moderat conjunctival și palpebral, abcese retiniene. La examenul oftalmologic se determină edemul corneei, hipopion sau exudat fibrinos în camera anterioară, focare alb-galbui cu limite imprecise în retină, opacifierea difuză sau focală a corpului vitros.

Afectarea renală (5-20% din bolnavii cu candidemie) de obicei este însoțită de formarea de microabcese. Clinic apare febră, frison, dureri în regiunea lombară sau abdomen, schimbări în analiza urinei. Insuficiența renală acută se dezvoltă la 5-15% bolnavi cu candidemie.

Afectarea SNC decurge cu un tablou clinic polimorf, nespecific cu cefalee, redoare de ceafă, confuzie, dezorientare (mascate însă frecvent de alterarea stării de conștiență). Se diagnostichează prin izolarea *Candida spp.* din LCR.

Afectarea pulmonară se manifestă prin semne de detresă respiratorie, febrilitate, tusă, dispnee, dureri în cutia toracică și hemoptizii, care nu regresează la administrarea de antibiotice cu

spectru larg. De regulă însă afectarea clinică a plămânului se însoțește de simptomatologie minimă și modificări radiologice nespecifice.

Endocardita candidozică se dezvoltă la 5-13% din bolnavii cu candidemie. Manifestările clinice a endocarditei candidozice și bacteriene sunt identice: tablou ascultativ al leziunilor valvulare, insuficiență cardiacă progresivă, febră refractară la antibioterapie. La examinarea Echo a cordului se determină vegetații masive pe valve. Diagnosticarea se face prin punerea în evidență a *Candidaei spp.* în materialul prelevat (endocard, valve afectate), precum și în baza apariției semnelor de afectare a sistemului cardio-vascular la bolnavii cu candidemie.

Afectarea cutanată și a țesutului subcutanat apare la 3-10% din pacienți cu candidemie și se caracterizează prin apariția de papule cu diametrul de 0,5-1cm sau abcese subcutanate.

Artrita și osteomielita apare în rezultatul diseminării hematogene. Vertebrele sunt cel mai frecvent implicate în proces. Semnele clinice sunt nespecifice: durere, edemul și hiperemia tegumentelor regiunii afectate, limitarea amplitudinii mișcărilor.

Diagnosticul de laborator se bazează pe izolarea fungilor din sânge sau alte locusuri, care în normă sunt sterile.

Examenul microscopic direct a biosubstratelor trebuie făcut sistematic, permițând orientarea rapidă a diagnosticului, acesta frecvent rămânând singura „dovadă” de natură biologică a infecției.

Hemocultura este pozitivă doar în 50% din cazurile de infecție fungică invazivă. Este suficientă o singură hemocultură pozitivă și trebuie început imediat tratamentul antifungic.

Urocultura pozitivă (> 10000 UFC/ml la nonneutropenici și 1000 UFC/ml la neutropenici) poate însemna contaminare, colonizare sau infecție. Contaminarea, în cazul în care nu sunt respectate regulile de recoltare corectă, apare în special la femei. Colonizarea se referă la aderarea asimptomatică a levurilor la cateterul urinar. Atât în cazul contaminării cât și în cazul colonizării sau al infecției vor apărea un număr mare de colonii, astfel încât nu se poate face diagnosticul diferențial între cele trei situații. În absența piuriei și numărul mic de colonii se exclude infecția urinară cu *Candida*.

Cultura din spută, lavajul bronho-alveolar. Evidențierea *Candida* în spută nu are valoare diagnostică dacă pacientul nu este simptomatic. Utilizarea excesivă a terapiei antifungice la pacienții ce au colonizare a căilor aeriene duce la selectarea de tulpini rezistente. Nici prezența *Candidaei* în secreția traheală nu este marker de infecție pulmonară cu *Candida*. Confirmarea candidozei pulmonare se face prin examen biptic.

Diagnostic serologic. Pentru candidoză se dozează compusul manan și manoproteinele din structura peretelui celular (markeri de infecție invazivă).

Fungigrama. Pentru un diagnostic de laborator corect trebuie respectate următoarele etape:

- recoltarea corectă a produsului patologic;
- transportul rapid la laborator;
- procesarea rapidă a probei în laborator;
- examen microscopic direct;
- detectarea de antigene, anticorpi fungici;
- însămânțarea pe medii corespunzătoare;
- izolarea și identificarea speciei pe baza caracteristicilor de cultură, metode biochimice etc.
- testarea sensibilității la antifungice- fungigrama.

Agentul etiologic se confirmă numai prin corelarea rezultatelor acestor metode.

Diagnostic imagistic:

- ecografie, CT, RMN pentru evidențierea focarelor septice abdominale sau cardiace;
- examen oftalmologic pentru evidențierea afectării oculare.

Tratamentul antifungic trebuie inițiat în primele 24h de la izolarea *Candida spp.* în sânge sau biosubstrate, care în normă sunt sterile. Este indicată înlăturarea sau înlocuirea tuturor

cateterelor intravasculare și altor surse posibile de infecție (catetere urinare, șunturi, proteze ș.a.)⁸.

Un component important al tratamentului îl constituie diminuarea factorilor de risc (anularea sau scăderea dozelor de GC, compensarea DZ etc.).

Alegerea preparatului antimicotic depinde de starea generală și vârsta pacientului, prezența neutropeniei, de tipul agentului declanșator și sensibilitatea lui (Tabelul 1).

Caspofunginul are efect bactericid pe toate speciile de *Candida*, cu excepția a câtorva tulpini de *C. parapsilosis*, inclusiv pe cele rezistente la azoli. Se distinge printr-o tolerabilitate mai bună, comparativ cu polienele și azolii, frecvență mică a reacțiilor adverse și a interacțiunilor medicamentoase¹³. De obicei este indicat în terapia empirică, când agentul declanșator este încă necunoscut sau starea bolnavului este instabilă; la pacientul neutropenic; sepsis cu *Candida albicans/nonalbicans* –rezistentă la fluconazol. Caspofunginul nu se folosește în tratamentul antifungic profilactic.

Amfotericina B este un antibiotic fungicid, cu spectru larg, cu o bună eficiență. Profilul slab de tolerabilitate, având reacții adverse multiple, frecvente și importante; nefrotoxicitatea și reacțiile adverse legate de locul de administrare sunt principalele limitări, acestea impunând frecvent întreruperea tratamentului¹³. Deaceia Amfotericina B este indicată doar în cazul intoleranței sau lipsei altor antimicotice. În ideea îmbunătățirii toleranței s-au dezvoltat preparate încorporate în veziculele lipozomale sau legate de un suport lipidic, însă costul foarte ridicat și farmacocinetica mai puțin previzibilă împiedică recomandarea acestora ca prima linie de tratament în infecțiile fungice invazive⁵.

Tabelul 1

Starea generală a pacientului este de gravitate medie sau gravă, administrare recentă de antimicotice azolice	<i>Caspofungin</i> i/v 70mg în 1zi, apoi 50mg/zi (A)
Starea generală a pacientului este stabilă, nu au fost administrate antimicotice azolice	<i>Fluconazol</i> i/v sau p/o 12mg/kg în 1zi, apoi 6mg/kg/zi (A)
Neutropenie	<i>Caspofungin</i> i/v 70mg în 1zi, apoi 50mg/zi (A); <i>Voriconazol</i> i/v 6mg/kg în două prize în 1zi, apoi 4mg/kg/zi în două prize (A); <i>Amfotericina B complex lipidic</i> 3-5mg/kg/zi (C).
Agent declanșator necunoscut	<i>Caspofungin</i> i/v 70mg în 1zi, apoi 50mg/zi (A)
Agent declanșator: <i>C. albicans</i> , <i>C. lusitaniae</i>	<i>Fluconazol</i> i/v sau p/o 12mg/kg în 1zi, apoi 6mg/kg/zi (B)
Agent declanșator: <i>C. parapsilosis</i>	<i>Voriconazol</i> i/v 6mg/kg în două prize în 1zi, apoi 4mg/kg/zi în două prize (B); <i>Amfotericina B complex lipidic</i> 3-5mg/kg/zi (C);
Agent declanșator: <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. inconspicua</i> , <i>C. norvegensis</i>	<i>Caspofungin</i> i/v 70mg în 1zi, apoi 50mg/zi (B); <i>Voriconazol</i> i/v 6mg/kg în două prize în 1zi, apoi 4mg/kg/zi în două prize (B).

Fluconazolul este activ pe tulpinile de *Candida*, mai puțin pe *C. glabrata*, *C. krusei*, pe *Aspergillus spp*, *C. neoformans*, *H. Capsulatum* și alți fungi rari. Are o frecvență mică a reacțiilor adverse și a interacțiunilor medicamentoase¹³. Incidența înaltă a formelor rezistente la fluconazol, limitează utilizarea acestui preparat înainte de determinarea tipului agentului declanșator, iar efectul său fungistatic – la pacienții cu neutropenie sau instabili clinic. În plus,

fluconazolul nu este indicat în sepsisul candidozic, dacă anterior s-a făcut profilaxia antifungică cu derivați de azol. Se administrează după izolarea agentului declanșator și stabilizarea stării bolnavului. În calitate de preparat de primă linie, fluconazolul este utilizat în secțiile cu incidență joasă a formelor rezistente de *Candida*, precum și în tratamentul profilactic¹².

Voriconazolul este activ atât pe levuri, cât și pe fungi filamentoși, cu efect fungistatic. Principalii agenți pe care este activ *in vitro* sunt: speciile de *Aspergillus*, speciile de *Candida*, inclusiv cele rezistente la derivații triazoli mai vechi, de tip fluconazol. Voriconazolul fiind metabolizat de izoenzimele citocromului P450, inhibitorii sau inductorii acestor enzime pot influența concentrația plasmatică a preparatului. Astfel apar numeroase interacțiuni medicamentoase. Principalele indicații ale voriconazolului sunt: tratamentul aspergilozei invazive, tratamentul infecțiilor fungice invazive severe cu specii de *Candida* rezistente la fluconazol, tratamentul infecțiilor fungice severe determinate de *Scedosporium spp*, *Fusarium spp*¹³.

Se va ține cont la indicarea terapiei antimicotice de situația epidemiologică locală. Dacă în secție este frecventă izolarea speciilor *nonalbicans de Candida*, din start se va indica un antimotic cu spectru larg, de exemplu capsosfungin, iar după stabilizarea stării bolnavului și izolarea agentului-fluconazol sau voriconazol¹⁴.

Profilaxia anterioară cu antimicotice azolice, impune administrarea inițială de capsosfungin.

La bolnavii instabili și până la identificarea agentului infecțios, terapia inițială va include un preparat fungicid la care se înregistrează cea mai mică rezistență printre fungi- capsosfungin², iar în cazul absenței acestuia- amfotericina B. Utilizarea fluconazolului ca preparat de primă linie nu este indicată datorită activității sale fungistatice, precum și gradul înalt de rezistență înregistrat la acest antimotic. După stabilizarea stării clinice a bolnavului și depistarea agentului etiologic, este posibilă administrarea per orală a fluconazolului sau voriconazolului în dependență de sensibilitate.

Bolnavii cu neutropenie sunt predispuși la infecții cu germeni rezistenți la fluconazol. Majoritatea beneficiază de tratament profilactic cu antimicotice azolice, deaceia de primă intenție va fi capsosfunginul sau complexul lipidic de amfotericină B. Voriconazolul se indică în leziunile pulmonare provocate de *Aspergillus spp*.

Terapia antifungică se prelungește timp de 2 săptămâni după dispariția semnelor clinice a infecției sistemice și după ultima hemocultură pozitivă.

Tratamentul antifungic empiric se aplică pacienților cu suspjecție la semne clinice de candidoză invazivă, înainte de confirmarea ei de laborator³.

Principiile tratamentului antifungic empiric:

- terapie inițială cu spectru larg;
- identificarea rapidă a agentului etiologic;
- reconsiderarea tratamentului în funcție de rezultatele de laborator, pe principiul dezescaladării.

La inițierea tratamentului trebuie ales un antifungic cu spectru larg, care să acopere atât fungii de tip levuri, cât și pe cei filamentoși, fungicid, de preferat cu administrare parenterală, cu cât mai puține reacții adverse și la care nu s-au descris tulpini rezistente până în prezent. Se va ține cont de tipul *Candida* izolat din biosubstratele nesterile (material din cavitatea bucală, urină, eliminări din drenaje).

Eficacitatea terapiei empirice precoce este net superioară celei tergiversate (B).

Indicațiile tratamentului empiric sunt:

- pacienții neutropenici, cu febră persistentă după 3-5 zile de antibioterapie adecvată;
- pacienții nonneutropenici, cu febră, ce asociază factori de risc pentru infecție fungică invazivă.

Tratamentul antifungic empiric la pacienții neutropenici febrili

Alternative terapeutice sunt: *Caspofungin*- doza uzuală; *Amfotericina B* – 0,5-0,7 mg/kgc/zi (II-A), *Amfotericina B* complex lipidic 3-5mg/kg/zi (C).

Caspofunginul este prima alegere deoarece^{2,16}:

- are activitate fungicidă;
- este activ pe toate speciile de *Candida*, inclusiv pe cele rezistente la azoli;
- este activ pe toate speciile de *Aspergillus*;
- are eficiență similară cu amfotericina B, dar este mai bine tolerat;
- are nefrotoxicitate mult mai redusă decât amfotericina B;
- are interacțiuni medicamentoase reduse.

Pentru derivații de azol mai vechi, tip itraconazol, fluconazol, există risc de rezistență, în special pentru speciile de *Candida nonalbicans*, mai ales la pacienții care au primit anterior tratament cu azoli.

Fluconazolul poate fi considerat ca alternativă doar dacă:

- pacientul are risc scăzut de aspergiloză invazivă;
- nu are semne sau simptome clinice și radiologice sugestive pentru aspergiloză (pneumonie sinuzită);
- există risc scăzut de infecție cu tulpini de *Candida* rezistente la azoli, conform datelor epidemiologice locale;
- pacientul nu a primit anterior tratament antifungic cu azoli.

Voriconazolul trebuie rezervat pentru tratamentul empiric la pacienții cu transplant de măduvă hematogenă sau la cei cu recăderi de leucemie acută, fără neutropenie (I-A).

Odată început tratamentul empiric, acesta trebuie continuat până când se remite neutropenia (granulocite $1,0 \times 10^9 /l$).

Tratamentul antifungic empiric la pacienții nonneutropenici febrili, cu factori de risc (III-C)

Deși fungii reprezintă una din cele mai frecvente cauze de sepsis la pacienții critici, care asociază mulți factori de risc pentru infecțiile fungice invazive (antibioterapie cu spectru larg, cateter venos central, intervenții chirurgicale, colonizare), iar diagnosticul precoce este dificil, totuși utilitatea tratamentului empiric în această situație nu este foarte bine definită în studiile clinice randomizate.

Tratamentul antifungic empiric ar trebui limitat doar la situațiile în care:

- există colonizare, de preferat în situsuri multiple
- + alți factori de risc asociați
- fără altă cauză corectabilă de febră

Dacă starea bolnavului este de gravitate medie sau gravă, se indică *casposfungin*.

Dacă starea este stabilă și nu s-au utilizat azolii în profilaxie, se administrează *fluconazol*.

Amfotericina B-în caz de intoleranță sau lipsa preparatelor de primă linie.

Durata tratamentului- nu mai puțin de 5zile după normalizarea temperaturii corporale și dispariția semnelor de candidoză invazivă.

Profilaxia. În cazul pacienților din secțiile de terapie intensivă generală nu se recomandă tratament antifungic cu viză profilactică, cu excepția acelor pacienți internați în secții de terapie intensivă în care există rată mare de candidoze invazive, în ciuda măsurilor active, agresive de control al infecțiilor (I-A).

Tratamentul profilactic are indicații restrânse:

- pacienții neutropenici cu transplant de măduvă hematogenă sau în tratament cu citotoxice pentru leucemie acută (I-A)
- pacienții cu transplant hepatic, care asociază cel puțin doi factori de risc din următorii (I-A)
 - Retransplant
 - Creatininemie > 2mg/ dl
 - Coledocojejunostomie
 - Administrarea a > 40U MER intraoperator
 - Colonizare fungică evidențiată în perioada perioperatorie.
 - Nou-născuți cu greutatea < 1500g

Este dovedit că frecvența sepsisului micotic este diminuată de utilizarea profilactică doar a antimicoticelor sistemice (de ex. Fluconazol) în doze adecvate, iar indicarea polienelor perorale, neabsorbabile (nistatină, levorină) este neefectivă (A).

Utilizarea dozelor mici de fluconazol, profilaxia antimicotică la grupele de pacienți cu risc scăzut nu este doar inefficientă, dar și periculoasă prin favorizarea selecției de tulpini rezistente la preparatele antimicotice, apariția reacțiilor adverse și interacțiunilor medicamentoase și cresc costul tratamentului⁶.

Durata optimă a profilaxiei nu este foarte bine stabilită: pe toată perioada de risc crescut pentru prima categorie de pacienți sau în perioada postoperatorie precoce, pentru primitorii de transplant hepatic⁴.

Pentru profilaxie se pot folosi:

- fluconazol p.o. 400mg/ zi;
- itraconazol p.o. 2,5mg/ kgc x 2/ zi.

Nu se recomandă folosirea profilactică a noilor preparate antifungice: voriconazol, caspofungin.

Concluzie

Infecțiile fungice sunt actualmente o problemă din ce în ce mai frecventă și mai dificilă în secțiile de terapie intensivă, fiind gravate de o serie de dificultăți: de diagnostic, de tratament și de o mortalitate foarte mare. Astfel, inițierea terapiei precoce și adecvate este decisivă pentru prognosticul bolnavului critic.

Nu trebuie să pierdem însă din vedere faptul că infecțiile fungice reprezintă un domeniu dinamic, cu permanentă schimbare a fungilor implicați, a spectrului lor de sensibilitate. În același timp există o preocupare permanentă a industriei farmaceutice de a dezvolta noi molecule active pe o plajă mai largă de germeni, inclusiv pe speciile deja cunoscute cu grad mare de rezistență, mai bine tolerate, cu reacții adverse mai reduse.

Bibliografie

1. Asciglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:7-14.
2. Ben de Pauw, Donnelly JP. Caspofungin and systemic fungal infections. *Science Press Ltd.* 2003:32.
3. Calandra T. Candida infections in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 1997; 3:335-41.
4. Cornely O. A. Evidence- based assessment of primar antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003; 101:3365-72.
5. Cannon JP, et al. A prospective and retrospectiv analysis of nephrotoxicity and efficacy of lipid-based amphotericin B formulations. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1107-14.
6. *Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии.* Под.ред. Н.Н.Климко.- Москва, 2010 г.
7. Diekema DJ, et al. Epidemiology of candidemia: 3- years results from emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microb* 2002; 4:1298-302.
8. Herbrecht R.. Traitement des infestions fongiques et oncohematologie, *Reanimation en oncohematologie* 2004, p.425-9.
9. Leather HL, Wingard JR. Prophylaxis, empirical therapy, or pre-emptive therapy of fungal infections in immunocompromised patients: which is better for whom? *Curr Opin in Infect Dis* 2002; 15:369-75.
10. McKinnon P, et al. Temporal assessment of Candida risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001; 136:1401-8.
11. Pappas PG, et al. Guidelines for treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-8
12. Rocco, et al. Effect of fluconazol administration in critically ill patients. *Arch. Surg* 2000; 135:160-5.

13. Stroescu V, et al. Bazele farmacologice ale practicii medicale, Editura Medicala, editia aVI-a 1998, p.1351-56.
14. VFEND TM New York, Pfizer Inc. 2002.
15. Wisplinghoff H, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39:309-17.
16. Walsh TJ, et al. Caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. New Engl J Med 2004; 351:1391-402.

VARIABILITATEA INTERVALULUI R-R. POSIBILITĂȚI DE UTILIZARE ÎN ANESTEZIE REVISTA LITERATURII

Iuliana Dimitriu

Catedra Anesteziologie Reanimatologie "V. Ghereg"

Summary

RR variability. Possibility of use in anesthesia. literature review

It is well known that heart rate variability analysis is useful for appreciating the death risk after myocardial infarction, cardiac diabetic neuropathy, risk of sudden death. Lately, there has been significant increasing number of publications regarding the usefulness of heart rate variability in anaesthesia. There are a lot of articles which try to justify the use of heart rate variability in many anaesthetic fields, analgesia quality, effects of anaesthetic drugs on autonomous nervous system tone, stratification of anaesthetic risk, these being just some of interesting areas. As we live in an era with a rapid technical development it is not long until monitoring of autonomous tone by heart variability analysis will be a routine monitoring technique used by anaesthesiologists in the surgery room. The aim of this literary review was to discuss the possibilities of using heart rate variability analysis in anaesthesia.

Rezumat

Deja este bine cunoscut faptul că analiza variabilității intervalului RR este utilă pentru aprecierea riscului de mortalitate după infarctul miocardic, aprecierea neuropatiei cardiace diabetice, a riscului de moarte subită. În ultimii ani s-a înregistrat o creștere semnificativă a publicațiilor privitor la utilizarea variabilității RR în anestezie. Sunt numeroase publicații în literatura de specialitate care dezvăluie încercări de utilizare a variabilității RR în multe domenii anesteziologice, aprecierea calității analgeziei, efectelor drogurilor anesteziologice asupra tonusului sistemului nervos autonom, stratificarea riscului anesteziologic, fiind doar câteva din subiectele care prezintă interes. Așa cum trăim în era în care dezvoltarea tehnică este rapidă, nu este departe timpul când monitorizarea tonusului autonom prin intermediul variabilității RR va face parte din arsenalul de monitorizare utilizat de rutină de către anestezist în sala de operație. Scopul acestui reviu literar a fost de a aduce în discuție posibilitățile de utilizare a analizei variabilității intervalului RR în anestezie.

Actualitatea

În ultimele două decade asistăm la o creștere a interesului față de relația între sistemul nervos autonom (SNA) și mortalitatea cardiovasculară. Evidențele experimentale de existență a unei asociații între predispoziția la aritmii fatale și semnele de activitate vagală diminuată și activitate simpatică sporită au crescut eforturile în vederea dezvoltării metodelor de apreciere a markerilor disfuncției autonome cardiace. Variabilitatea intervalului RR (VRR) reprezintă unul din markerii promițători ai disfuncției SNA (7).

Fenomenul VRR se referă la oscilațiile intervalului între contracțiile cardiace consecutive. VRR a devenit termenul convențional acceptat pentru a descrie atât variațiile