

# Dieta ketogenna w leczeniu padaczki odpornej na leki u dzieci

**Marek Bachański**

Klinika Neurologii

Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”

Al. Dzieci Polskich 20,

04-736 Warszawa

dieta.ketogenna@czd.pl

Wskazaniem do leczenia dietą ketogenną (DK) **jest padaczka oporna na leki** oraz niektóre wrodzone **błędy metabolizmu** (niedobór transportera glukozy typu I, czy niedobór dehydrogenazy pirogronianu).

Leczenie DK rozwinęło się głównie w populacji dziecięcej, choć podejmowane są próby leczenia pacjentów dorosłych. W przypadku padaczki odpornej na leki u dzieci zasadniczo możliwe są trzy sposoby dalszego postępowania. Są to: **klasyczne leczenie neurochirurgiczne** padaczki odpornej na leki (np. zabiegi resekcyjne, takie jak usunięcie przyśrodkowej części płata skroniowego czy wreszcie lobektomia czołowa), **wszczepienie stymulatora nerwu błędnego** oraz **wprowadzenie do leczenia DK**.

Ocenia się, że odsetek pacjentów z padaczką oporną na leki stanowi około

30% wszystkich pacjentów z padaczką. W naszym kraju ciągle jeszcze liczba dzieci z padaczką oporną na leki kwalifikowana do leczenia dwoma pierwszymi metodami jest niedostateczna. Liczba pacjentów – dzieci i dorosłych poddawanych zabiegom neurochirurgicznym (włącznie z wszczepieniem stymulatora nerwu błędnego) w ciągu roku nie przekracza stu (Majkowski,2003). Tak więc liczba potencjalnych kandydatów do leczenia DK jest bardzo duża.

## Wstęp

Leczenie padaczki odpornej na leki w populacji dziecięcej ma miejsce od wczesnych lat dwudziestych ubiegłego wieku. Dr H. Rawle Geylin na spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Medycznego w Bostonie w 1921 roku przedstawił wyniki obserwacji 36 pacjentów z padaczką, poddanych 20-dniowemu okresowi głodzenia; wiek pacjentów wynosił od 3,5 do 35 lat, a napady padaczkowe były o typie grand mal i petit mal. Dr Geylin odnotował, że 87% pacjentów było bez napadów (Geylin,1921). W 1921 roku dr R. M. Wilder z kliniki Mayo pierwszy używa terminu dieta ketogenna:

“Korzyści z głodzenia (..) mogą być uzyskane również jeśli ketonemia jest wytworzona w inny sposób. Ciało ketonowe (..) są tworzone z tłuszczu i białek kiedykolwiek jest dysproporcja między ilością kwasów tłuszczowych i węglowodanów spalanych przez tkanki. (..) Jest możliwe prowokowanie ketogenezy przez stosowanie diet, które są bardzo bogate w tłuszczu i ubogie w węglowodany. Proponuję zatem zastosowanie **diet ketogennych** u pacjentów z padaczką.” (Wilder,1921).

Lata dwudzieste i trzydzieste XX wieku to okres, kiedy DK jest szeroko stosowana. W 1938 roku Meritt i Putnam odkrywają dwufenylohydantoinę (**fenytoinę**) i od tego momentu zainteresowanie lekarzy i badaczy DK znacznie zmniejsza się – przesuwa się ono na mechanizm działania kolejnych, nowo wprowadzanych leków przeciwpadaczkowych.

**Od roku 1994** następuje **zwiększone zainteresowanie DK na świecie**, dodatkowo wzmocnione przez zainteresowanie i pewien nacisk ze strony rodziców chorych dzieci. W październiku 1994 roku telewizja NBC nadaje program Dateline na podstawie historii dwuletniego Karola (Charliego) z padaczką oporną na leki w postaci napadów mioklonicznych, uogólnionych tonicznych i toniczno-klonicznych. Karol w krótkim okresie czasu po wprowadzeniu DK jest bez napadów i zaczyna robić postępy w rozwoju psychoruchowym (NBC Dateline,1994). Od roku 1994 znacznie wzrasta liczba publikacji naukowych na temat DkK – obserwujemy nawrót do tej terapii (Nordli i DeVivo,1997).

Skuteczność DK jest udokumentowana w wielu publikacjach naukowych. U około **50%** małych **pacjentów** donosi się o **zmniejszeniu częstości napadów o co najmniej 50%**, oraz o całkowitym ustąpieniu napadów u części dzieci z tej grupy (Freeman i wsp.,1998; Kinsman i wsp.,1992; Kang i wsp.,2006). Jak na grupę pacjentów z padaczką oporną na leki, są to wyniki bardzo dobre.

Oprócz zmniejszania częstości napadów do niewątpliwych korzyści stosowania DK należy (Kinsman i wsp.,1992):

- zmniejszenie dawek leków przeciwpadaczkowych (w niektórych przypadkach ich odstawienie i stosowanie samej DK),
- poprawa stanu świadomości pacjenta (mniej senny),
- poprawa zachowania pacjenta w kontaktach społecznych.

**Mechanizm zmniejszenia częstości napadów** za pomocą leczenia DK **pozostaje nieznanym**. Rozważa się wpływ stanu ketozy będącego zasadniczą cechą DK. Stan ketozy – wzrost poziomu ciał ketonowych (kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego, acetoctanu i acetonu) w bliżej nieznanym sposobie wywiera wpływ przeciwdrgawkowy.

Wśród wielu hipotez rozważa się m. in. niżej wymienione (Stafstrom C. E., Rho J. M. (red.),2004):

1. Zmiany w pH – kwasica wywiera wpływ hamujący na neurony.
2. Bezpośredni wpływ hamujący kwasów tłuszczowych (wielonienasyconych kwasów tłuszczowych – PUFA).

3. Zmiany w metabolizmie energetycznym komórek nerwowych (neurony zużywają ciała ketonowe w znacznie większym stopniu niż glukozę).

4. Zmiany w funkcji neurotransmiterów i transmisji synaptycznej (wpływ na metabolizm kwasu glutaminowego, noradrenaliny, neuropeptydu Y, galaminy).

Rozpatrując problemy związane z wprowadzeniem diety ketogennej należy zacząć od podkreślenia, że ze stosowaniem diety związany jest pewien reżim postępowania, który u starszych pacjentów jest głównym powodem do rezygnacji z diety.

### Objawy niepożądane

Przy stosowaniu DK mogą wystąpić objawy niepożądane, choć wydaje się, że w mniejszej liczbie niż w terapii lekami przeciwpadaczkowymi.

Najczęściej wymienia się **objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – zaparcia, biegunki, wymioty, bóle brzucha**. Objawy te są częstsze w czasie wprowadzania diety, choć w mniejszej liczbie mogą występować gdy leczenie DK jest już ustalone. Również w początkowym okresie wprowadzania DK może wystąpić odwodnienie i hipoglikemia (Kang i wsp.,2004).

Objawem niepożądanym występującym w 3 do 7% przypadków jest kamica układu moczowego, najczęściej będąca wynikiem hiperkalcemii (Kossoff i wsp.,2002) Przyczynia się do tego jeszcze hipocytraturia oraz ograniczenie płynów u dziecka leczonego DK. Ograniczenie płynów sprzyja wzrostowi poziomu kwasu moczowego w surowicy krwi. Część badaczy sugeruje wykonywanie oznaczeń stosunku wapń-kreatynina w moczu oraz wykonywanie badania ultrasonograficznego nerek.

Objawowa kwasica metaboliczna może wystąpić w terapii DK. Acetazolamid nie powinien być podawany w czasie rozpoczynania DK ze względu na możliwość nasilenia kwasicy. Również topiramate, będący słabym inhibitorem anhidrazy węglanowej, stosowany razem z DK może wywołać kwasicę metaboliczną. Przy stosowaniu tego leku należy pamiętać o możliwym zagrożeniu kamicy dróg moczowych.

Objawem, który może wystąpić u dziecka w czasie wprowadzania DK jest zmęczenie. Senność również może pojawić się na początku leczenia DK. Jeśli dziecko jest leczone wieloma lekami przeciwpadaczkowymi, to redukcja dawek tych leków poprawia stan świadomości małego pacjenta.

U dzieci z refluksiem żołądkowo-przełykowym (zwłaszcza gdy współistnieje mózgowie porażenie dziecięce) jego objawy mogą nasilić się (większa zawartość tłuszczu w podawanych posiłkach powoduje, że żołądek jest dłużej wypełniony).

Niektóre dzieci leczone DK mogą mieć nieco większą skłonność do infekcji. Donoszono również o upośledzonej czynności granulocytów obojętnochłonnych (Woody i wsp.,1989).

**Hipercholesterolemia** jest objawem który występował od 29 do 59% dzieci leczonych DK (Ballaban-Gil,2004). Wydaje się, że to czy dzieci rozwiną hipercholesterolemię, w wielu przypadkach zależy od ilości tłuszczu nasyconych w diecie (a dokładniej od stosunku tłuszczu nasyconych do nienasyconych). Im tłuszczu nasyconych jest mniej tym stężenie cholesterolu całkowitego jest mniejsze.

W piśmiennictwie są prace sugerujące, że rozwój fizyczny dzieci leczonych DK jest opóźniony. Vining i wsp. oceniali prospektywnie rozwój fizyczny 237 dzieci leczonych DK i stwierdzili, że starsze dzieci rozwijały się prawie normalnie, natomiast wydaje się, że najmłodsze słabiej (Vining i wsp.,2002).

Osteopenia oraz złamania kości mogą być późnym powikłaniem leczenia DK. Profilaktycznie zaleca się podawanie wapnia i witaminy D3.

Rzadko donoszono o poważnych objawach niepożądanych, takich jak neuropatia nerwu wzrokowego (Hoyt i wsp.,1979), zapalenie trzustki, hipoproteinemia, kardiomiopatia, nasilenie toksyczności kwasu walproinowego (Ballaban-Gil i wsp.1998).

Opisywano również przypadki zgonów dzieci leczonych DK. Podkreśla się, że nie były one spowodowane DK i wynikały z ogólnego, ciężkiego stanu pacjenta. Choć w pewnych przypadkach DK może częściowo przyczyniać się do zgonu u pacjentów z padaczką oporną na leki lub taki związek jest podejrzewany.

Z pracy Kanga i wsp. (2004) wynika, że 4 (3,18%) pacjentów leczonych DK zmarło. Jeden pacjent zmarł z powodu kardiomiopatii, jeden z powodu aspiracyjnego lipidowego zapalenia płuc, dwóch z powodu uogólnionego zakażenia.

### Obliczanie diety

Jadłospis DK jest przygotowywany dla każdego dziecka indywidualnie. Zapotrzebowanie kaloryczne jest ustalane dla idealnej masy ciała dziecka w danym wieku. Zazwyczaj zapotrzebowanie to wynosi od 60 do 80 kilokalorii na kilogram. **Większość dzieci rozpoczyna dietę w proporcji składników 4: 1.**

Oznacza to, że na jadłospis dziecka składają się cztery części pokarmów ketogennych (tłuszczy) oraz 1 część pokarmów nieketogennych (białek i węglowodanów). **W przypadkach małych dzieci** oraz otyłych dobrze jest rozpoczynać dietę **w stosunku 3: 1**. Zapotrzebowanie na białko jest ustalane na zwykłym dla idealnej masy ciała dla danego wieku poziomie. Płyny są ograniczone do około 60-65 ml/kg/dobę.

Dieta jest deficytowa w witaminy rozpuszczalne w wodzie i z tego względu wymaga ich uzupełniającej podaży oraz dodatkowego podawania wapnia. Najlepiej, jeśli dziecko codziennie otrzymuje pełen zestaw witamin, mikroelementów i wapń. Dokładne obliczenie składników DK oraz przygotowanie kolejnych posiłków według tego jadłospisu wykonuje dietetyk.

### Wprowadzanie diety

Według zaleceń amerykańskich wprowadzenie diety rozpoczyna się w szpitalu – przez 2 dni dziecko nie otrzymuje pokarmów (**planowe głodzenie**), jedynie same płyny. Takie postępowanie ma celu przygotowanie organizmu do przemiany metabolicznej, w której głównym składnikiem energetycznym będą ciała ketonowe.

W tym okresie konieczne jest regularne badanie parametrów biochemicznych krwi – przede wszystkim stężenia glukozy oraz parametrów gospodarki kwasowo-zasadowej oraz monitorowanie narastania poziomu ciał ketonowych w moczu. Możliwe jest nieco łagodniejsze wprowadzenie w dietę i skró-

cenie okresu planowej głodówki. W czasie głodówki dziecka rodzice pod nadzorem dietetyka szkolą się w układaniu jadłospisu DK. Jeszcze raz należy podkreślić rolę dietetyczki, która współprowadzi razem z lekarzem dziecko leczone DK.

Przez kolejne 2-3 dni pobytu w szpitalu dziecko ma **stopniowo wprowadzane posiłki** według jadłospisu ketogenego. Pierwszego dnia (po okresie głodówki) jest to 1/3 dziennego zapotrzebowania kalorycznego, następnego dnia 2/3, by w kolejnym dniu pokryć już całe dzienne zapotrzebowanie kaloryczne. Jeśli stan dziecka oraz wyniki badań laboratoryjnych nie budzą zastrzeżeń, to jest ono wypisywane ze szpitala.

Możliwe jest wprowadzanie DK w sposób ambulatoryjny, bez okresu głodówki, bez ograniczania liczby kalorii oraz płynów (mniejsza liczba zapań). W podobny sposób wprowadzamy DK u większości dzieci w naszym ośrodku.

### Kontrola dziecka leczonego dietą ketogenną

W naszym ośrodku przyjęliśmy, że dziecko w pierwszym roku stosowania DK ma wyznaczone regularne wizyty kontrolne, **co 3 miesiące**. W czasie tych wizyt dziecko jest badane ogólnopediatrycznie i neurologicznie, zbierane są wywiady oraz wykonywane są badania. W skład tych badań wchodzi:

- morfologia krwi,
- badanie biochemiczne krwi (m. in. poziom glukozy, kreatyniny, transaminaz, kwasu moczowego),
- jonogram (z wapniem),
- gazometria,
- badanie gospodarki tłuszczowej (co najmniej cholesterol oraz jego frakcje),
- badanie poziomu leków przeciwpadaczkowych (jeśli dla danego leku jest to możliwe),
- badanie elektroencefalograficzne.

Części z wyżej wymienionych badań nie ma potrzeby wykonywać regularnie co 3 miesiące (np. poszerzonych badań gospodarki tłuszczowej, badania elektroencefalograficznego). Możliwe są inne badania będące w gestii

lekarza opiekującego się dzieckiem leczonym DK (np. dobowy zbiórka moczu w celu oceny zagrożenia kamicą dróg moczowych, czy badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej – w tym samym celu, badanie elektrokardiograficzne). Przy kilkuletnim okresie stosowania diety istotne z kolei może być wykonanie badania densytometrycznego oraz poziomu 1,25 (OH) 2-witaminy D3 (potencjalne zagrożenie osteoporozą i złamaniami kości).

Ważną sprawą w trakcie prowadzenia dziecka jest redukcja (a czasem odstawienie) niektórych leków przeciwpadaczkowych. Głównym powodem jest to, że zwykle z wprowadzeniem DK do leczenia potęguje się objawy niepożądane leków przeciwpadaczkowych na organizm – przede wszystkim dziecko może być nadmiernie senne.

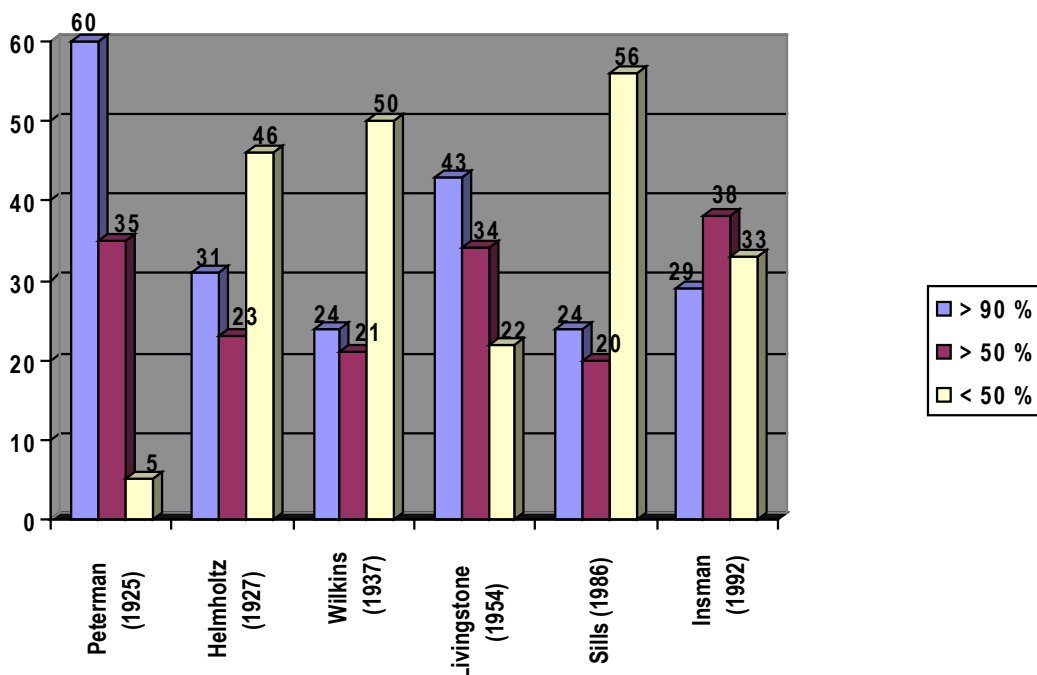
Dość przystępnie DK została omówiona w polskiej publikacji Heleniak i wsp. (2000), a własne wyniki jej stosowania w innej polskiej pracy (Zubieli i wsp., 2005).

### Wyniki leczenia

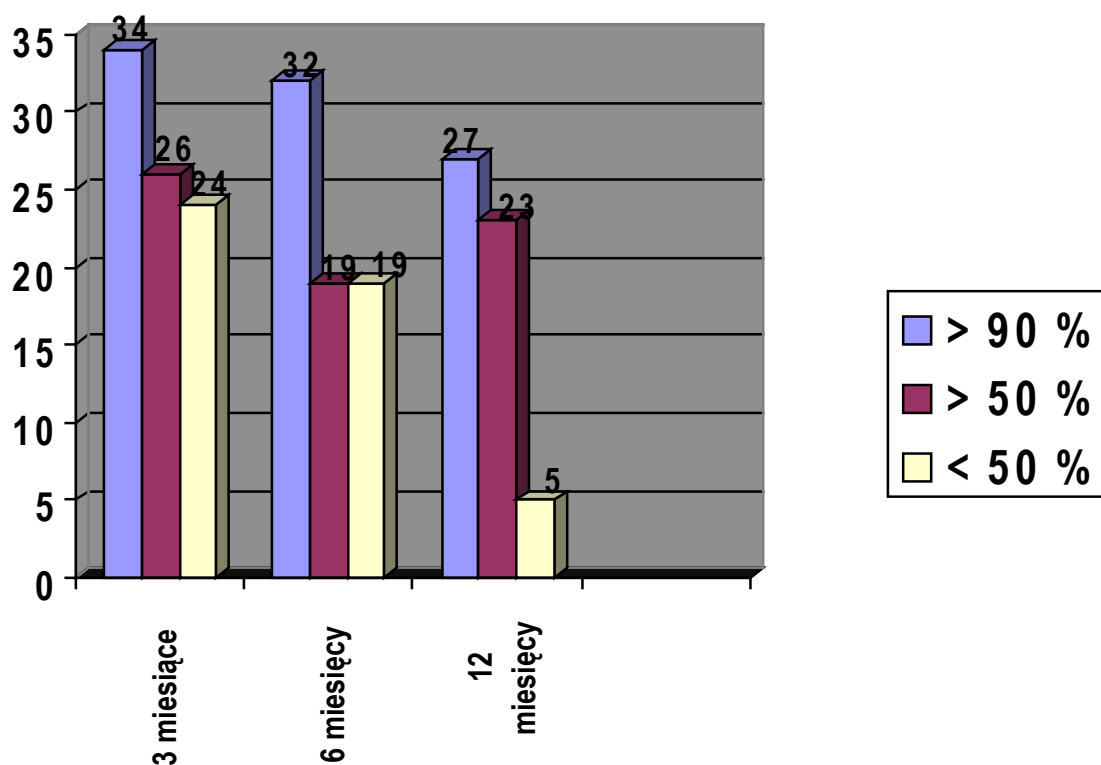
W wielu pracach przedstawia się wyniki leczenia dietą dosyć korzystnie, biorąc pod uwagę fakt, że grupa poddana leczeniu jest wyselekcjonowana i trudna do terapii.

Vining i wsp. (1999) w swojej pracy przedstawiają wyniki leczenia dietą ketogenną w latach 1925 – 1992 (ryc.1). Zwraca uwagę fakt, że w większości prac **redukcja napadów o co najmniej 50% występuje u ponad 50% pacjentów**.

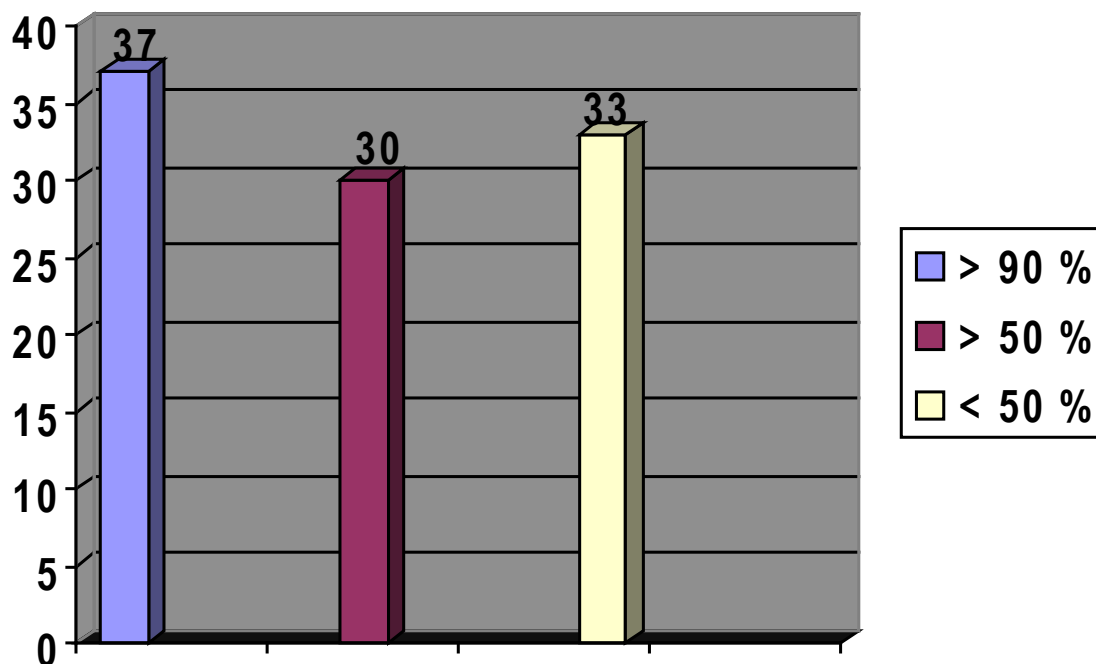
Freeman i wsp. (1998) przedstawiają największą jak do tej pory grupę dzieci leczonych DK w jednym ośrodku (są prace wieloośrodkowe z większą liczbą pacjentów). Z grupy 150 dzieci po roku leczenia 75 dzieci (50%) osiągnęło co najmniej 50-procentową redukcję napadów, a 41 dzieci (27%) było bez napadów lub z redukcją napadów o więcej niż 90% (ryc.2).



Ryc. 1. Wyniki leczenia dietą ketogenną na podstawie prac z lat 1925 – 1992. Rycina pokazuje odsetek pacjentów bez napadów lub z ich redukcją powyżej 90% (> 90%), odsetek pacjentów z redukcją napadów w granicach 50 – 90% (> 50%) oraz odsetek pacjentów z redukcją napadów mniejszą niż 50% (<50%). Wyniki na podstawie Vining, 1999.



Ryc. 2. Skuteczność terapii dietą ketogenną. Rycina pokazuje odsetek pacjentów bez napadów lub z ich redukcją powyżej 90% (> 90%), odsetek pacjentów z redukcją napadów w granicach 50 – 90% (> 50%) oraz odsetek pacjentów z redukcją napadów mniejszą niż 50% (< 50%). Grupa badana obejmowała 150 dzieci w wieku 1 – 16 lat. Na podstawie pracy Freemana i wsp., 1998).



Ryc. 3. Skuteczność terapii dietą ketogenną. Rycina pokazuje odsetek pacjentów bez napadów lub z ich redukcją powyżej 90% (> 90%), odsetek pacjentów z redukcją napadów w granicach 50 – 90% (> 50%) oraz odsetek pacjentów z redukcją napadów mniejszą niż 50% (< 50%). Opracowanie zbiorcze na podstawie prac z lat 1925 – 1998; w sumie 720 pacjentów. Na podstawie Thiele, 2003.

W pracy Hassana i wsp. (1999) z grupy 52 dzieci 67% zanotowało większą niż 50-procentową redukcję napadów, w tym całkowite ustąpienie napadów u 6 dzieci. Podobne wyniki publikują autorzy innych prac (Freeman i wsp., 1994, Kinsman i wsp., 1992, Kang i wsp., 2005).

Thiele opublikowała zbiorcze zestawienie wyników prac z lat 1925 – 1998 dotyczących leczenia DK (Thiele, 2003). Wynika z niego, że **ponad 65% pacjentów** z grupy 720 osób zanotowało co najmniej 50% redukcję napadów (ryc. 3).

## Podsumowanie

Kwan i Brodie (2000) w swojej pracy podkreślają, że 47% pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką jest wolne od napadów po zastosowaniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego, kolejnych 14% pacjentów po leczeniu drugim lub trzecim lekiem, a tylko następne 3% po podaniu 2 leków łącznie (co stanowi razem **63% pacjentów bez napadów**). Autorzy postulują wczesną identyfikację pacjentów z padaczką oporną na leki.

Cele leczenia padaczki u dzieci i osób dorosłych są te same – uwolnienie od napadów przy jak najmniejszej ilości objawów ubocznych, a w przypadkach padaczki opornej na leczenie – wczesna identyfikacja takich pacjentów (Kwan i Brodie, 2000). Klasyczne leczenie neurochirurgiczne lub wszczepienie stymulatora nerwu błędnego jest możliwe w takich przypadkach (Roszkowski, 2003). Wprowadzenie DK jest kolejną, interesującą terapią dzieci i młodzieży z padaczką trudno poddającą się leczeniu.

## Piśmiennictwo

- Ballaban-Gil K. R. Complications of the Ketogenic Diet. W: *Epilepsy and the Ketogenic Diet*. Stafstrom C. E., Rho J. M. (red.) 2004 Humana Press Inc.
- Ballaban-Gil K. R., Callahan C., Odell C., Papao M., Moshe S., Shinnar S. Complications of ketogenic diet. *Epilepsia* 1998; 39: 744-8.
- Freeman J. M., Kelly M. T., Freeman J. B. *The epilepsy diet treatment*. New York: Demos Publications, 1994.
- Freeman J. M., Vining E. P. G., Pillas D.J., Pyzik P. L. i wsp. The Efficacy of the Ketogenic Diet - 1998 A Prospective Evaluation of Intervention in 150 Children. *Pediatrics* 1998; 102; 6: 1358-63.
- Geylin H. R. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 1921; 99: 1037-1039
- Hassan A. M., Keene D. L., Whiting S. E., Jacob P. J. i wsp. Ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol.* 1999 Aug; 21 (2): 548-52.
- Heleniak G., Jabłoński E., Zubiel M. Dieta ketogeniczna. *Kw Biul Pol Tow Diet* 2000; 19/20: 19-23.
- Hoyt C. S., Billson F. A. Optic neuropathy in ketogenic diet. *Br J Ophthalmol* 1979; 63: 191-4.
- Kang H. C., Chung D. E., Kim D. W., Kim H. D. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1116-1123.
- Kang H. C., Kim Y. J., Kim D. W., Kim H. D. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* 2005; 46: 272-279.
- Kinsman S. L., Vining E. P. G., Quaskey S. A., Mellits D., Freeman J. M. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: Review of 58 cases. *Epilepsia* 1992; 33: 1132-6.
- Kossoff E. H., Pyzik P. L., Furth S. L., Hladky H. D., Freeman J. M., Vining E. P. G. Kidney Stones, Carbonic Anhydrase Inhibitors, and the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, 2002; 43 (10): 1168-1171.
- Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342: 314-319.
- Majkowski J. Padaczka oporna na leki. *Neurol Prakt* 2003; 3; 5: 369-379.
- NBC Dateline. The ketogenic diet. 26 października 1994 r.
- Nordli J. R., DeVivo D. C. The ketogenic diet revisited: Back to the future. *Epilepsia* 1997; 38: 743-9.

- Roszkowski M. Leczenie chirurgiczne padaczki u dzieci. Konferencja naukowo- szkoleniowa PTNDz. Warszawa 5.12.2003 r.
- Stafstrom C. E., Rho J. M. (red.) *Epilepsy and the Ketogenic Diet*. 2004 Humana Press Inc.
- Thiele E. A. Assessing the Efficacy of Antiepileptic Treatments: The Ketogenic Diet. *Epilepsia* 2003; 44; Suppl. 7: 26-29.
- Vining E. P. Clinical efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999; 37: 181-190.
- Vining E. P., Pyzik P., McGrogan J., Hladky H., Anand A., Krieglger S., Freeman J. M. Growth of children on the ketogenic diet. *Develp. Med. Child Neurology* 2002; 44: 796-802
- Wilder R. M. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clinic Bulletin* 1921; 2: 307
- Woody R. C., Steele R. W., Knapple W. L., Pilkington N. S. Impaired neutrophil function in children with seizures treated with ketogenic diet. *J Pediatr* 1989; 115: 427-30.