

Skuteczność diety ketogennej (DK) w leczeniu padaczki lekoopornej w porównaniu do farmakoterapii

dr n. med. Magdalena Dudzińska



Padaczka jest jedną z najczęściej występujących chorób układu nerwowego. Ponieważ w większości przypadków rozpoznawana jest u dzieci, to w tej grupie wiekowej jej leczenie stanowi szczególnie istotny problem. Od ponad 100 lat podstawą leczenia padaczki są leki przeciwpadaczkowe (LPP). Taki sposób postępowania jest skuteczny u większości pacjentów chorujących na padaczkę.

Farmakoterapia – skuteczność

Niestety, pomimo dokonującego się znacznego postępu w tej dziedzinie i pojawiania się wielu nowych leków przeciwpadaczkowych, nie zmienia się odsetek chorych, u których ta metoda leczenia nie jest skuteczna. Jedyne u ok. 60% pacjentów udaje się całkowicie zredukować napady, a u ok. 30-40% nie uzyskuje się poprawy i można u nich rozpoznać padaczkę lekooporną. W przypadku gdy dwa odpowiednio stosowane leki nie spowodowały istotnej poprawy, prawdopodobieństwo, że dokona tego kolejny lek dotyczy zaledwie 0,8-4% leczonych [1]. Stwierdzenie lekooporności padaczki skłania lekarzy do wyboru innej metody leczenia niż farmakoterapia: neurochirurgii resekcyjnej, wszczepienia stymulatora nerwu błędnego (VNS), czy wprowadzenia diety ketogennej (DK).

Kiedy należy rozważyć włączenie DK? Czy jako leczenie „ostatniej szansy”?

DK jest uznaną, stosowaną na całym świecie, nefarmakologiczną metodą leczenia padaczki lekoopornej u dzieci. Aktualnie w Polsce oferowana jest w kilkunastu klinikach i oddziałach neurologii dziecięcej

[dane własne]. Jest lekiem, a nie sposobem odżywiania i jako taka powinna być nazywana „medyczną terapią żywieniową”. DK może być stosowana w padaczce lekoopornej ze wszystkimi typami napadów padaczkowych. Najlepszy efekt widoczny jest w napadach uogólnionych: mioklonicznych, atonicznych, nieświadomości, uogólnionych toniczno-klonicznych. Raczej nie zaleca się jej w padaczkach objawowych, możliwych do leczenia neurochirurgicznego, ale nie jest w nich przeciwwskazana. DK nie powinna być traktowana jako „leczenie ostatniej szansy”. **Im wcześniej w przebiegu padaczki zostanie włączona, tym większa szansa na powodzenie.**

Wskazania do leczenia DK

W opublikowanych w 2018 zaktualizowanych wytycznych do prowadzenia DK wyróżnione zostały zespoły padaczkowe i schorzenia, w których jest ona **szczególnie skuteczna**, tzn. redukcję napadów padaczkowych o ponad 50% osiąga więcej niż 70% leczonych pacjentów. Są to wrodzone zaburzenia metaboliczne: deficyt transportera glukozy (GLUT1DS) i deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (PDHD) – stanowiące bezwzględne wskazanie do DK jako leczenia pierwszego. wyboru, a także: zaburzenia I kompleksu łańcucha oddechowego mitochondriów oraz zespoły padaczkowe, takie jak: Doose, Dravet, Westa, Ohtahara, Angelmana, FIRES, padaczka w przebiegu stwardnienia guzowatego. DK szczególnie skuteczna okazała się także w leczeniu super opornego stanu padaczkowego (SRES) oraz **u dzieci i niemowląt karmionych wyłącznie gotowymi mieszkami ketogennymi**. Przedstawiono także listę schorzeń, w których DK powoduje zmniejszenie liczby napadów o więcej niż potowę u ponad 50% leczonych nią pacjentów. Wymieniono tu m.in.: dziecięcą padaczkę z napadami nieświadomości, młodzieńczą padaczkę miokloniczną, padaczkę niemowlęcą z migrującymi drgawkami ogniskowymi, z. Landau- Kleffnera, z. Retta, z. Lennox – Gastaut, a wśród chorób metabolicznych m. in.: glikogenezę t.V i chorobę łątek Lafora [2].

Skuteczność DK – redukcja napadów padaczkowych

DK stosowana jest już od stu lat. Przez wielu epileptologów traktowana jest jako jedna z najbardziej skutecznych metod leczenia padaczki u dzieci, oprócz neurochirurgii resekcyjnej (w przypadkach, które są dla niej wskazaniem) [2,3]. Setki opublikowanych w ostatnich 30 latach prac wykazują podobne wyniki: u dzieci z padaczką lekooporną stosujących DK redukcja napadów >50%, w stosunku do okresu poprzedzającego leczenie, występuje u >50% leczonych, z czego u ok. 30% wynosi >90%, a 10-15% zostaje całkowicie od nich uwolnionych. Należy pamiętać, że mówimy o grupie chorych, u których dotychczasowe leczenie farmakologiczne zawiodło! [4].

Ponadto, niezależnie od redukcji napadów, u ponad 80% dzieci obserwuje się znaczącą poprawę funkcjonowania, u wielu poprawę koncentracji i zdolności uczenia się, lepsze wyniki rehabilitacji, poprawę zachowania, struktury snu. Istotny jest fakt, że u ok. 30% dzieci leczonych DK możliwa jest redukcja liczby i dawek leków przeciwpadaczkowych, a nawet ich całkowite odstawienie, bez nasilenia liczby napadów. Wszystko to prowadzi do poprawy jakości życia [5]. Skuteczność nie zmniejsza się w miarę upływu czasu leczenia u osób, które je kontynuują, a nawet utrzymuje się po jego zakończeniu [2,6]. Od czasu wprowadzenia w 1921 r. diety ketogennej do leczenia padaczki, zaczęły pojawiać się doniesienia o jej skuteczności. Istotny wzrost zainteresowania tą metodą, przekładający się na liczbę publikowanych doniesień, widoczny jest od lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku. Początkowo były to głównie prace retrospektywnie na grupach pacjentów bądź prospektywnie oceniające skuteczność diety oraz towarzyszące jej działania niepożądane. Różniły się one często stosowaną metodologią i przyjętymi kryteriami doboru pacjentów, jednak wyniki były porównywalne. Pierwszą z nich była publikacja z John Hopkins Hospital oceniająca skuteczność DK na grupie 150 pacjentów. Po 12 miesiącach leczenie kontynuowało 83 pacjentów, z czego u 7% napady ustąpiły, 20% miało redukcję napadów >90%, a 23% redukcję na poziomie 50-90% [7]. W 2001 ci sami autorzy opublikowali pracę oceniającą wyniki leczenia DK w tej samej grupie 150 pacjentów po 3 i 6 latach od jego rozpoczęcia. Spośród nich 13% pozostawało bez napadów, a u 14% redukcja napadów wynosiła 90-99%. U 29 pacjentów udało się odstawić LPP, 28 otrzymywało jedynie 1 lek. 15 spośród badanych osób kontynuowało DK [8]. W 1998 roku opublikowana była pierwsza praca wielośrodkowa, na łamach

której oceniano 51 dzieci w wieku 1-8 lat z padaczką lekooporną leczonych DK. Po 3 miesiącach u 54%, po 6 miesiącach u 55%, a po roku u 40% pacjentów redukcja napadów była większa niż 50%. 10% chorych po roku terapii było wolnych od napadów [9].

W 2000 roku Lefevre i Aronson opublikowali pierwszą metaanalizę obejmującą 11 prac dotyczących stosowania DK, wykazując występowanie redukcji napadów >50% u 56% pacjentów, >90% u 32%, a ustąpienie napadów u 16% badanych dzieci [10]. Kolejni autorzy po przeanalizowaniu 14 publikacji uznali, że ze względu na skuteczność, DK powinna być traktowana jako opcja terapeutyczna w padaczce lekoopornej [11].

W 2006 r. przedstawiono metaanalizę 19 doniesień obejmujących 1084 dzieci leczonych DK. Wyniki wszystkich obserwacji wykazywały redukcję napadów >90% u jednej trzeciej pacjentów, a u połowy z nich >50%. Zaobserwowano także większe prawdopodobieństwo zmniejszenia liczby napadów (>50%) u dzieci z napadami uogólnionymi. Autorzy ocenili, że wyniki badań wskazują na udokumentowaną statystycznie skuteczność DK w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci [12]. Do podobnych wniosków doszedł Keene, po przeprowadzeniu metaanalizy 14 doniesień. Ustąpienie napadów obserwowano u 15,6% pacjentów, a u 33% ich redukcję większą niż 50% [13].

W 2008 r. zostały opublikowane wyniki pierwszego badania randomizowanego (RCT). W czasie trzymiesięcznej obserwacji w grupie otrzymującej DK redukcja napadów >50% wystąpiła u 38% badanych, w grupie kontynuującej LPP jedynie u 6% ($p<0,0001$). Redukcja napadów >90% odpowiednio u 7% i u 0% ($p=0,0582$) [14].

W kolejnych latach ukazało się wiele badań randomizowanych oceniających leczenie dietą ketogeniczną padaczki lekoopornej u dzieci. Warto przytoczyć niektóre z nich.

W jednej z publikacji z 2011 r, autorzy wykazali zbliżony efekt przeciwdrgawkowy u dzieci leczonych klasyczną DK w proporcjach 2,5:1 i 4:1, przy czym przy niższej proporcji obserwowano mniej działań niepożądanych [15]. W 2013 roku pojawiła się praca wykazująca lepszy efekt przeciwdrgawkowy u dzieci leczonych klasyczną DK 4:1 w porównaniu do kontynuujących farmakoterapię [16].

W 2017 r. Lambrechts przedstawił wyniki randomizowanego badania, w którym także porównano efekt leczenia farmakologicznego i dietą ketogeniczną. W grupie leczonej DK (26 dzieci) po 4 miesiącach redukcję napadów o więcej niż połowę obserwowano u 50% dzieci (w tym u trójki z nich napady ustąpiły całkowicie, u trójki redukcja była na poziomie >90%). W grupie kontrolnej (22 dzieci) redukcja napadów >50% wystąpiła jedynie u czterech pacjentów (18,2%), w tym dwoje było całkowicie wolnych od napadów, a u jednego badanego redukcja była >90% ($p=0,022$) [17].

Patel i wsp. oceniali odległy wynik leczenia DK u 101 pacjentów, u których czas od zakończenia terapii wyniósł średnio 6 lat (0,8-14 lat). Redukcja napadów >50% utrzymywała się u 80% z nich [18].

Ostatnie metaanalizy (Cochrane Database Search), oceniające 11 (2018), 13 (2020) i 5 (tylko RCT, 2020) publikacji obejmujących odpowiednio: łącznie 778 pacjentów (712 dzieci) i 932 pacjentów (711 dzieci) i 472 dzieci, potwierdziły wysoką skuteczność klasycznej DK oraz Modyfikowanej Diety Atkinsa (MAD) w leczeniu padaczki lekoopornej [19,20, 21].

Skuteczność DK w wybranych zespołach padaczkowych

Zespołem padaczkowym, w którym dieta ketogeniczna przynosi szczególnie dobry efekt jest padaczka miokloniczno-astatyczna (MAE) – **zespół Doose**. Redukcję napadów o ponad 50% obserwowano u >50%, a całkowicie ich ustąpienie u 30% pacjentów [22,23]. Stenger i wsp. stwierdzili ustąpienie napadów po sześciu miesiącach u 54% dzieci, a po dwóch miesiącach stosowania terapii u 86% badanych redukcja napadów była większa niż 70%. Ponadto, **wcześniejsze** wprowadzenie leczenia dietą ketogeniczną korelowało z poprawą

funkcji poznawczych i większym odsetkiem remisji [24]. Kossoff zaliczył zespół Doose do grupy padaczek, w których DK prowadzi do >50% redukcji napadów u >70% leczonych. Mieści się w niej także **zespół Dravet** [2]. Bardzo dobre wyniki leczenia w tym zespole wykazywało wielu autorów od 2005 r. [2, 25, 26, 27, 28, 29].

Podobną korzyść z terapii DK (>50% redukcji napadów u >70% leczonych) odnoszą dzieci z **zespołem Westa**. [2, 30, 31, 32]. W licznych pracach opisywano wpływ DK na zmniejszenie liczby napadów u pacjentów z tym zespołem. Redukcję napadów na poziomie >50% obserwowano u 60-70% dzieci już po trzech miesiącach leczenia, u 64-72% po 6 miesiącach, a do 100% po roku. 32-53% niemowląt było wolnych od napadów po 1-6 miesiącach leczenia DK [33, 34, 35, 36, 37]. U 62% obserwowano poprawę rozwoju, u 35% polepszenie zapisów EEG, a u 29% udało się zredukować dawki otrzymywanych leków przeciwpadaczkowych [30]. W 2017r. Prezioso i wsp. opublikowali wyniki przeglądu 13 prac z lat 2005-2016, przedstawiających w sumie 341 dzieci z napadami zgięciowymi, u których stosowano DK. Średnio u 35% (!) napady ustąpiły całkowicie, a u 60% nastąpiła redukcja o ponad 50% [38]. We wszystkich przytoczonych pracach lepszy efekt obserwowano u dzieci starszych w momencie rozpoznania, z krótszym wywiadem napadowym i mniejszą liczbą wcześniej stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

W zespołach Doose, Dravet i Westa, DK powinna być rozważana wcześniej w procesie leczenia [2].

Nieco niższa, lecz także imponująca, skuteczność DK opisywana jest w **zespole Lennox-Gastaut (LGS)** [2]. Uzyskiwane wyniki: 51% badanych z redukcją napadów o ponad 50% po sześciu i dwunastu miesiącach, 23% chorych z redukcją >90%, a 1% wolnych od napadów [39] oraz: 30% z redukcją napadów 50-89%, 12,5% z redukcją >90% i 10% wolnych od napadów po 6 miesiącach terapii dietą ketogenną [40]. Za wczesnym podjęciem próby leczenia LGS DK przemawia szybka odpowiedź na leczenie (do 3 miesięcy), u dzieci które odniosą z niego korzyść [41].

Potwierdzony jest także bardzo dobry wynik leczenia DK **super opornego stanu padaczkowego (SRSE)** [42, 43, 44, 45].

Wyniki uzyskane przez wielu autorów wskazują na skuteczność DK również w **padaczkach objawowych** spowodowanych zmianami strukturalnymi mózgu i sugerują rozważanie jej wdrażania nawet w padaczkach, w przypadku których także leczenie chirurgiczne mogłoby odnieść pozytywne skutki [46, 47]. Dieta ketogenna może być stosowana we wszystkich grupach wiekowych i niezależnie od współistniejących zaburzeń rozwoju [2].



Skuteczność DK – wpływ na funkcjonowanie

Zgodnie z wieloletnimi obserwacjami licznych autorów, dieta ketogenna, oprócz działania redukującego napady padaczkowe, wywiera także wpływ na poprawę funkcjonowania, niezależnie od stopnia redukcji napadów (u >80% pacjentów), poprawę koncentracji i zdolności uczenia się, poprawę zachowania, polepszenie struktury snu, możliwość redukcji LPP (u ok. 30% pacjentów), a w konsekwencji widoczną poprawę jakości życia [2, 5, 48,49,50,51, 52, 53].



Zastosowanie KetoCal w diecie ketogennej.

DK u niemowląt

Szczególnej uwagi wymaga kwestia **stosowania DK u niemowląt**. Obecnie uważa się, że DK jest skuteczna i bezpieczna także w tej wyjątkowej grupie pacjentów, a jej zastosowanie powinno być rozważane raczej **na wczesnych etapach leczenia**, niż jako leczenie „ostatniej szansy”. Skuteczność leczenia DK w tej grupie wiekowej jest **większa niż u starszych dzieci**: >30% wolnych od napadów versus >17% u dzieci starszych [3, 54,55]. Z przyczyn oczywistych, zdecydowanie lepsze jest też przestrzeganie restrykcyjnych zasad DK. W 2016 roku ukazały się wytyczne na temat stosowania DK u niemowląt opracowane przez grupę neurologów dziecięcych i dietetyków, przedstawiające w sposób szczegółowy zasady bezpiecznego jej stosowania [56].

Zastosowanie gotowych mieszanek ketogennych

Dieta ketogenna musi być dostosowana do potrzeb i zwyczajów żywieniowych niemowląt (karmienie piersią lub z butelki). Niezwykłą pomocą w tym zakresie oferują gotowe mieszanki ketogenne. Ich smak, wygląd i konsystencja są podobne do mieszanek mlecznych stosowanych na tym etapie życia dziecka. W ostatnich latach ukazały się prace wskazujące na zalety gotowych mieszanek ketogennych KetoCal 3:1

i KetoCal 4:1 u dzieci otrzymujących dietę ketogenną. KetoCal 3:1 i KetoCal 4:1 (w postaci proszku) są produktami kompletnymi pod względem odżywczym, o bardzo wysokiej zawartości tłuszczu i niskiej zawartości węglowodanów. Zawierają białka mleka z dodatkiem aminokwasów, są wzbogacone o witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe. Mieszanki te są szeroko stosowane w Europie i Stanach Zjednoczonych.

W 2016 r. ukazała się praca, w której autorzy przedstawili wyniki obserwacji 22 dzieci z padaczką lekooporną zakwalifikowanych do leczenia DK, w wieku od 12 mies. do 5 lat. Dzieci te z różnych powodów nie akceptowały posiłków przygotowywanych w domu zgodnie z przepisami diety. U wszystkich z nich stosowano wyłącznie KetoCal 4:1. U 68,2% pacjentów redukcja napadów była wyższa niż 50%, 22,7% było wolnych od napadów. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. DK w oparciu o KetoCal 4:1 została uznana za skuteczną, bezpieczną i dobrze tolerowaną u dzieci z padaczką lekooporną, zakwalifikowanych do stosowania proporcji 4:1 i niechętnie spożywających posiłki przygotowywane według przepisów [57]. Do podobnych wniosków doszli Pereira i wsp. opisując grupę dziesięciorga dzieci w wieku od 9 miesięcy do 16 lat, w tym 3 żywionych enteralnie, u których stosowano DK całkowicie lub częściowo w oparciu o KetoCal 3:1 lub 4:1. Podkreślili wygodę stosowania, unikanie błędów związanych z wyliczaniem składu posiłków, skrócenie czasu potrzebnego na edukację rodziców, a także zmniejszenie ich obciążenia w ciągu dnia. Autorzy badania stwierdzili, że gotowe mieszanki ketogenne powinny być rekomendowane celem zwiększenia akceptacji i przestrzegania reguł DK [58]. Z kolei Dressler i wsp. w pracy opisującej zalety wczesnego włączania DK u niemowląt zwrócili uwagę na następujące zalety gotowych mieszanek ketogennych: smak podobny do „zwykłych” mieszanek mlecznych, akceptowany przez niemowlęta i ułatwiający przestrzeganie zasad diety [37]. Wszyscy autorzy zwracali uwagę na wzbogacenie gotowych formuł o witaminy i minerały, co umożliwiło u niektórych dzieci (w zależności od dawki dobowej) rezygnację z dodatkowej suplementacji.

Kolejni badacze opisali grupę składającą się z 45 pacjentów w wieku 12-36 miesięcy, podzielonych w sposób zrandomizowany na dwie grupy. Pierwsza: dzieci otrzymujące posiłki przygotowywane w domu podczas wprowadzania DK (21 dzieci) oraz druga: chorzy przyjmujący wyłącznie KetoCal 4:1. Autorzy badania porównywali skuteczność i tolerancję DK pomiędzy tymi grupami. Stwierdzili, że odsetek pacjentów uzyskujących redukcję napadów >50% po 1, 3 i 6 miesiącach był wyższy w grupie otrzymującej KetoCal ($p < 0,05$). Ponadto, stosowanie wyłącznie produktu KetoCal zwiększało 7,32 razy prawdopodobieństwo dobrej odpowiedzi na leczenie. Wyrazili opinię, że DK oparta na KetoCalu może być dobrym wyborem dla dzieci poniżej 2. r.ż. oraz odmawiających przyjmowania posiłków przygotowywanych w domu [59].

W kolejnej pracy zaobserwowano, że w przypadku stosowania DK opartej na gotowych mieszanek ketogennych prawdopodobieństwo wystąpienia hipercholesterolemii jest mniejsze niż przy zastosowaniu posiłków przygotowywanych samodzielnie wg przepisów [60].

Opierając się na danych z piśmiennictwa oraz doświadczeniach własnych, uważam, że stosowanie gotowych mieszanek ketogennych (takich jak: KetoCal 3:1; KetoCal 4:1, KetoCal 4:1 o smaku waniliowym) należy rozważać w następujących sytuacjach:

- u niemowląt i dzieci <2 r.ż (wtedy najczęściej KetoCal 3:1)
- u dzieci w różnym wieku z zaburzeniami neurorozwojowymi, spożywającymi posiłki płynne
- u dzieci karmionych enteralnie (zglębnik, PEG)
- DK prowadzona w warunkach OIT dla dzieci
- wprowadzanie DK w warunkach oddziału szpitalnego/ okresu dostosowywania u dzieci w różnym wieku
- w szczególnych sytuacjach życiowych u dziecka leczonego DK: choroba dziecka lub rodzica, podróż, hospitalizacja
- u dzieci w każdym wieku celem urozmaicenia posiłków i „wzmocnienia” działania diety (KetoCal 3:1, KetoCal 4:1 o smaku neutralnym i o smaku waniliowym, KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre o smaku neutralnym i o smaku waniliowym), powyżej 8 r.ż także KetoCal 2,5:1 LQ MCT Multi Fibre).
- w przypadku wystąpienia hipercholesterolemii w trakcie stosowania DK.

Należy pamiętać, że mieszanki te nie mogą być stosowane u dzieci z alergią na białka mleka.



Podsumowując:

- DK charakteryzuje się wysoką skutecznością u dzieci z padaczką lekooporną, wyższą niż po zastosowaniu kolejnych leków przeciwpadaczkowych.
- DK należy wprowadzać dość wcześnie w przebiegu leczenia: po stwierdzeniu padaczki lekoopornej, czyli braku skuteczności co najmniej 2 stosowanych prawidłowo leków, nie jako leczenie „ostatniej szansy”.
- W schorzeniach i zespołach padaczkowych, w których DK jest szczególnie skuteczna (>70% leczonych uzyskujących >50% redukcje napadów). DK trzeba rozważyć wcześniej, nawet jako leczenie 1. wyboru.
- Gotowe mieszanki ketogenne (KetoCal) umożliwiają stosowanie DK u niemowląt, dzieci karmionych enteralnie, z zaburzeniami neurorozwojowymi karmionych smoczkiem oraz przydatne są w wielu innych sytuacjach wymienionych wcześniej.

Piśmiennictwo:

- [1] Mohanraj R, Brodie MJ: Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*, 2006; 13: 277-282.
- [2] Kossoff E. H., Zupec-Kania B.A., Auvinne S., Ballaban-Gil K.R. i wsp.: Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018; 3(2) 175-192.
- [3] Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Amark P.E., Ballaban-Gil K.R., Bergqvist C.A.G., Blackford R. et al.: Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 2009; 50: 304-317.
- [4] Rezaei S., Abdurrahman A.A., Saghadzadeh A., Badvi R.S., Mahmoudi M.: Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescent with epilepsy: A systemic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*, 2017
- [5] Bruce S., Devlin A., Air L., Cook L.: Changes in quality of life as a result of ketogenic diet therapy: A new approach to assessment with the potential for positive therapeutic effects. *Epilepsy Behav*, 2017; 66: 100-104.
- [6] Praca zbiorowa pod redakcją Steinborn B.: Standardy postępowania diagnostyczno -terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży: Dudzińska M. Dieta ketogenowa w leczeniu padaczki u dzieci, 187-196.
- [7] Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly M.T.: The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics*, 1998, 102: 1358-1363.
- [8] Hemingway C., Freeman JM., Pillas DJ., Pyzik PL.: The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics*, 2001, 108: 898-905.
- [9] Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL. et al.: A multi-center study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol*, 1998, 55:1433-1437.
- [10] Lefevre F, Aronson N: Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics*, 2000, 105: E46.
- [11] Levy R, Cooper P: Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 3: CD001903.
- [12] Henderson C.B., Filloux F.M., Alder S.C., Lyon J, Caplin DA: Efficacy of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta-analysis. *J Child Neurol*, 2006, 21: 193-198.
- [13] Keene DL: A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2006, 35: 1-5.
- [14] Neal E.G., Chaffe H., Schwartz RH., Lawson M.S., Edwards N., Fitzsimmons G. et al.: The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 500-506.
- [15] Raju K.N., Gulati S., Kabra M., Agarwala A., Sharma S., Pandey R.M., Kalra V.: Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: a randomized open labeled study. *Epilepsy Res*, 2011, 96: 96-100.
- [16] El-Rashidy O.F., Nassar M.F., Abdel-Hamid I.A., Shatla R.H., Abdel-Hamid M.H., Gabr S.S. et al.: Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128: 402-408.
- [17] Lambrechts DA., de Kinderen R.J., Vles J.S., de Louw A.J., Aldenkamp A.P., Majoie H.J.: A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(2):231-239.

- [18] Patel A, Pyzik PL, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH: Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia*, 2010, 51: 1277-1282.
- [19] Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN: Ketogenic diets for drug – resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018, 11, CD001903.
- [20] Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN: Ketogenic diets for drug – resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, Jun 24; 6(6), CD001903.
- [21] Sourbroun J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, Majoie M: Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: Review and meta-analysis. *Chil Nerv. Syst.* 2020, 36: 1099-1109.
- [22] Caraballo R.H., Cersósimo R.O., Sakr D., Cresta A., Escobal N., Fejerman N: Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord*, 2006, 8: 151-155.
- [23] Bergqvist A.G.C.: Myoclonic astatic epilepsy and the use of the ketogenic diet. *Epilepsy Res*, 2012, 100: 258-260.
- [24] Stenger E, Schaeffer M, Cancas C, Motte J, Auvin S, Ville D, et al: Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonic-astatic epilepsy: A French multicenter retrospective study. *Epilepsy Res*, 2017, 131: 64-69.
- [25] Caraballo R.H., Cersósimo R.O., Sakr D., Cresta A., Escobal N., Fejerman N: Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2005, 46: 1539-1544.
- [26] Caraballo R.H.: Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2011, 52 (Suppl. 2): 79-82.
- [27] 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.
- [28] Nabbout R., Copioli C., Chipaux M., Chemale N., Desguerre I., Dulac O., Chiron C.: Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stripitonal: a prospective pilot study. *Epilepsia*, 2011, 52: e54-e57.
- [29] Dressler A., Trimmel-Schwahofer P., Reithofer E., Mühlebner A., Gröppel G., Reiter-Fink 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.
- [30] Hong A.M., Turner Z, Hamdy R.F., Kossoff E.H.: Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia*, 2010, 51: 1403-1407.
- [31] Mc Tague A., Cross J.H.: Treatment of Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs*, 2013, 27: 175-184.
- [32] Kossoff E.H., Wang H.S.: Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J*, 2013, 36: 2-8. Kossoff I wsp., 2018.
- [33] Kossoff E.H., Pyzik P.L., McGrogan J.R., Vining E.P., Freeman J.M.: Efficacy of the Ketogenic Diet for Infantile Spasms. *Pediatrics*, 2002, 109: 780-783.
- [34] Eun S. H, Kang H.C., Kim D.W., Kim H.D.: Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev*, 2006, 28: 566-571.
- [35] Pires M.E., Ilea A., Bourel E., Bellavine V., Merdarius D., Berquin P., Auvin S: Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy Res*, 2013, 105: 189-194.
- [36] Lee J., Lee J.H., Yu H.J., Lee M.: Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. *Brain Dev*, 2013, 35: 821-826.
- [37] Dressler A., Trimmel-Schwahofer P., Reithofer E., Gröppel G., Mühlebner A., Samuelli S, et al: The ketogenic diet in infants – Advantages of early use. *Epilepsy Res*, 2015(a), 116: 53-58.
- [38] Prezioso G., Carbone G., Zaccara G., Verrotti A.: Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137: 4-11.
- [39] Lemmon M.E., Terao N.N., Ng Y.T., Reisig W., Rubenstein JE, Kossoff E.H.: 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.
- [40] Zhang Y, Wang Y, Zhou Y, Zhang L, Yu L, Zhou S: Therapeutic effects of the ketogenic diet in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res*, 2016, 128: 176-180.
- [41] Cross JH, Auvin S, Falp M, Striano P, Arzimanoglu A: Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol*, 2017, 8: 505.
- [42] Kossoff E.H., Nabbout R.: Use of dietary therapy for status epilepticus. *J Child Neurol*, 2013, 28: 1049-1051.
- [43] Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R: Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*, 2016, 41: 62-65.
- [44] Farias-Moeller R, Bartolini L, Pasupuleti A, Cines RDB, Kao A, Carpenter J.L.: A practical Approach to Ketogenic Diet in the Pediatric Intensive Care Unit for Super-Refractory Status Epilepticus. *Neurocrit Care*, 2017, 26: 267-272.
- [45] Jung De Kang HC, Kim HD: Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. *Pediatrics*, 2008 Aug; 122(2): e330-3.
- [47] Cross JH: New research with diets and epilepsy. *J Child Neurol*, 2013, 28: 970-974.
- [48] Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, Vining E.P., Freeman J.M.: Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study. *Dev Med Child Neurol*, 2001, 43: 301-306.
- [49] Hallböök T., Lundgren J, Rosén I: Ketogenic diet improves sleep quality in children with therapy-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48: 59-65.
- [50] Hallböök T., Ji S., Maudsley S., Martin B.: The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition. *Epilepsy Res*, 2012, 100: 304-309.
- [51] Sharma S, Jain P: The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Ann Indian Acad Neurol*, 2014, 17: 253-258.
- [52] Zhu D, Wang M, Wang J, Yuan J, Niu G, Zhang G, et al: Ketogenic diet effects on neurobehavioral development of children with intractable epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Behav*, 2016, 55: 87-91.
- [53] Ulf DM, Postulart D, Lambrechts DAJE, Majoie M.H.J.M., de Kinderen R.J.A., Hendriksen J.G.M., et al: Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav*, 2016, 60: 153-157.
- [54] Nordli DR, Jr, Kuroda M.M., Carroll J., Koenigsberger D.Y., Hirsch L.J., Bruner H.J., et al: Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics*, 2001, 108: 129-133.
- [55] Klepper J, Leiendecker B, Bredhal R, Athanassopoulos S, Heinen, F, Gertsens, E. et al: Introduction of a ketogenic diet in young infants. *J Inherit Metab Dis*, 2002, 25: 449-460.
- [56] van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L. et al: Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20: 798-809.
- [57] Ashrafi M.R., Hosseini S.A., Zamani G.R., Mohammadi M., Tavassoli A., Badv R.S. et al: The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117: 175-182.
- [58] Pereira de Brito Sampaio L., Takakura C., Giraldes de Manreza M.L.: The use of a formula – based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017 Apr; 75(4): 234-237.
- [59] Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR: Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet. *Iran J Child Neurol*, 2019 Fall; 13(4): 83-90.
- [60] Nizamuddin J., Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff E.H.: Management and Risk Factors for Dyslipidemia With the Ketogenic Diet. *J Child Neurol*, 2008, 23: 758-761.

Ketocal 3:1 to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. Do postępowania dietetycznego u niemowląt i dzieci w lekkoopornej padaczce i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta ketogenna. KetoCal 4:1, KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre, KetoCal 2,5:1 LQ MCT Multi Fibre to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. Do postępowania dietetycznego w lekkoopornej padaczce i innych schorzeniach, w których wskazana jest dieta ketogenna. Do stosowania pod nadzorem lekarza. Materiał przeznaczony dla osób mających kwalifikacje w dziedzinie medycyny, żywienia lub farmacji.

Nutricia Polska Sp. z o.o. ul. Bobrowiecka 8, 00-728 Warszawa
www.akademianutricia.pl, www.dieta-ketogenna.pl

Serwis konsumencki czynny od poniedziałku do piątku w godz.: 09:00-17:00 pod numerem telefonu: 22 550 01 55.