

Karol Jastrzębski

Zastosowanie diety ketogennej w leczeniu padaczki

Ketogenic diet for epilepsy

Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: karol.jastrzebski@office365.umed.pl

Streszczenie

Padaczka jest drugą co do częstości chorobą przewlekłą, z jaką neurolog spotyka się w codziennej praktyce. Niesatysfakcjonująca odpowiedź na leki przeciwpadaczkowe może mieć wiele przyczyn, a część z nich jest potencjalnie modyfikowalna. Dla osób nieodpowiadających na leki w różnych kombinacjach i dawkach opcją terapeutyczną pozostaje usunięcie ogniska padaczkorodnego czy stymulacja nerwu błędnego, jednak nie wszyscy pacjenci z padaczką lekooporną kwalifikują się do wymienionych procedur. Jedną z nefarmakologicznych metod, które można wówczas zastosować, jest dieta ketogenna. Wieloletnie doświadczenia, sięgające lat 20. XX wieku, doprowadziły do zidentyfikowania chorób, w których dieta ketogenna stanowi metodę z wyboru. W przypadku szeroko pojętej padaczki lekoopornej u dzieci i coraz częściej u dorosłych wspomnianą dietę stosuje się nierzadko jako terapię dodaną do już przyjmowanych przez pacjenta leków. Najwięcej dostępnych danych odnosi się do populacji dzieci. Celem pracy był przegląd danych literaturowych na temat padaczki lekoopornej i diety ketogennej. Omówiono jej zastosowanie w związku z deficytem transportera glukozy typu pierwszego, zespołem Dravet, stwardnieniem guzowatym, zespołem Doose'a, zespołem Lennox–Gastauta oraz innymi problemami neurologicznymi: zespołem Ohtahary, zespołem Landau–Kleffnera i encefalopatią padaczkową z ciągłymi wyładowaniami typu iglica–fala w trakcie snu. Dane z piśmiennictwa wskazują, że dieta ketogenna jest skuteczną pozafarmakologiczną metodą leczenia. Co ważne, często powinno się ją wdrażać nie na samym końcu, lecz na wcześniejszych etapach postępowania.

Słowa kluczowe: padaczka, terapia, padaczka lekooporna, dieta ketogenna, encefalopatie padaczkowe

Abstract

Epilepsy is the second most frequent chronic condition neurologists encounter in their day-to-day practice. Suboptimal response to antiepileptic drugs may be due to numerous factors, some of which may be modified. For patients who remain nonresponsive to various combinations of drugs and doses, the therapeutic options include surgery, or vagal nerve stimulation, yet not all patients with drug-resistant epilepsy are eligible for the procedures. Ketogenic diet is one of the available non-pharmacological options in such cases. Many years of experience, dating back to the 1920s, have allowed to identify disorders in which ketogenic diet is the treatment modality of choice. In the case of broadly defined drug-resistant epilepsy in children, and increasingly often in adult patients, ketogenic diet is an established adjunctive treatment. Most of the available data concerns the paediatric population. This paper is a review of literature data regarding ketogenic diet for drug-resistant epilepsy. The diet's application has been discussed for the management of various neurological disorders such as glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1 deficiency syndrome), Dravet syndrome, tuberous sclerosis, Doose syndrome, Lennox–Gastaut syndrome, Ohtahara syndrome, Landau–Kleffner syndrome and epileptic encephalopathy with continuous spike and wave during sleep. The literature data demonstrate ketogenic diet to be an effective non-pharmacological treatment method. Importantly, however, in many cases instead of being considered a therapy of last resort, it should be offered earlier in the management.

Keywords: epilepsy, treatment, drug-resistant epilepsy, ketogenic diet, epileptic encephalopathies

WSTĘP

Padaczka jest drugą co do częstości chorobą przewlekłą, z jaką spotyka się w codziennej praktyce neurolog (Warlow, 1996). Jednego napadu padaczkowego w ciągu życia doświadcza 3–5% ludzi, a stałą tendencją do występowania nieprovokowanych napadów padaczkowych, czyli padaczki, wykazuje 0,5–1% światowej populacji (Sridharan, 2002). Uważa się, że średni roczny współczynnik zapadalności na padaczkę waha się w Europie, USA i Chinach w granicach 50–60/100 000 (Cendrowski, 1997). Zapadalność różni się w zależności od grupy wiekowej – najwyższa jest u dzieci (41–187/100 000) (Camfield i Camfield, 2015) i osób po 60. roku życia (Hauser, 1992; Pedley *et al.*, 2004).

Około 75% pacjentów z napadami uogólnionymi i 70% pacjentów z napadami częściowymi jest wolnych od napadów padaczkowych w trakcie odpowiednio dobrej monoterapii (Nadkarni *et al.*, 2005). Wprowadzenie nowej generacji leków przeciwpadaczkowych (*new generation of antiepileptic drugs*) nie poprawiło sytuacji, gdyż ich skuteczność jest porównywalna ze skutecznością leków starszej generacji (*old generation of antiepileptic drugs*). Korzyści ze stosowania nowych leków wynika ze znacząco mniejszej liczby efektów ubocznych przy tej samej skuteczności (Czapliński, 2005; French *et al.*, 2004a, 2004b).

Chorzy, którzy nie odpowiadają na pierwszy lek przeciwpadaczkowy, zdecydowanie gorzej reagują na kolejny użyty lek, zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej, a w rezultacie częściej korzystają z opieki w bardziej specjalistycznych ośrodkach (Elger i Fernández, 1999). Nie istnieje jedna, ogólnie przyjęta definicja padaczki lekoopornej (przedstawienie tej problematyki, omawianej w innych publikacjach, przekracza ramy tematyczne niniejszej pracy).

Niesatysfakcjonująca odpowiedź na leki przeciwpadaczkowe może mieć wiele przyczyn, a część z nich jest potencjalnie modyfikowalna. Dla osób, które nie reagują na leki przeciwpadaczkowe w różnych kombinacjach i dawkach, opcją terapeutyczną pozostaje zabieg neurochirurgiczny czy stymulacja nerwu błędnego, lecz nie wszyscy pacjenci z padaczką lekooporną kwalifikują się do wymienionych procedur (Rathore i Radhakrishnan, 2015; Schijns *et al.*, 2015). Właśnie ta grupa chorych może w ramach terapii zastosować dietę ketogeną. Wieloletnie doświadczenia, sięgające lat 20. XX wieku, doprowadziły do zidentyfikowania chorób, w których dieta ketogenna stanowi metodę z wyboru. Przykładem takiej jednostki chorobowej jest deficyt transportera glukozy typu pierwszego (GLUT1, *glucose transporter type 1 deficiency*) (Daci *et al.*, 2018; De Vivo *et al.*, 1991).

Klasyczna dieta ketogenna składa się w 90% z kalorii pochodzących z tłuszczu, pozostałe 10% kalorii przypada na białka i węglowodany. Realizacja założeń diety wymaga – zarówno od opiekunów, jak i od samych pacjentów – pomysłowości i dyscypliny. Obecnie istnieją preparaty, których można używać w przypadku karmienia dzieci i niemowląt

przez sondę żołądkową lub PEG, z kolei opiekunowie starszych dzieci i dorosłych mogą korzystać z różnych opracowań, dostępnych również w języku polskim (Jaromin, 2016). Powstało kilka modyfikacji restrykcyjnej diety ketogennej, nie są one jednak przedmiotem niniejszej pracy.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA DIETY KETOGENNEJ

Padaczka lekooporna – *sensu lato*

Padaczka lekooporna jest najczęściej wymienianym wskazaniem do stosowania diety ketogennej. Większość dostępnych danych pochodzi z populacji dzieci i wskazuje, że to skuteczna metoda leczenia (Caraballo *et al.*, 2011; Kang *et al.*, 2005; Korff *et al.*, 2007; Neal *et al.*, 2008). Szczególnie interesującą opcją terapeutyczną okazała się w dziecięcych encefalopatiach padaczkowych – zespole Lennox–Gastauta, zespole Dravet i zespole Doose’a (Sharma i Tripathi, 2013), które charakteryzują się częstymi, trudnymi do opanowania napadami padaczkowymi, połączonymi z istotnymi zaburzeniami rozwoju ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i niezrządkiem złym rokowaniem.

Dane pochodzące z siedmiu publikacji wskazują, że 100 osób z grupy 206 młodocianych i dorosłych osiągnęło dzięki diecie ketogennej przynajmniej 50-procentową redukcję liczby napadów, a 13 spośród tych 100 pacjentów było wolnych od napadów. Okazało się, że jeśli chorzy przestrzegają zaleceń dietetycznych, jest to efektywna metoda leczenia padaczki lekoopornej (Payne *et al.*, 2011). Osoby z objawowymi napadami uogólnionymi odpowiadają na leczenie lepiej niż te z idiopatycznymi napadami częściowymi i uogólnionymi, a chorzy z różnymi typami napadów – lepiej niż ci z jednym typem napadów (Payne *et al.*, 2011).

Niedobór transportera GLUT1

Jak wiadomo, główne źródło energii dla mózgu stanowi glukoza. Aby znalazła się w OUN, potrzebny jest transporter glukozy typu pierwszego (GLUT1), kodowany przez stosunkowo niewielki gen *SLC2A1*, który znajduje się na chromosomie 1p34.2 (Wang *et al.*, 2000, 2005). Ekspresja tego białka zachodzi w obrębie bariery krew–mózg i łożyska, na powierzchni astrocytów i erytrocytów.

Pierwsze dwa opisy chorych z niedoborem GLUT1 pochodzą z 1991 roku i dotyczą dzieci z obniżonym poziomem glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym, napadami padaczkowymi, opóźnionym rozwojem i pozytywną odpowiedź na dietę ketogeną (De Vivo *et al.*, 1991). Niedobór GLUT1 ma bardzo szerokie spektrum kliniczne. W wieku dziecięcym najczęstszą manifestacją jest padaczka, natomiast w wieku dorosłym – ruchy mimowolne, związane często z aktywnością fizyczną (Gras *et al.*, 2014). Klasyczna, ciężka postać choroby ujawnia się kilka miesięcy

po urodzeniu pod postacią encefalopatii z lekoopornymi napadami padaczkowymi, zaburzeniami rozwoju psychoruchowego, nabytą mikrocefalią, spastycznością, ataksją oraz ruchami mimowolnymi i stanowi najczęstszą kliniczną formę deficytu receptora GLUT1 (Leen *et al.*, 2010). Obecnie coraz częściej opisuje się występowanie upośledzenia umysłowego z towarzyszącymi ruchami mimowolnymi bez padaczki (Brockmann, 2009; Leen *et al.*, 2010).

W kohorcie 39 dzieci, które leczono dietą ketogenną, tylko 2,4% miało potwierdzony niedobór GLUT1 (Hewson *et al.*, 2018). W innym badaniu udowodniono, że 62% ($N = 24$) osób z potwierdzonym deficytem GLUT1 było wolnych od napadów padaczkowych po wprowadzeniu diety ketogennej; u pozostałych chorych – o ile przestrzegali zasad diety – zaobserwowano redukcję liczby napadów. Częstość i nasilenie ruchów mimowolnych po wdrożeniu diety ketogennej zmniejszyły się u 41% leczonych, a 7% pacjentów pozostało wolnych od zaburzeń ruchowych (Brockmann, 2009; Leen *et al.*, 2010).

Kolejnym badaniem potwierdzającym skuteczność i dość dobrą tolerancję diety ketogennej jest obserwacja pacjentów z niedoborem GLUT1 trwająca 2–5,5 roku. U 10 z 15 osób w trakcie diety ketogennej nie wystąpiły napady padaczkowe (nie stosowano w tym okresie żadnych leków), a u 2 z 15 mimo odpowiednio prowadzonej diety powróciły napady typu *absence*, które ustąpiły dopiero po dodaniu etosuksymidu. U 1 z 15 pacjentów liczba napadów została zredukowana, a 2 z 15 rodzin zrezygnowały z prowadzenia diety. Nie obserwowano poważnych objawów ubocznych (Klepper *et al.*, 2005).

Przywołane badania wskazują, że w przypadku niedoboru transportera GLUT1 dieta ketogenna jest metodą z wyboru (należy jednak pamiętać, że nie każdy pacjent będzie całkowicie wolny od napadów). Również zaburzenia ruchowe ulegają redukcji po leczeniu dietą ketogenną. Warto pamiętać, iż omawiany deficyt i niecodzienna prezentacja kliniczna mogą wystąpić także u osób dorosłych.

Zespół Dravet (dawniej: ciężka padaczka miokloniczna wieku niemowlęcego – *severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI*)

Zespół Dravet jest rzadką encefalopatią padaczkową wieku niemowlęcego, charakteryzującą się występowaniem różnorodnych napadów padaczkowych i stanów padaczkowych, często związanych z gorączką oraz wtórnym zaburzeniem rozwoju, w tym intelektualnego (Ragona *et al.*, 2011). Około 70–80% przypadków zespołu Dravet wiąże się z mutacjami genu kodującego podjednostkę alfa kanałów sodowych bramkowanego napięciem – *SCN1A* (*sodium voltage-gated channel alpha subunit 1*), odnotowano też mutacje w innych genach: *PCDH19* (*protocadherin 19*), *GABARG2* (*gamma 2 subunit gene of the GABA_A receptor*), *SCN1B* (*sodium voltage-gated channel beta subunit 1*), jednak i tak u około 20% pacjentów nie udaje się genetycznie potwierdzić choroby (Marini *et al.*, 2011).

Leki przeciwpadaczkowe są zazwyczaj nieskuteczne w zespole Dravet, a blokery kanałów sodowych, takie jak karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina, mogą powodować i nasilać napady padaczkowe i stan padaczkowy (Genton, 2000). Obecnie złotym standardem leczenia zespołu Dravet jest połączenie kwasu walproinowego, klobazamu i stiripentolu (Chiron *et al.*, 2000; Wirrell *et al.*, 2013). Dotychczas opublikowano tylko kilka prac dokumentujących – na podstawie niewielkich serii lub opisów przypadków – skuteczność stymulacji nerwu błędnego u dzieci z zespołem Dravet (Cersósimo *et al.*, 2011; Spatola *et al.*, 2013; Zamponi *et al.*, 2011).

Wpływ diety ketogennej na napady padaczkowe w zespole Dravet został dobrze udokumentowany (Caraballo, 2011; Caraballo *et al.*, 2005; Korff *et al.*, 2007; Laux i Blackford, 2013), lecz dieta ta nie była dotąd porównywana z innymi procedurami leczniczymi. W 2015 roku ukazała się praca oceniająca wpływ diety ketogennej w grupie 32 dzieci z zespołem Dravet potwierdzonym genetycznie (jedynie mutacje *SCN1A*). Dziesięcioro spośród 32 dzieci leczono dietą ketogenną. Analizy wykazały, że ten rodzaj postępowania ma porównywalną skuteczność do złotego standardu leczenia, czyli politerapii kwasem walproinowym, klobazamem i stiripentolem, oraz do innych leków stosowanych w monoterapii – z wyjątkiem lewetiracetamu, który okazał się mniej skuteczny. Liczba uczestników badania jest niestety jego istotnym ograniczeniem, ale należy pamiętać, że mowa tu o chorobie bardzo rzadkiej (Dressler *et al.*, 2015). Inne ciekawe doniesienie dotyczy dołączenia diety ketogennej do terapii pacjentów otrzymujących kwas walproinowy, klobazam i stiripentol, a także czwarty, dodatkowy lek przeciwpadaczkowy. Po roku leczenia 5 (33%) chorych pozostawało na diecie, a 1 z tych osób była wolna od napadów. Przytoczone dane wskazują, że dieta ketogenna znacząco wspomaga leczenie pacjentów wymagających politerapii (Nabbout *et al.*, 2011). Podsumowując: dietę ketogenną można zastosować w zespole Dravet, nawet jeśli wcześniejsze próby leczenia farmakologicznego nie przyniosły zadowalających rezultatów.

Padaczka lekooporna związana ze stwardnieniem guzowatym (*tuberous sclerosis complex, TSC*)

Stwardnienie guzowate jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą. Dotyczy wielu narządów, głównie skóry, OUN, nerek, płuc, serca i narządu wzroku oraz ma charakter postępujący. Wiąże się z mutacjami w dwóch genach będących genami supresorowymi nowotworów: *TSC1* i *TSC2*, których białkowe produkty tworzą heterodimer i hamują szlak sygnałowy mTOR. Locus dla *TSC1* znajduje się na chromosomie 9q34 i koduje białko zwane hamartyną. Locus dla *TSC2* znajduje się na chromosomie 16p13 i koduje tuberynę. Najczęstszym powikłaniem TSC występującym w wieku dziecięcym jest padaczka.

Napady skłonów występują nawet u 1/3 chorych dzieci (Thiele, 2004). Około 80–90% pacjentów rozwija w ciągu życia napady padaczkowe. U tej samej osoby napady mogą przybierać różne formy: toniczne, kloniczne, toniczno-kloniczne, atoniczne, miokloniczne, typu atypowych włączeń, ogniskowe proste lub/i złożone (Connolly *et al.*, 2006).

Dieta ketogenna jest uznawana za jedną z opcji terapeutycznych w padaczce lekoopornej w przebiegu TSC – obok resekcji guzów, stymulacji nerwu błędnego i przecięcia ciała modzelowatego (Connolly *et al.*, 2006; Thiele, 2004).

Dane z kilku badań wskazują, że za pomocą diety ketogennej u pacjentów z padaczką lekooporną w przebiegu stwardnienia guzowatego można uzyskać poprawę – pod względem liczby napadów i nie tylko. W jednym z badań obserwowano 3 chłopców z padaczką i TSC. W ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia 2 chorych było wolnych od napadów, a u trzeciego stwierdzono znaczący spadek ich częstości (Coppola *et al.*, 2006). W małej grupie pacjentów z TSC ($N = 12$) po 3 miesiącach od wprowadzenia diety ketogennej uzyskano 50-procentową redukcję liczby napadów padaczkowych, a u 7 (58,3%) osób stwierdzono poprawę w zakresie funkcji poznawczych (Park *et al.*, 2017). Inne badanie, również z udziałem 12 chorych, wykazało skuteczność omawianej metody dietetycznej w leczeniu TSC. Po 6 miesiącach u 11 (92%) dzieci uzyskano 50-procentową redukcję liczby napadów, przy czym u 8 (67%) osób redukcja wynosiła więcej niż 90%; u 5 pacjentów zanotowano 5-miesięczny okres bez napadów (Kossoff *et al.*, 2005).

Zaprezentowane wyniki są zachęcające, ale trzeba pamiętać, że osoby z TSC stanowią niewielki procent chorych doświadczających napadów padaczkowych.

Jeżeli chodzi o dietę ketogenną i TSC, stwierdzono, że fakt chorowania na TSC stanowi – obok nieprawidłowego zapisu EEG – czynnik ryzyka zmian w badaniach obrazowych i nawrotu napadów padaczkowych po zaniechaniu leczenia dietą ketogenną (Martinez *et al.*, 2007).

Przedstawione dane wskazują na pozytywny wpływ diety na redukcję napadów padaczkowych i funkcje poznawcze, pojawiły się jednak doniesienia, zgodnie z którymi dieta ketogenna może (przynajmniej na modelu mysim) promować rozrost guzów w nerkach przez aktywowanie alternatywnych szlaków przekazywania (Liśkiewicz *et al.*, 2016).

Zespół Doose'a (dawniej: padaczka miokloniczno-astatyczna – *myoclonic astatic epilepsy*, MAE)

Zespół Doose'a jako oddzielny zespół padaczkowy został opisany w 1970 roku (Doose *et al.*, 1970). Pojawia się zwykle u zdrowych dotąd dzieci (częściej chłopców) w wieku 7 miesięcy – 6 lat, a badanie OUN za pomocą rezonansu magnetycznego nie ujawnia patologii. Napady mogą być różnego typu: miokloniczne, astatyczne, miokloniczno-astatyczne, nieświadomości, kloniczne, toniczne, toniczno-kloniczne (Kelley i Kossoff, 2010).

Wśród pacjentów z tym zespołem ($N = 81$) w jednej z grup, leczonej wcześniej hormonem adrenokortykotropowym, etosuksymidem, klonazepamem, kwasem walproinowym, dieta ketogenna przyniosła znakomite efekty u 15 (58%) chorych, dobre – u 9 (35%), a złe – u 2 (7%). Najskuteczniejszym lekiem przeciwpadaczkowym w całej badanej próbie był etosuksymid [znakomite efekty u 11 osób (32%), dobre – u 11 (32%), złe – u 12 (36%)]. Zbliżone efekty dawał hormon adrenokortykotropowy [znakomite efekty u 8 pacjentów (36%), dobre – u 5 (23%), złe – u 8 (36%), pogorszenie – u 1 (5%)] (Oguni *et al.*, 2002).

W badaniu prospektywnym przed włączeniem do obserwacji dzieci były leczone pięcioma lekami, a w chwili rozpoczęcia diety przyjmowały dwa lub trzy leki przeciwpadaczkowe. Po 18 miesiącach od wprowadzenia diety ketogennej z 11 dzieci (7 chłopców, 4 dziewczynki) pozostawało na niej 6 (54,5%) osób: 2 (18,2%) były wolne od napadów, 2 (18,2%) miały o 75–99% mniej napadów, a u 2 (18,2%) redukcja liczby napadów wyniosła 50–74%. Głównym powodem niekontynuowania leczenia dietą ketogenną okazał się brak skuteczności. Jeden pacjent doświadczał uporczywych wymiotów (Caraballo *et al.*, 2006).

Kolejnym badaniem potwierdzającym skuteczność diety ketogennej u dzieci z zespołem Doose'a jest obserwacja kliniczna dotycząca 19 chłopców. Dietę ketogenną zastosowano u 10 uczestników, u których terapia pięcioma lekami przeciwpadaczkowymi w różnych kombinacjach była nieskuteczna. U 5 z 10 pacjentów zaobserwowano ustąpienie napadów w różnym czasie od rozpoczęcia stosowania diety ketogennej, u 3 chorych nie odnotowano odpowiedzi na leczenie, u 1 wystąpiło zapalenie trzustki, a u 1 nie uzyskano satysfakcjonującej redukcji napadów (Kilaru i Bergqvist, 2007).

Jak wynika z przytoczonych informacji, również w zespole Doose'a dieta ketogenna przynosi pozytywne efekty. Należy zwrócić uwagę, że stosowano ją jako terapię dodaną w przypadkach opornych na kurację wieloma lekami. Niektórzy autorzy przywołanych prac sugerują włączenie diety ketogennej na wczesnych etapach choroby, ale taki scenariusz wymaga dodatkowych badań.

Zespół Lennox–Gastauta

Zespół Lennox–Gastauta należy do ciężkich encefalopatii padaczkowych wieku dziecięcego. Charakteryzuje się obecnością różnych typów napadów padaczkowych – głównie tonicznych, mogą jednak występować atypowe napady włączeń, atoniczne i, najrzadziej, miokloniczne. Zdarzają się też uogólnione napady toniczno-kloniczne. Napady toniczne i atoniczne zwykle prowadzą do upadków. Początek choroby przypada na 3.–10. rok życia dziecka i zwykle jest to kontynuacja/ewolucja zespołu Westa. Etiologię zespołu Lennox–Gastauta dzieli się zwyczajowo na znaną (objawową) i nieznaną (skrytopochodną). W odniesieniu do etiologii objawowej najczęściej wymieniane są zaburzenia rozwoju kory mózgowej,

encefalopatia niedokrwienno-niedotlenieniowa, wrodzone zaburzenia metabolizmu, konsekwencje zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu oraz stwardnienie guzowate. W ostatnim czasie genetyka molekularna pozwoliła na zidentyfikowanie genów związanych z tym zespołem: *GABRB3*, *ALG13*, *SCN8A*, *STXBP1*, *DNM1*, *FOXG1*, *CHD2* (Mastrangelo, 2017).

W przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowanym zespołem Lennox–Gastauta lekiem przeciwпадaczkowym pierwszego wyboru jest kwas walproinowy; jeśli okazuje się on nieskuteczny w monoterapii, można dołączyć lamotryginę i/lub rufinamid (Cross *et al.*, 2017). Postępowanie pozafarmakologiczne obejmuje – tak jak w innych padaczkach lekoopornych – przecięcie ciała modelowatego, stymulację nerwu błędnego oraz dietę ketogenną.

Lemmon i wsp. (2012) przeprowadzili retrospektywną analizę dotyczącą leczenia dzieci z zespołem Lennox–Gastauta. W placówce, w której pracowali autorzy, dietę ketogenną zastosowano u 71 dzieci. Po 6 miesiącach od wprowadzenia diety 36 pacjentów miało o ponad 50% mniej napadów padaczkowych, u 16 chorych uzyskano ponad 90-procentową redukcję liczby napadów, a 1 osoba była wolna od napadów. Po 12 miesiącach efekty prezentowały się podobnie, co jest zgodne z wcześniejszymi danymi literaturowymi.

Inne wskazania do stosowania diety ketogennej

Omawiana dieta stanowi metodę z wyboru w niedoborze dehydrogenazy pirogronianowej i służy ominięciu bloku metabolicznego. Leczenie dzieci należy rozpocząć jak najszybciej po urodzeniu (Wexler *et al.*, 1997). Z uwagi na niewystępowanie napadów padaczkowych w klasycznym obrazie choroby szersze omówienie tej jednostki przekracza ramy niniejszego opracowania.

Zespół Ohtahary jest rzadkim zespołem, który ze względu na niekorzystne rokowanie i krótki czas przeżycia pacjentów doczekał się jedynie kilku doniesień związanych z zastosowaniem diety ketogennej po wykorzystaniu innych, klasycznych opcji terapeutycznych (Ishii *et al.*, 2011; Sivaraju *et al.*, 2015).

Niektórzy autorzy próbują stosować dietę ketogenną w przebiegu padaczki związanej z zespołem Sturge’a–Webera. Również w tym przypadku można natrafić na zachęcające wyniki (Kossoff *et al.*, 2010).

PODSUMOWANIE

Większość danych literaturowych dotyczy populacji dzieci, ale zastosowanie diety ketogennej nie jest ograniczone do tego przedziału wiekowego – coraz częściej pojawiają się informacje o skuteczności omawianego podejścia u dorosłych. Istnieją choroby, w których dieta ketogenna jest leczeniem z wyboru: deficyt transportera glukozy typu pierwszego czy niedobór dehydrogenazy pirogronianowej.

W padaczkę lekoopornej, zwłaszcza w przypadkach encefalopatii padaczkowych, dieta ketogenna to postępowanie dodatkowe, wspomagające kurację lekami przeciwпадaczkowymi. Część autorów zwraca uwagę, że dieta ketogenna nie musi być wprowadzana dopiero na końcu procesu terapeutycznego – można stosować ją z sukcesem na wcześniejszych etapach.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Brockmann K: The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev* 2009; 31: 545–552.
- Camfield P, Camfield C: Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord* 2015; 17: 117–123.
- Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R *et al.*: Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinian experience in 216 pediatric patients. *Seizure* 2011; 20: 640–645.
- Caraballo RH: Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 79–82.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D *et al.*: Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46: 1539–1544.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D *et al.*: Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord* 2006; 8: 151–155.
- Cendrowski W: *Neuroepidemiologia kliniczna*. Volumes, Wrocław 1997.
- Cersósimo RO, Bartuluchi M, De Los Santos C *et al.*: Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in patients with epileptic encephalopathies. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 787–792.
- Chiron C, Marchand MC, Tran A *et al.*: Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356: 1638–1642.
- Connolly MB, Henderson G, Steinbok P: Tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 896–908.
- Coppola G, Klepper J, Ammendola E *et al.*: The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 148–151.
- Cross JH, Auvin S, Falip M *et al.*: Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017; 8: 505.
- Czapliński P: Najnowsze wytyczne i poglądy dotyczące stosowania nowych leków przeciwпадaczkowych u dorosłych. *Neurologia – Materiały konferencji szkoleniowej*, Warszawa 2005: 8–17.
- Daci A, Bozalija A, Jashari F *et al.*: Individualizing treatment approaches for epileptic patients with glucose transporter type 1 (GLUT-1) deficiency. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E122.
- De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI *et al.*: Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703–709.
- Doose H, Gerken H, Leonhardt R *et al.*: Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigation. *Neuropadiatrie* 1970; 2: 59–78.
- Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E *et al.*: Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome – comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res* 2015; 109: 81–89.
- Elger CE, Fernández G: Options after the first antiepileptic drug has failed. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 6: S9–S12; discussion S73–S74.

- French JA, Kanner AM, Bautista J et al.: Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004a; 62: 1252–1260.
- French JA, Kanner AM, Bautista J et al.: Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004b; 62: 1261–1273.
- Genton P: When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 75–80.
- Gras D, Roze E, Caillet S et al.: GLUT1 deficiency syndrome: an update. *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170: 91–99.
- Houser WA: Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33 Suppl 4: S6–S14.
- Hewson S, Brunga L, Ojeda MF et al.: Prevalence of genetic disorders and GLUT1 deficiency in a ketogenic diet clinic. *Can J Neurol Sci* 2018; 45: 93–96.
- Ishii M, Shimono M, Senju A et al.: [The ketogenic diet as an effective treatment for Ohtahara syndrome]. *No To Hattatsu* 2011; 43: 47–50.
- Jaromin M: Dieta ketogenna w leczeniu padaczki. Poradnik. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2016.
- Kang HC, Kim YJ, Kim DW et al.: Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* 2005; 46: 272–279.
- Kelley SA, Kossoff EH: Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 988–993.
- Kilaru S, Bergqvist AGC: Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48: 1703–1707.
- Klepper J, Scheffer H, Leiendecker B et al.: Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics* 2005; 36: 302–308.
- Korff C, Laux L, Kelley K et al.: Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 2007; 22: 185–194.
- Kossoff EH, Borsage JL, Comi AM: A pilot study of the modified Atkins diet for Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Res* 2010; 92: 240–243.
- Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH et al.: Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 1684–1686.
- Laux L, Blackford R: The ketogenic diet in Dravet syndrome. *J Child Neurol* 2013; 28: 1041–1044.
- Leen WG, Klepper J, Verbeek MM et al.: Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133: 655–670.
- Lemmon ME, Terao NN, Ng YT et al.: Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 464–468.
- Liśkiewicz AD, Kasprowska D, Wojakowska A et al.: Long-term high fat ketogenic diet promotes renal tumor growth in a rat model of tuberous sclerosis. *Sci Rep* 2016; 6: 21807.
- Marini C, Scheffer IE, Nabbout R et al.: The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2: 24–29.
- Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH: Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007; 48: 187–190.
- Mastrangelo M: Lennox-Gastaut syndrome: a state of the art review. *Neuropediatrics* 2017; 48: 143–151.
- Nabbout R, Copioli C, Chipaux M et al.: Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia* 2011; 52: e54–e57.
- Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O: Current treatments of epilepsy. *Neurology* 2005; 64 (Suppl 3): S2–S11.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al.: The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500–506.
- Oguni H, Tanaka T, Hayashi K et al.: Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33: 122–132.
- Park S, Lee EJ, Eom S et al.: Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. *J Epilepsy Res* 2017; 7: 45–49.
- Payne NE, Cross JH, Sander JW et al.: The ketogenic and related diets in adolescents and adults – a review. *Epilepsia* 2011; 52: 1941–1948.
- Pedley TA, Bazil CW, Morrell MI: Padaczka. In: Rowland LP (ed.): *Neurologia Merritta*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2004: 816–837.
- Ragona F, Granata T, Dalla Bernardina B et al.: Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia* 2011; 52: 386–392.
- Rathore C, Radhakrishnan K: Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disord* 2015; 17: 19–31; quiz 31.
- Schijs OE, Hoogland G, Kubben PL et al.: The start and development of epilepsy surgery in Europe: a historical review. *Neurosurg Rev* 2015; 38: 447–461.
- Sharma S, Tripathi M: Ketogenic diet in epileptic encephalopathies. *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013: 652052.
- Sivaraju A, Nussbaum I, Cardoza CS et al.: Substantial and sustained seizure reduction with ketogenic diet in a patient with Ohtahara syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015; 3: 43–45.
- Spatola M, Jeannot PY, Pollo C et al.: Effect of vagus nerve stimulation in an adult patient with Dravet syndrome: contribution to sudden unexpected death in epilepsy risk reduction? *Eur Neurol* 2013; 69: 119–121.
- Sridharan R: Epidemiology of epilepsy. *Curr Sci* 2002; 82: 664–670.
- Thiele EA: Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 680–686.
- Wang D, Kranz-Eble P, De Vivo DC: Mutational analysis of GLUT1 (SLC2A1) in Glut-1 deficiency syndrome. *Hum Mutat* 2000; 16: 224–231.
- Wang D, Pascual JM, Yang H et al.: Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005; 57: 111–118.
- Warlow C: *Neurologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Łódź 1996.
- Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J et al.: Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* 1997; 49: 1655–1661.
- Wirrell EC, Laux L, Franz DN et al.: Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* 2013; 54: 1595–1604.
- Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S et al.: Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 8–14.