

## Ocena skuteczności diety ketogennej w leczeniu padaczki u dzieci

### opracowanie na podstawie

The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial

E.G. Neal, H. Chaffe, R.H. Schwartz, M.S. Lawson, N. Edwards, G. Fitzsimmons, A. Whitney, J.H. Cross

*The Lancet Neurology*, 2008; 7: 500–506

### Wprowadzenie

Dieta ketogenna jest znana od lat 20. XX wieku. Jej klasyczna odmiana była oparta na triglicerydach długołańcuchowych (*long chain triglycerides* – LCT), a stosunek tłuszczów do węglowodanów i białek w diecie wynosił 3:1 lub 4:1. W latach 70. dietę zmodyfikowano i głównym źródłem tłuszczów stały się triglicerydy o średniej długości łańcuchów (*medium chain triglycerides* – MCT). Przekonanie o skuteczności diety ketogennej w leczeniu różnych rodzajów padaczki (w napadach mioklonicznych, atonicznych, mieszanych i innych) opierano dotychczas na wynikach obserwacji, jednak mechanizmu jej działania nadal jednoznacznie nie wyjaśniono. Brakuje prawidłowo przeprowadzonych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo takiej diety, nie porównywano również diety klasycznej i zmodyfikowanej.

### Pytanie kliniczne

Czy u dzieci chorych na padaczkę niepoddającą się leczeniu wprowadzenie, obok dotychczasowego leczenia przeciwpadaczkowego, diety ketogennej jest bezpieczne i skutecznie zmniejsza liczbę napadów?

### Metodyka

badanie z randomizacją, próba otwarta; analiza ITT

Opracowała dr med. Bożena Dubiel

Konsultował prof. dr hab. med. Janusz Wendorff  
Klinika Neurologii Instytutu CZMP w Łodzi,  
Zakład Profilaktyki Schorzeń Układu Nerwowego,  
Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

### Lokalizacja

klinika neurologii dziecięcej oraz praktyki lekarzy neurologów dziecięcych i pediatrów w Wielkiej Brytanii

### Badani

Kryteria kwalifikujące: ciężka padaczka (co najmniej 1 napad drgawek w ciągu dnia albo co najmniej 7 napadów w ciągu tygodnia) niepoddająca się leczeniu (brak poprawy po  $\geq 2$  lekach przeciwpadaczkowych), wiek 2–16 lat.

Kryteria wykluczające: m.in. wcześniejsze stosowanie diety ketogennej, hiperlipidemia, kamica układu moczowego lub zespół niedoboru kwasów organicznych w wywiadzie.

Wyjściowo badane grupy nie różniły się znacznie pod względem cech demograficznych i klinicznych (tab. 1.).

**Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka badanej populacji<sup>a</sup>**

wiek	
2–6 lat	46%
7–11 lat	41%
12–16 lat	14%
chłopcy	52%
rodzaj napadów	
napady uogólnione	54%
napady częściowe	39%
liczba napadów w ciągu dnia	11,6
liczba przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych	
0 <sup>b</sup>	4%
1	14%
2	37%
3	37%
4	8%
5	0,7%

<sup>a</sup> wybrane cechy, przybliżone wartości średnie dla obu grup

<sup>b</sup> leki odstawione ze względu na całkowity brak poprawy

**Tabela 2. Skuteczność diety ketogennej w porównaniu z postępowaniem standardowym w leczeniu padaczki u dzieci w okresie 3 miesięcy**

Punkty końcowe badania	Grupa kontrolna (%)	Grupa diety ketogennej (%)	RBI <sup>a</sup> (95% CI)	NNT <sup>a</sup> (95% CI)
zmniejszenie liczby napadów padaczkowych o >90%	0	7	–	–
zmniejszenie liczby napadów padaczkowych o >50%	6	38	590% (171–1724)	4 (3–5)

<sup>a</sup> obliczone przez autora opracowania na podstawie danych zawartych w artykule

### Interwencja

Po 4-tygodniowym okresie wstępnym chorych przydzielano losowo do jednej z 2 grup, w których (obok dotychczasowego leczenia) stosowano przez 3 miesiące odpowiednio:

- **dietę ketogenną;**
- żywienie dotychczas stosowane – **grupa kontrolna.**

Skład diety ketogennej ustalano indywidualnie dla każdego dziecka zależnie od jego wieku, masy ciała i wzrostu. W grupie stosującej dietę jedną część dzieci otrzymywała klasyczną dietę ketogenną (LCT), a druga część dietę zmodyfikowaną (MCT). Ilość tłuszczów w diecie zwiększano stopniowo.

W grupie LCT leczenie rozpoczynano od składu 2:1 (wskaźnik tłuszcze/białka i węglowodany), a następnie, jeżeli dieta była dobrze tolerowana, co 1–2 tygodnie stopniowo zwiększano zawartość tłuszczów LCT do 3:1 lub 4:1.

W grupie MCT zawartość tłuszczów MCT zwiększano co 7–10 dni do docelowego składu, w którym 15% energii pochodziło z węglowodanów, 10% z białek, 30% z LCT, a 45% z MCT.

Dodatkowo wszystkim dzieciom zapewniało pełne pokrycie zapotrzebowania na witaminy i mikroelementy.

W trakcie trwania badania nie zmieniano dotychczasowego leczenia przeciwpadaczkowego.

### Punkty końcowe lub oceniane zmienne

- główny: napad padaczkowy;
- dodatkowe: (1) nietolerancja diety, (2) działania niepożądane.

Definicje i metody pomiaru:

- napad padaczkowy – oceniano zmniejszenie średniej liczby napadów padaczkowych (w ciągu dnia) po 3 miesiącach leczenia w porównaniu

z częstością napadów występujących podczas okresu wstępnego.

### Wyniki

Do badania zakwalifikowano 145 chorych: 73 otrzymywało dietę ketogenną (w tym 37 – LCT i 36 – MCT), a 72 – dotychczasowe żywienie. Okres obserwacji wynosił 4 miesiące.

Po 3 miesiącach leczenia w grupie otrzymującej dietę ketogenną w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono:

- zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w porównaniu z częstością wyjściową (zmniejszenie o 38% *vs* zwiększenie o 37%; różnica: 76,6% [95% CI: 42,4–107,4]);
- większą szansę na zmniejszenie liczby napadów padaczkowych o ponad 50% w porównaniu z częstością wyjściową (38 *vs* 6%; RB\*: 6,90 [95% CI: 2,71–18,24]) i o ponad 90% (0 *vs* 7%; tab. 2.).

U 10 dzieci przerwano stosowanie diety z powodu: nieprzestrzegania zaleceń przez rodziców (3), odmowy przyjmowania diety (2), zwiększenia liczby napadów (1), nasilonej senności (1), zaparcie (1), wymiotów (1) i biegunki (1).

Spośród działań niepożądanych najczęściej występowały: zaparcie (33%), wymioty (24%), osłabienie 24%), odczucie głodu (22%), biegunka (13%) i ból brzucha (9%).

Ze względu na niedużą liczbę dzieci nie przeprowadzono analizy skuteczności diety ketogennej oddzielnie dla poszczególnych typów napadów padaczkowych.

(\* obliczone przez autora opracowania na podstawie danych zawartych w artykule)

**Wniosek**

U dzieci chorych na padaczkę niepoddającą się leczeniu wprowadzenie, obok dotychczasowego leczenia przeciwpadaczkowego, diety ketogennej zmniejszyło liczbę napadów.

**Komentarz**

Dieta ketogenna jest metodą terapii padaczki trudno poddającej się leczeniu konwencjonalnemu za pomocą leków przeciwpadaczkowych. Od lat osiemdziesiątych obserwuje się powrót do jej stosowania w klasycznej lub zmodyfikowanej formie. Ustalono też nowe wskazania, w których dieta jest postępowaniem z wyboru; są to: (1) deficyt białka transportującego glukozę (GLUT1), (2) niedobór dehydrogenazy pirogronowej, a także (3) niektóre zespoły padaczkowe u dzieci, które od samego początku nie poddają się leczeniu, jak np. zespół Dravet (ciężka niemowlęca padaczka miokloniczna). Opublikowane na początku XXI wieku liczne prace z ośrodków zagranicznych, a także dwie prace z ośrodków polskich wskazują na bardzo dobre wyniki w ciągu 6-, 12- i 24-miesięcznego stosowania diety ketogennej.<sup>1,2</sup> W Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi dobry efekt diety zauważono aż u 90% dzieci; zmniejszenie liczby napadów o ponad 50% stwierdzono u 65% dzieci. Jednak 20% dzieci nie zareagowało na dietę albo konieczne było jej przerwanie z powodu działań niepożądanych (hipercholesterolemia, reakcje uczuleniowe). Wyniki leczenia 111 dzieci z padaczką (obserwacje z 4 polskich ośrodków neurologicznych przedstawiane w czerwcu 2008 r. podczas Europejskiej Konferencji poświęconej diagnostyce i leczeniu w neurologii dziecięcej), wskazują na nieco mniejszą skuteczność ocenianą na podstawie zmniejszenia liczby napadów i podobny odsetek dzieci, które nie ukończyły leczenia ze względu na wystąpienie objawów niepożądanych lub brak efektów terapii.<sup>2</sup>

Dla potwierdzenia rzeczywistej wartości diety ketogennej komentowana praca jest niezwykle istotna. Jest to pierwsze, wieloośrodkowe badanie z randomizacją, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diety ketogennej z jej niestosowaniem. Warto podkreślić, że w czasie trwania badania w obu grupach nie zmieniano leków przeciwpadaczkowych podawanych wcześniej. Odsetek dzieci, u których po 3 miesiącach leczenia dietą ketogeną obserwowano zmniejszenie liczby napadów

o połowę, był bardzo zbliżony do wyników polskich badań wieloośrodkowych i wynosił 38%, a w grupie kontrolnej tylko 6% ( $p < 0,001$ ).

Z recenzowanej pracy angielskiej i polskich doświadczeń wynikają następujące praktyczne wnioski dla lekarzy pediatrów, neurologów dziecięcych i lekarzy rodzinnych:

- dieta ketogenna może być skuteczną metodą leczenia dzieci z lekooporną padaczką, a skuteczność leczenia jest w jej przypadku zbliżona do uzyskiwanej po zastosowaniu nowych leków przeciwpadaczkowych;
- objawy niepożądane występują dość rzadko, jednak około 20% pacjentów rezygnuje ze stosowania diety z różnych powodów;
- wprowadzenie diety wymaga dużego doświadczenia lekarza i dietetyka, bardzo precyzyjnej edukacji rodziców oraz regularnych badań biochemicznych, zwłaszcza podczas rozpoczynania diety. W polskich warunkach jest ona na ogół wprowadzana w szpitalu. Możliwe jest jednak, jak to wykazuje recenzowana praca, wprowadzenie diety ambulatoryjnie. Konieczne jest wówczas zapewnienie pacjentowi 24-godzinnej możliwości nadzoru i kontaktu z lekarzem;
- przed rozpoczęciem diety ketogennej wskazana jest wizyta konsultacyjna w ośrodku, który ma doświadczenie w jej prowadzeniu, w celu sprecyzowania wskazań, a także oceny przez lekarza potencjalnych możliwości jej długotrwałego stosowania w konkretnej rodzinie.

**Prof. dr hab. med. Janusz Wendorff**

Klinika Neurologii Instytutu CZMP w Łodzi  
Zakład Profilaktyki Schorzeń Układu Nerwowego  
Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

**Piśmiennictwo do komentarza**

1. Zubiel M., Wendorff J.: Dieta ketogenna w leczeniu opornych padaczek wieku dziecięcego – doświadczenia Kliniki Neurologii ICZMP w Łodzi. *Neur. Dziec.*, 2005; 14 (27): 27–30
2. Bocheński M., Zubiel M., Jamroz E. i wsp.: Treatment of children with drug resistant epilepsy with ketogenic diet – a Polish multicenter study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, Warsaw, Poland, 14–17 May 2008, OP01: S–5

Przedruk za zgodą Redakcji Medycyna Praktyczna - Pediatria