



Toitumis- ja liikumisravi konverents

Haiglapraktikas kasutatavad toidulisandid

Laura Orav, kliiniline proviisor, Põhja-Eesti Regionaalhaigla

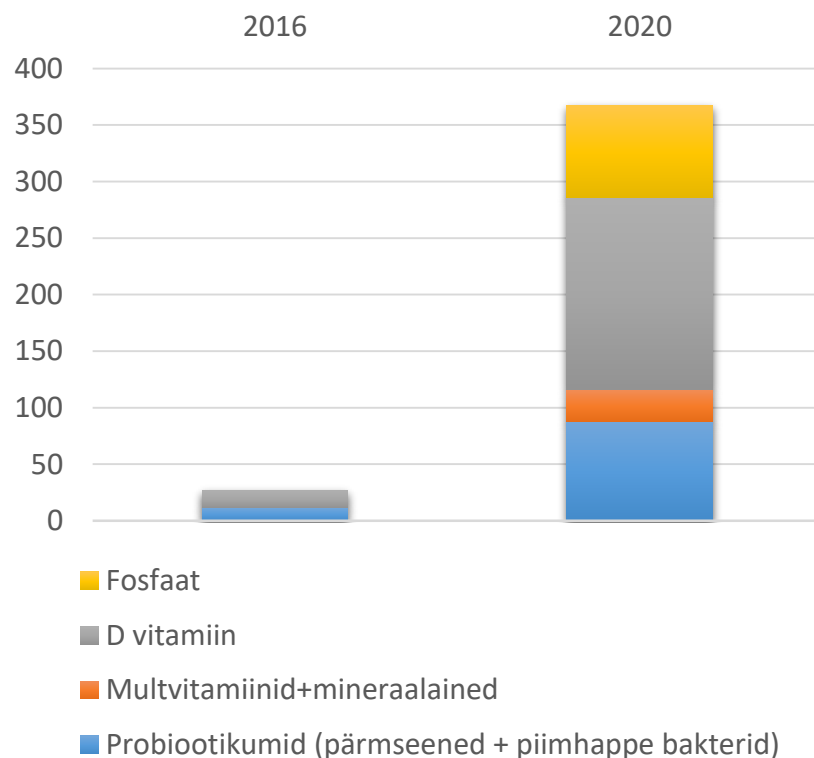
04.02.2021

Sissejuhatus

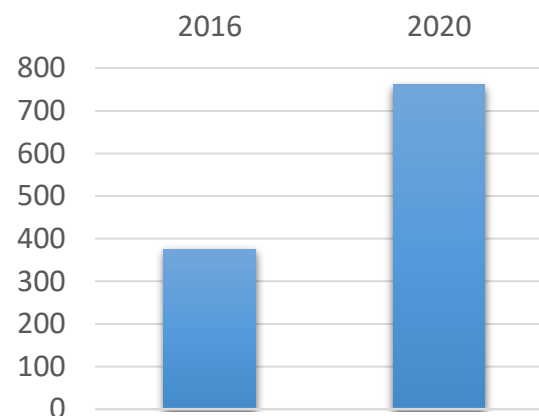
- Sagedasemalt haiglas käsitletavat haigusseisundid, mis vajavad „toidulisandite“ (vitamiinide, mikroelementide, elektrolüütide) asendamist
- Paljud haiglas kasutatavad vitamiinid, mikroelemendid, elektrolüüdid on registreeritud ravimid mitte toidulisandid
 - Registreeritud ravimid: kõik parenteraalsed preparaadid, suukaudne fosfaat, *Saccharomyces boulardii*, jt
 - Toidulisandid: piimahappebakteri preparaadid, enamus suukaudsed multivitamiinid, jt
- Haiglas on oluline suukaudsete ja parenteraalsete preparaatide paralleelne olemasolu , kui võimalik

„Toidulisandite“ kasutuse trend PERHs: 2016 - 2020

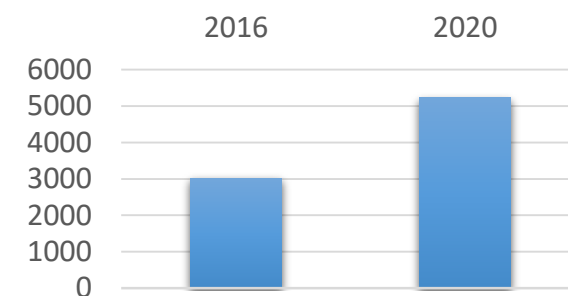
Suukaudsed preparaadid



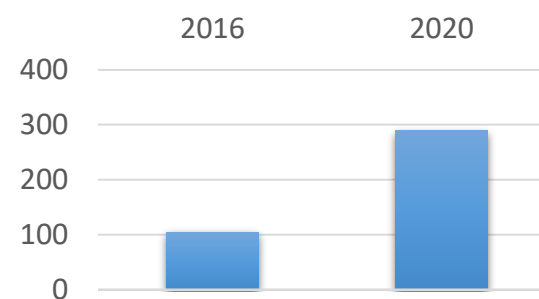
C vitamiin, iv



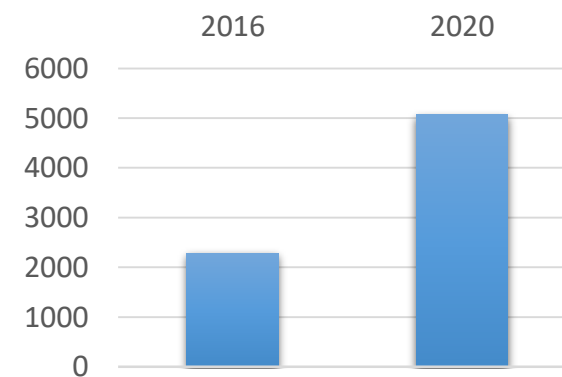
B1 vitamiin, iv



Mikroelemendid, iv



Rasv- ja vesilahustuvad vitamiinid, iv



Sobivaima preparaadi valimine haiglasse

	Neuromulti vit N100	Gritamin B Kompleks tbl N30	Apovit B- kompleks Forte	A. B Kompleks	Berocca Plus N15	Neuromax Forte N100	Benfogamma kaetud tbl 50mg N50	Lamberts vitamiin B1 kapslid 100 mg N90
Vitamiin B1 (tiamiinvesinikkloriid)	100 mg		15 mg		15 mg	100 mg		100 mg
Vitamiin B1 (tiamiinmononitraat)		1,2 mg		30 mg				
Vitamiin B1 (benfotiamiin, rasvlahustuv vorm)							50 mg	
Vitamiin B2 (riboflaviin)		1,6 mg	15 mg	30 mg (?)	15 mg			
Vitamiin B3 (PP/nikotiinamiid)		16,0 mg	60 mg	100 mg	50 mg			
Vitamiin B5 (D-kaltsiumpantotenaat)		6,0 mg	30 mg	50 mg	23 mg			
Vitamiin B6 (püridoksiinvesinikkloriid)	200 mg	2,0 mg	15 mg	20 mg	10 mg	200 mg		
Vitamiin B7 (D-biotiin)		150 mcg		300 mcg	0,15 mg			
Vitamiin B9 (Foolhape)		300 mcg			0,4 mg			
Vitamiin B12 (tsüanokobalamiin)	0,2 mg	3 mcg		20 mcg	0,01 mg	0,2 mg		
Vitamiin C (askorbiinhape)					500 mg			
Kaltsium (karbonaat)					244 mg			
Magneesium (karbonaat)					195 mg			
Magneesium (sulfaatdihüdraat)					328 mg			
Tsink (tsitraattrihüdraat)					32 mg			
Hind N30	3,12	8,5	3,02	5,5	11,46	2,15	4,82	5,23

Intensiivravi patsient

- Intensiivravi patsiendid on tihti **hüpermetabooses seisundis**, millega on neil **suurenenud makrotoitainete, mikroelementide ja vitamiinide vajadus**
 - mikrotoitained on metabolismi substraadiks
- Intensiivravi patsiendid on tihti pikalt parenteraalsel toitmisravigil
- Konkreetseid soovitusi on vähe, eriti annustamise osas
 - Uuringute fookus: tiamiin, vitamiin C ja D



Table 2

Clinical features of the commoner acute trace element and vitamin deficiency states which may become apparent during ICU care.

Micronutrient	Clinical signs	References
Thiamine (B1)	Congestive cardiac failure, lactic acidosis	163
Ascorbic acid	Scurvy	164
Copper	Arrhythmias, altered immunity, pseudo-scurvy	165,166
Selenium	Acute cardiomyopathy	167
Zinc	Delayed wound healing, Infections	168

Septiline šokk

Mariku kokteil: **C vitamiin 1,5g x4 i.v.**
 B1 200mg x2 i.v.
 Hüdrokortisoon 50mg x4 i.v.



Pre-kliinilised uuringud:

- **C-vitamiini** tase organismis langeb: sepsis, hemodialüüs, suured vedelikunihked peri-operatiivselt
 - C vitamiini puudus organismis korreleerub multiorgan puudlikkuse ja surmaga
- Vajalik katehoolamiinide ja kortisooli sünteesiks, defitsiit põhjustab sümpaatilise NS puudulikkuse (vasopleegia)
 - C vitamiin töötab sünergistlikult glükokortikoididega – taastab tundlikkuse glükokortikoididele
- **Tiamiini** puudus esineb ~1/3 sepsise patsientidest
 - seostatakse suurenenud suremusega.
 - defitsiit võib põhjustada deliiriumi ja südame düsfunktsiooni.
 - on nefroprotektiivne kõrgdoosis C-vit manustamisel: vähendab C-vit metabolismi oksalaadiks

Kliinilised uuringud:

- vasopressoorsete ravimite vajaduse vähenemine
- SOFA skoori langus, madalamad prokaltsitoniini tasemed
- võimalik intensiivravi haigete suremuse vähenemine ?

Saadav kasu kaalub üle ohud ?

- Vitamiin C metaboliseerub oksaalhappeks, mis võib tekitada kaltsium-oksalaat nefropaatiat

Vitamiin D asendamine intensiivravis

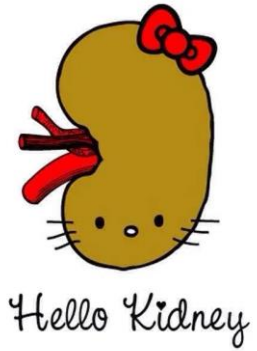
- D vitamiini puudus esineb kuni 50% kriitilises seisundis haigetel

Pascal L Langlois et al.. Clin Nutr. 2018 Aug;37(4):1238-1246.

- D vitamiini defitsiit kriitilistel haigel seostatakse **raskema haiguskuluga, pikema haiglas ja IROs viibimisega, suurema suremusmääraga ja halvema hingamisfunktsiooniga vajades pikemat ventilatsiooni**
 - D vitamiini asendamisest saadud ühest kliinilist kasu pole tõendatud ja on ebaselge
 - Vähe hästi disainitud uuringuid
- Pole teada optimaalne D vitamiini annus kriitilisele haigele
- **Praktikas:** D vitamiini suukaudsed tilgad, 100-200mcg/päevas, vastavalt defitsiidile

*Amrein K, et al. Endocr Connect. 2018;7(12):R304-R15.
Amrein K, et al. Intensive Care Med. 2018.*

Neeruasendusravi



- **Püsidualüüs** tekitab märkimisvääraseid mikrotoitainete kadusid veres
 - Dialüüsi puhul difundeeruvad mikrotoitained dialüüsilahusesse
 - Hemofiltratsiooni puhul surutakse vedelik ja mikrotoitained konvektsiooni teel läbi poolläbilaskva membraani
 - Dialüüsi asenduslahused ei sisalda mikrotoitaineid
- **Vahelduv HD** vähendab samuti tiamiini sisaldust veres, kuid ei tekita alati defitsiiti
- *Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients.*
 - Prospektiivne, 11 IRO patsienti, 19 CRRT sessiooni.
 - 24-h kaod: **seleen** (2x SPK) > **tiamiin** (1.5x SPK) > **vask** (0.3x SPK) > **tsink** (0.2x SPK)
 - Pikendatud CRRT kaasneb oluline **tiamiini ja seleeni** puudus hoolimata asendamisest kehtivate soovitude järgi

M.M.Berger et al. Am J Clin Nutr 2004 Aug;80(2):410-6

Tiamiini asendussoovitused:
PN: 3mg/p , tava dieet: 1mg/p

Neeruasendusravi

- **Vesilahustuvad vitamiinid**

- **Tiamiin: 100mg /p**
- **C vitamiin**
 - IHD
 - Asendus: 100-200mg - 500-1000mg /päevas ?
 - Püsidualüüs
 - Asendus: 1g x2 /päevas ?
 - Kriitilises seisundis (+/- püsidualüüs)
 - Asendus: ≥ 6 g /päevas ?

- **Mikroelemendid**

- **Se, Cu, Zn**
 - Annuste suuruste osas soovitusel puuduvad

- **Praktikas: puudub konsensus**

ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition Intensive care, 2009:

Püsidualüüsi korral 2-3 viaali i.v. *standard multivitamiini/p*

Solvit i.v. 1 viaal:
Vit C 100mg
Tiamiin 3,1mg

Seleen:

- SPK 50-60mcg
- Kadu CRRT puhul on näidatud 2x SPK = 100-120mcg
- Addaven i.v. 1 viaal = 79 mcg

Patrick M. Honore et al. *Annals of Intensive Care* volume 10, :23 (2020)

Marik et al. *Critical Care* 22,: 320 (2018)

Marion Morena et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 17: 3, (2002)

Ingela Fehrman-Ekholm et al. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* Volume 42, 2008

Pierre Singer et al. *Clinical Nutrition* 28 (2009) 387–400



Põletusravi

- Toitmisravi koos mikrotoitainete asendamisega oluline ägedast faasist taastusperioodi lõpuni
- Raskeid põletuskahjustusega patsiente iseloomustab **tugev oksüdatiivne stress, põletikureaktsioon ning pikaajaline hüpermetaboolne ja kataboolne seisund**
- **Suurenenud mikroelementide ja vitamiinide vajadus** (hüpermetaboolne vastus, kaod läbi haavaeksudaadi, jt)
 - Eesmärk immuunsuse toetamine, haavade paranemine ja sarkopeenia preventsioon
 - Mikrotoitainete asendamine vähendab raskete põletushaigete suremust
- Manustamistee vastavalt põletuskahjustusele

Table 2 Vitamin and trace element requirements [125]

Age, years	Vitamin A, IU	Vitamin D, IU	Vitamin E, IU	Vitamin C, IU	Vitamin K, mcg	Folate, mcg	Cu, mg	Fe, mg	Se, mcg	Zn, mg
0–13										
Nonburned	1300–2000	600	6–16	15–50	2–60	65–300	0.2–0.7	0.3–8	15–40	2–8
Burned	2500–5000			250–500		1000 ^a	0.8–2.8		60–140	12.5–25
≥13										
Nonburned	200–3000	600	23	75–90	75–120	300–400	0.9	8–18	40–60	8–11
Burned	10,000			1000		1000 ^a	4		300–500	25–40

^aAdministered three times weekly

	Eesmärk	Kirjandus	Praktika
Tsink, vask, seleen, raud	Immuunsuse taastumine, haavade paranemine, sh lühem intensiivravi periood	Alustada asendamist ägedas faasis. - Cu: 3–3.5 mg/p - Zn: 30–35 mg /p - Se: 350 mcg/p - Fe: ägedas faasis ei asenda Ravi kestus: 2–3 nädalat kui põletus on >20% kehapinnast ? 7-8 päeva kui põletus on 20-40% kehapinnast, 2 nädalat 40-60%, 30 päeva > 60% ? - Haavade täieliku paranemiseni?	<u>Parenteraalne asendus</u> (äge faas või kui pt ei saa enteraalset toitu): - Vesi- ja rasvlahustuvad vitamiinid x1 - Mikroelemendid x1 <u>Enteraalne asendus</u> (vähemalt haiglaperioodi lõpuni): - Multivitamiin+mikroelemendid 2 x soovitatud päeva annus <u>Vastavalt defitsiidi olemasolule:</u> - D vit gtt p.o. - Fe p.o.
Tiamiin	Laktaadi ja püruvaadi metabolismi normaliseerimine	Asendamine ägedas faasis (intensiivravi või alatoitumus). Põletusravi soovitus puudub.	
C vitamiin	Oksüdatiivse stressi vähendamine, haavade paranemine (kollageeni tootmine)	0.5-1 g /päevas ? 0.66 mg/kg/t 24-h jooksul ? 100mg x 2 ?	
E vitamiin		Puudub soovitus	
D vitamiin	steroidhormooni toime (sarkopeenia preventatsioon)	Puudub soovitus	
A vitamiin	haavade paranemine (epiteeli taastumine)	10 000 IU (=retinool 3000mcg, beeta-karoteen 6000mcg)	

Alkoholi liigtarvitamine

- Alkohol inhibeerib tiamiini imendumise seedetraktis ja tagasiimendumist neerudes (uriini eritub vaba tiamiin)
- Alkoholi metabolism häirib tiamiini fosforüülimist ja keha kudedes paiknevate ensüümidesse lülitumist

Wernicke ensefalopaatia

- Akuutne või subaktuune neuroloogiline häire tingitud tiamiini puudusest
- Aju puudulik energiaga varustamine: **segasuseisund, silmalihaste halvatus, tasakaalu- ja koordinatsioonihäired**



Foto. Dr Karl Wernicke (1848–1905)

Wernicke ensefalopaatia ravi ja preventatsioon

- **Ravi**

- Tiamiin 200mg x3 i.v. , enne süsivesikute manustamist (**diagnoosi kahtluse korral**)
- Tiamiin 500mg x3 i.v. , enne süsivesikute manustamist (**diagnoosi kinnitumise korral**)
- Magneesiumi puudust seostatakse samuti WE pikema kestvusega

- **Profülaktika, risk defitsiidiks:**

- **Parenteraalset tiamiini võiks manustada kõigile vastavalt anamneesile** (ka käimasoleva alkoholi võõrutussündroomi puhul), **juba EMO saalis**
- Tiamiin 100-300mg (100mg x3) i.v., vähemalt 3 päeva (3-7 päeva)
 - Praktikas: 200mg x1-2, i.v.

Alatoitumus



- **~50% patsientidest on hospitaliseerimise ajal alatoitunud ja paljudel tekib see haiglaperioodi jooksul**
- **Põhjused:**
 - Vähenenud tarbimine (haigus, valu, neelamisraskus, depressioon, alkoholi liigtarbimine, operatsioon, sotsioökonomilised põhjused jt)
 - Raskendatud seedimine, imendumine
 - Suurenenud toitainete vajadus
 - Suurenenud toitainete kaod

- **Tagajärjed:**

Haiguspuhune alatoitumus ja (stress) metabolism põhjustab toitainete defitsiiti

- immuunsus langeb

- haavade paranemine halveneb
- tekivad koagulatsioonihäired
- seedetrakti töö häirub
- hingamislihased nõrgenevad
- lihasnõrkus, liikumatus süveneb
- organmass väheneb ja organtöö
- funktsioonid kahjustuvad

Praktikas:

- Tiamiin EN ja PN alustamisel 200mg x1
 - Varud ammenduvad 20 päevaga vaegsöömisest
- Fosfaat, magneesium, kaltsium, kaalium
- Raud, foolhape, B12 (aneemia), D vitamiin (vajadusel)

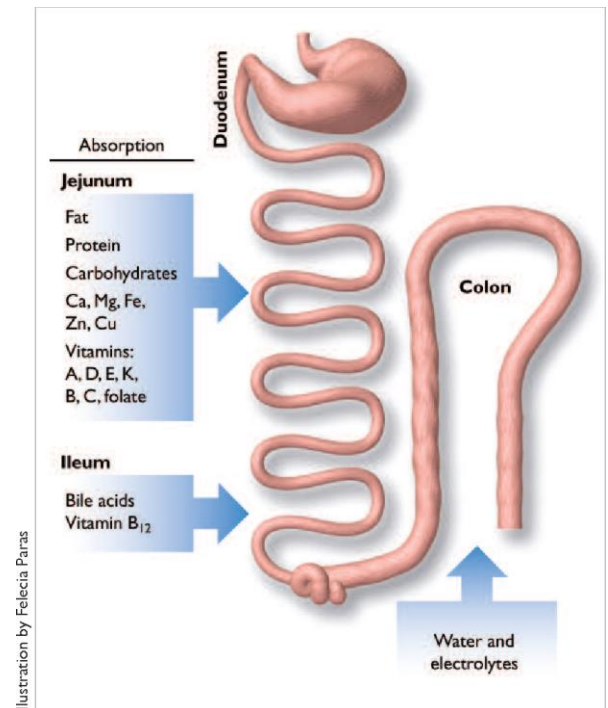
Toitmise taasalustamise sündroom ehk *refeeding syndrome*

- Metaboolne seisund, mida iseloomustab taastoitmisel tekkivad elektrolüütide nihked - **hüpfosfateemia, hüpkaleemia** ja/või **hüpmagnesseemia**
 - Oluline jälgida esimesed 72h söömise taasalustamisest
 - Korrigeerida elektrolüütide nihked **i.v.: fosfaat 20-60mmol/24h**
 - Ettevaatlik toitmine
 - Lisaks **tiamiin 200-300mg i.v.**
 - vähemalt 30min enne söömise taasalustamist, jätkata i.v./p.o. vähemalt 3 päeva → praktikas: jätkata kuni saavutatakse eesmärk-toitmismahud ja el.lüütide stabiilsus
- Riskigrupid: *anorexia nervosa*, onkoloogilised haiged, alkoholi liigtarvitajad, AIDS, kroonilised GI trakti haigused, dementsus, insult jt,

Soolepuudulikkus: malabsorptsiooni sündroom

Täielik või osaline toitainete, vitamiinide ja mineraalide imendumise häiritus seedetraktist süsteemsesse vereringesse

- Põhjused:
 - Sooleseina kahjustus (infektsioonid), soolepõletik (Crohni tõbi), tsöliaakia
 - Pankrease haigused (tsüstiline fibroos, krooniline pankreatiit)
 - Seedeensüümide puudus/puudulikkus
 - AIDS
 - Kirurgia, GI trakti osa füüsiline puudumine (lühikese soole sündroom,
 - Parasiitinfektsioonid (giardiaas)
 - Geneetilised (pärilik folaadi imendumishäire)
- Tagajärjed:
 - Kaalulangus, defitsiidi sündroomid
 - Madal immuunsus, suurem infektsioonirisk
 - Osteoporoos, suurem risk luumurdudeks
 - Mõju üldisele enesetundele
 - Lastel pidurdunud kasv



Soolepuudulikkus: malabsorptsiooni sündroom

- **Ca, Mg, Na, K, P**
- **B1, B6**
- B12, raud, foolhape
- D vitamiin,
- K vitamiin
- Vit A (kui on häiritud ka rasvade imendumine)
- Zn , Se
- **Parenteraalne asendamine on eelistatud**
- **Puuduvad ravijuhendid**
 - v.a. bariaatriline kirurgia, tsüstiline fibroos

Bariaatrilise kirurgia järgselt (p.o.):

- Multivitamiin+mikroelemendid (2x soovitatud päevaannus)
- B12 (i.m. iga 3 kuu tagant)
- Ca-tsitraat
- D-vitamiin
- Fe

Praktikas:

Elektrolüüdid i.v./p.o.	Peaaegu kõigil
Multivitamiin+mikroelemendid p.o.	Peaaegu kõigil
Vesi- ja rasvlahustuvad vitamiinid, mikroelemendid i.v.	PN toitmise korral
B12 i.m. Raud i.v. vajadusel	Aneemia korral
D vitamiin p.o. või i.m.	i.m.: D3-Vicotrat 100 000IU/ml i.m. Süste iga ~3 kuu järel

Kõhulahtisus: probiootikumid

Clostridium difficile

Infektsioon tekib nakatumisel toksilise tüvega (enamasti haiglas) või normaalse soolemikrofloora kahjustumisel (enamasti AB ravi mõjul)

- **Preventsioon**

- Probiootikumide kasutamine vähendab 64% *C.Diff* tekkeriski AB kasutajatel (A Cochrane Review, 2013)
- **Probiootikumide kasutamist toetab mõõdukas tõenduspõhisus:**
 - **Probiootikumide varjane alustamine** (hiljemalt 2.päeval pärast AB ravi alustamist) ja kuuri pikkus on võrdne AB ravi pikkusega
 - Soovitused kasutatava probiootikumi tüve ja koguse (PMÜ) kohta puuduvad (*Lactobacillus*, *Saccharomyces*, erinevad kombinatsioonid)

- **Ravi**

- Vähe uuringuid, mis hindavad probiootikumide tõhusust *C.diff* ravis
 - Esmase *C.diff* episoodi ravis ei ole *Saccharomyces boulardii* kasutamine koos AB raviga näidanud head efekti

Kõhulahtisus: probiootikumid

Antibiootikumravist tingitud kõhulahtisus

- **Preventsioon**

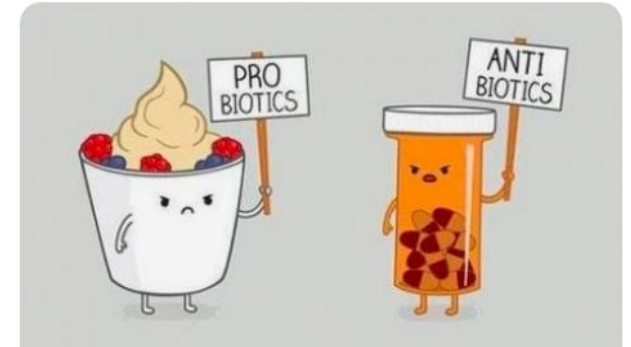
- *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) võiks olla üks tõhusaim tüvi (vähemalt 2×10^9 PMÜ)
 - Valio Gefilus keefir, jogurt ($>5 \times 10^7$ pmü/g)
- *Saccharomyces boulardii*, erinevad kombineeritud *Lactobacilluse* tüved (*L.casei*, *L.acidophilus*)
- Probiootikumi suurem annus näib olevat seotud tõhusama toimega

- **Ravi**

- Ei ole võimalik anda ühtset soovitusi.

Praktikas:

- *Saccharomyces boulardii*
 - Vastunäidustus: TVK olemasolu; kriitiliselt haiged patsiendid või fungeemia riski tõttu pärsitud immuunsusega patsiendid
- Kombineeritud tüved (näiteks: 7 lactobacilli tüve+5 bifidobacteri tüve)
- Probiootilised piimatooted (sh prebiootiline toime)
 - AB ravist tingitud kõhulahtisuses ennetamiseks: 100ml x2 /1 nädal (alustada esimese 48h jooksul AB ravi määramisest)
 - Eesti turul on tooteid erinevate bakterite tüvedega, aga bakterite kindel hulk ei ole pakendil enamasti välja toodud



Kokkuvõte

- „Toidulisanditel“ on järjest suurenev kasutus haiglas
 - Tänapäevast ravijuhendites üldjuhul puuduvad soovitusel mikrotoitainete asendamiseks
 - Parenteraalselt manustavatest mikrotoitainetest puudulik valik turul
 - Olemasolevad iv preparaadid on koostiselt piisavad stabiilse patsiendile, kuid mitte kriitilises seisundis haigele
- Paljude haigusseisundite puhul on tõestatud erinevate mikrotoitainete puudus, kuid puuduvad ühesed soovitusel annuse, manustamistee, ravikestuse või ka kliiniliste efekti osas
- Tuvastatud avitaminoosi korral peaks alati korrigeerima defitsiidi

Aitäh kuulamast!

Laura.orav@regionaalhaigla.ee