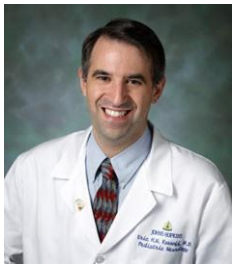
/ Epilepsia Open®/
Журнал відкритого доступу
Міжнародної ліги боротьби з епілепсією
Відкритий доступ

СПЕЦІАЛЬНА ДОПОВІДЬ

Оптимальні клінічні рекомендації щодо дієтотерапії у дітей з епілепсією: Оновлені рекомендації Міжнародної групи з дослідження кетогенної дієти

[1]Eric H. Kossoff, [2]Beth A. Zupec-Kania, [3]Stéphane Auvin, [4]Karen R. Ballaban-Gil, [5]A.G. Christina Bergqvist, [6]Robyn Blackford, [7]Jeffrey R. Buchhalter, [8]Roberto H. Caraballo, [9]J. Helen Cross, [10]Maria G. Dahlin, [11]Elizabeth J. Donner, [12]Orkide Guzel, [13]Rana S. Jehle, [14]Joerg Klepper, [15]Hoon-Chul Kang, [16]Danielle A. Lambrechts, [17]Y.M. Christiana Liu, [18]Janak K. Nathan, [19]Douglas R. Nordli Jr, [20]Heidi H. Pfeifer, [21]Jong M. Rho, [22]Ingrid E. Scheffer, [23]Suvasini Sharma, [24]Carl E. Stafstrom, [20]Elizabeth A. Thiele, [25]Zahava Turner, [26]Maria M. Vaccarezza, [27]Elles J.T.M. van der Louw, [28]Pierangelo Veggiotti, [29]James W. Wheless, [30]Elaine C. Wirrell, «Фонд Чарлі», «Друзі Метью» та Практичний комітет Товариства дитячої неврології

Epilepsia Open, 3(2):175–192, 2018
doi: 10.1002/epi4.12225



Eric H. Kossoff, професор неврології та педіатрії в лікарні Джона Гопкінса в Балтіморі.

Резюме

Кетогенна дієтотерапія (КДТ) є широко визнаним, ефективним методом немедикаментозного лікування резистентної до терапії епілепсії у дітей. Впродовж багатьох років КДТ реалізовувалася з різними підходами через відсутність узгоджених протоколів. У 2009 році опубліковано консенсусну настанову експертів щодо ведення дітей при КДТ, яка охоплює питання відбору пацієнтів, консультування та оцінка перед КДТ, вибір та характеристики дієти, її впровадження, застосування вітамінних та мінеральних добавок, спостереження, побічні ефекти та припинення КДТ. Ця настанова стала основою для створення сучасного протоколу, стандартизації КДТ для багатоцентрових клінічних досліджень і визначення напрямків подальших досліджень щодо спірних та нез'ясованих питань. Через десять років організатори та автори цієї настанови представили її оновлену версію із залученням нових авторів. з урахуванням останніх досліджень, особливо щодо інших дієтичних методів лікування, уточнення показань до застосування, побічних ефектів під час початку та тривалого дотримання, користі харчових добавок і методів припинення КДТ. Крім того, автори завершили опитування щодо практик у своїх установах, які порівняли з відповідями, отриманими під час початкового консенсусного опитування, щоб показати тенденції у практиці ведення пацієнтів за останні 10 років.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **кетогенна, діти, епілепсія, дієта, настанова.**

Кетогенна дієтотерапія (КДТ) добре зарекомендований, немедикаментозний метод у лікуванні дітей та дорослих з медикаментозно-резистентною епілепсією. Класична кетогенна дієта (КД) продовжує застосовуватися з 1921 року.[1] Створені батьками групи підтримки «Фонд Чарлі» (США) у 1994 році, а потім «Друзі Метью» (Велика Британія) у 2004 році, поліпшили обізнаність і допомогли центрам КДТ досягти успіху в підборі пацієнтів і проведенні досліджень. Наразі існує 4 основні аріанти КДТ: класична КД, модифікована дієта Аткінса (МДА), середньо-ланцюгова тригліцеридна дієта (СЛТ) та лікування низьким глікемічним індексом (ЛНГІ). На теперішній час проведено 4 рандомізованих контрольованих дослідження (3 з класом доказовості III та одне з класом доказовості II), зосереджуючись на ефективності КДТ порівняно з тривалим застосуванням лікарських засобів або плацебо, які призвели до визнання КДТ перевіреним, науково обґрунтованим методом лікування.[2–5]

Впродовж багатьох років КДТ розпочинали та впроваджували здебільшого на основі епізодичного досвіду, практики окремих установ (або країн), та з розділів і книг на цю тему.[6–8]Класичну КД зазвичай розпочинали в лікарні після голодування (протягом 2–3 днів або до розвитку кетозу) з поступовою корекцією калоражу у подальшому 3-денному періоді. Після цього дітей виписували, і вони періодично відвідували клініку для спостереження за станом здоров'я та харчуванням. Лабораторним моніторингом, модифікацією КД та методами припинення лікування займалися переважно дієтологи, а наукових доказів для обґрунтованого підходу кожного центру було недостатньо.

Основні моменти

- Цей рукопис являє собою оцінку найкращих практиктичних рекомендацій щодо кетогенної дієти, на основі аналізу настанов за останні 10 років.
- Кетогенні дієти слід застосовувати у дітей після неефективного дікування 2-ма протиепілептичними препаратами, та при деяких епілептичних синдромах навіть якомога раніше
- Існує 4 основні варіанти кетогенних дієт, і вибір має бути індивідуалізованим на основі обставин сім'ї та ситуацій з дитиною
- Доречна гнучкість підходу у початку кетогенної дієти, при цьому початок з голодування та стаціонарне перебування здійснюється за бажанням.
- Діти повинні регулярно спостерігатися у спеціалістів з кетогенної дієти, а також отримувати лабораторні обстеження та моніторинг побічних ефектів під час кожного візиту.

Перша публікація національної консенсусної настанови відбулася в Німеччині.[9] Визнання цінності цього документа призвело до бажання створити аналогічну міжнародну настанову. Як наслідок, у грудні 2006 року на засіданні Американського товариства епілепсії в Сан-Дієго, Каліфорнія, США, «Фонд Чарлі» створив міжнародний комітет неврологів і дієтологів, які мають досвід застосування КДТ. Завданням цієї консенсусної групи було сформулювати практичні рекомендації для застосування КДТ. Ця настанова опублікована у 2009 році та стала вельми корисною для спільноти використання КДТ.[10] Тепер, майже через десять років, організатори вважають, що існує достатньо нових досліджень, щоб оновити консенсусну настанову, залучити більше міжнародних експертів і документувати тенденції у веденні пацієнтів, порівнюючи результати поточного опитування з попереднім опитуванням керівництва окремих центрів. Оскільки кількість фундаментальних наукових досліджень механізмів дії КДТ значно збільшилася за останнє десятиріччя, в оновленій версії цього тексту включено додаткову інформацію про клінічне застосування.

Методи

Для оригінальної консенсусної настанови експертами з клінічного застосування КДТ були визначені Beth Zupec-Kania, доктор медичних наук, сертифікований дієтолог, дієтолог «Фонду Чарлі», та Eric Kossoff, доктор медичних наук, медичний директор Центру педіатричної кетогенної дієти при Університеті Джона Хопкінса. Визначені клініцисти мали принаймні одну рецензовану публікацію про КДТ як перший чи головний автор, або

Прийнято 16 квітня 2018 року.

1 Відділення неврології та педіатрії, Амбулаторний центр Джона Хопкінса, Балтимор, Меріленд, США; 2 «Фонд Чарлі», Санта-Моніка, Каліфорнія, США. 3 Відділення дитячої неврології, Шпиталь Роберта Дебре, Париж, Франція; 4 Відділення неврології та педіатрії, Медичний центр Монтефіоре/Медичний коледж Альберта Ейнштейна, Бронкс, Нью-Йорк, США; 5 Відділення неврології, Дитяча лікарня Філадельфії, Філадельфія, штат Пенсильванія, США. 6 Відділення харчування, Дитяча лікарня ім. Лур'є, Чикаго, Іллінойс, США; 7 Відділення педіатрії, Дитяча лікарня Альберти, Калгарі, Альберта, Канада; 8 Відділення неврології, Лікарня Х. П. Гаррахан, Капітал Федерал, Буенос-Айрес, Аргентина; 9 Відділення клінічної та експериментальної епілепсії, Лікарня Грейт Ормонд-стріт, Університетський коледж Лондона, Лондон, Сполучене Королівство; 10 Відділення клінічної нейронауки, здоров'я жінок та дітей, Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція; 11 Відділення неврології, Лікарня для хворих дітей, Торонто, Онтаріо, Канада; 12 Відділення дитячої неврології, Дитяча лікарня доктора Бехчета Уза, Ізмір, Туреччина; 13 Відділення неврології, Медичний центр Монтефіоре, Бронкс, Нью-Йорк, США. 14 Відділення педіатрії та нейропедіатрії, Дитяча лікарня Ашаффенбург, Ашаффенбург, Німеччина; 15 Відділення педіатрії, Клініка дитячої епілепсії, Дитяча лікарня Северанс, Сеул, Корея; 16 Відділення неврології, Центр епілепсії Кемпенхеге, Хізе, Нідерланди; 17 Відділення неврології, Лікарня для хворих дітей, Торонто, Онтаріо, Канада; 18 Відділення дитячої неврології, Лікарня Шушруша, Мумбаї, Індія; 19 Відділення неврології, Дитяча лікарня Лос-Анджелеса, Лос-Анджелес, Каліфорнія, США. США; 20 Відділення неврології, загальна лікарня штату Массачусетс, Бостон, штат Массачусетс, США; 21 Відділення педіатрії, Дитяча лікарня Альберти, Калгарі, Альберта, Канада; 22 Центр дослідження епілепсії, Мельбурнський університет, Остін Хелс, Гейдельберг, Вікторія, Австралія; 23 Відділення педіатрії, Медичний коледж Леді Хардінг, Нью-Делі, Індія; 24 Відділення педіатрії та неврології, Лікарня Джона Хопкінса, Балтімор, Меріленд, США; 25 Кафедра педіатрії, Університет Джона Хопкінса, Балтимор, Меріленд, США 26 Кафедра неврології, Італійський госпіталь Буенос-Айреса, Буенос-Айрес, Аргентина; 27 Кафедра дієтології, Дитяча лікарня «Софія», Медичний центр Еразма, Роттердам, Нідерланди; 28 Дитяча нейропсихіатрія, Неврологічний інститут Фонду Казиміро Мондіно, Павія, Італія; 29 Кафедра дитячої неврології, Університет Теннессі, Мемфіс, Теннессі, США. США; та 30 Відділення неврології, дитячої та підліткової неврології, Клініка Майо, Рочестер, штат Міннесота, США.

Кореспонденцію слід надсилати Eric H. Kossoff, лікарня Джона Хопкінса, офіс 2158 - 200 Норт Вулф Стріт, Балтимор, Меріленд 21287, США. Електронна адреса: ekossoff@jhmi.edu.

© 2018 Автори. *Epilepsia Open* публікується видавництвом «Wiley Periodicals Inc.» за сприяння Міжнародної ліги боротьби з епілепсією.
Ця стаття з відкритим доступом поширюється відповідно до умов некомерційної ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs, яка дозволяє використання та поширення на будь-якому носії за умови належного цитування тексту оригінальної роботи, застосування з некомерційною метою та відсутності модифікацій і поправок.

були членами центру, який опубліковував про КДТ. Намагалися уникати залучення більш ніж 3 клініцистів з одного центру. Для основної публікації було відібрано двадцять шість клініцистів.[10]

Цей переглянутий консенсус був аналогічно організований ЕК і BZK; всі 26 визначених авторів були знову запрошені до участі. Доктори Per Amark та Eileen Vining відмовилися через нещодавній вихід на пенсію, пані Judy Nation більше не працює в академічних колах, а доктор Heung-Dong Kim відмовився на користь свого колеги доктора Hoon-Chul Kang. Окрім доктора Kang, було запрошено ще 9 авторів, які мають досвід і нещодавні публікації, які пов'язані з КДТ, і всі вони погодилися взяти участь у дослідженні. Загалом цей консенсус наразі включає 31 автора, з яких 6 (19%) є дієтологами. Сімнадцять (55%) із них не проживають у Сполучених Штатах.

Учасникам було запропоновано зробити свій внесок у розділ або індивідуально, або в групах, виходячи з їх індивідуального досвіду та плану клінічних питань, створеного 2 основними організаторами (ЕК та BZK). Автори зобов'язувалися посилатися на рецензовані публікації, якщо такі доступні. Крім того, для цього доктору James Wheless було доручено переглянути документ і визначити рівні доказовості на основі наявної наукової інформації (використовуючи класифікацію доказів для терапевтичних втручань Американської академії неврології). Якщо не зазначено інше, всі докази належать до класу IV. Ця інформація міститься в кінці кожного розділу, коли застосовувалася.

Для консенсусної настанови 2009 року 26 учасникам було надіслано електронною поштою коротке опитування з 15 запитань, щоб дізнатися думку групи. Цей процес дозволив нам обмінюватися досвідом, коли теми були суперечливими або коли консенсус був незрозумілим. Результати цього опитування потім були включені в основну частину рукопису, надаючи відсоткове співвідношення відповідей за темами. Ми відтворили цей процес для цього переглянутого рукопису, з деякими змінами в попередніх запитаннях для більшої ясності, загалом 20 запитань. Ця консенсусна настанова була розглянута і схвалена Товариством дитячої неврології, «Фондом Чарлі» та «Друзями Метью».

Консенсусні рекомендації

Відбір пацієнтів

КДТ може бути ефективною у лікуванні епілепсії у хворих від народження до дорослого віку. Роками вважалося, що у немовлят важко підтримувати кетоз, задовольняючи при цьому свої потреби при зростанні. У результаті, КДТ не рекомендували для дітей віком до 2 років. Нещодавній звіт про клінічний випадок ілюструє, що КДТ безпечні та ефективні для немовлят у віці від 6 тижнів.[11] Насправді, зараз є попередні докази, що діти віком до 2 років можуть бути ідеальною віковою популяцією для початку КД.[12,13] В Європі створені спеціальні рекомендації щодо призначення КДТ у немовлят.[14]

Підлітки та дорослі зазвичай не розглядалися як кандидати на КДТ; до попереднього консенсусу існували лише обмежені дані на користь її застосування в цих групах населення.[15–18] З того часу, однак, відбулося значне збільшення інтересу та досліджень, що демонструють подібні результати при застосуванні дієтичної терапії дорослим.[19–22] Ця тема виходить за межі даного консенсусу КДТ у педіатричній практиці; однак надзвичайно важливо мати центр дієтичного харчування при епілепсії у дорослих, доступний під час переходу пацієнтів підліткового віку, які отримують КДТ, у доросле життя.[23]

Традиційно КДТ вважається «останнім варіантом лікування» після встановлення медикаментозної резистентності, що зазвичай визначається як неефективність застосування 2-х або більше протинападових препаратів (ПНП). Враховуючи її ефективність, ми наполегливо рекомендуємо розглядати КДТ якомога раніше як варіант лікування епілепсії, яка важко піддається контролю.[24,25] Під час опитування консенсусна група вважала, що КДТ слід пропонувати дитині після безуспішних спроб лікування 2,6 ПНП (стандартне відхилення; СВ 0,9).

Показання та протипоказання

Існує кілька специфічних передумов, за яких, на думку групи, КДТ слід застосовувати на початкових етапах лікування епілепсії (таблиця 1). Ці «показання» були класифіковані як такі, для яких понад 3 публікації (щонайменше з 2 центрів КДТ) послідовно повідомляли про покращення на 20% і вище «норми» ефективності для КДТ (40–50% випадків щонайменше 50% зменшення нападів), тобто умови з 60–70% відповідей при опитуванні. Для 7 конкретних станів (синдром дефіциту транспортера глюкози 1 (Glut1DS), дефіцит піруватдегідрогенази (PDHD), епілепсія з міоклонічно-атонічними нападами, інфантильні спазми, туберозний склерозний комплекс, діти з гастростомними трубками та синдром Драве) 88% учасників консенсусної групи вважають, що КДТ доречно застосовувати у якомога ранньому етапі лікування.

Слід зазначити, що деякі повідомлення про стани, для яких КДТ була корисною, але не явно кращою, ніж від 40–50% респондентів, не були класифіковані до цієї переглянутій настанові зокрема як «покази». Крім того, повідомлення про високу ефективність, отримані з окремих центрів або в одній публікації, не були класифіковані як покази для цього переглянутого консенсусу. Прикладом цього є синдром Леннокса-Гасто, за якого у 51% пацієнтів спостерігалося >50% зменшення нападів.[26] Цей та інші стани

тепер позначені в таблиці 2 як стани епілепсії, при яких повідомлялося про помірну ефективність.

КДТ є лікуванням першого вибору для 2-х різних розладів енергетичного метаболізму мозку: Glut1DS та PDHD.[27,28] При Glut1DS порушується транспорт глюкози через гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до судом (різних типів), часто асоційованих із затримкою розвитку та комплексними розладами руху.[29] При PDHD піруват не спроможний метаболізуватися в ацетил-КоА, що призводить до мітохондріального розладу з молочнокислим ацидозом, судомами та тяжкою енцефалопатією.[29] При обох розладах концепцією КДТ є забезпечення кетонами, які оминають метаболічні дефекти та слугують альтернативним на церебральному рівні джерелом енергії для розвитку мозку.

Впровадження та підтримання КДТ при Glut1DS та PDHD не відрізняється від загальних рекомендацій, описаних у цій консенсусній настанові. Побічні ефекти не відрізняються від тих, що виникають при більш широкому застосуванні КДТ у лікуванні резистентної епілепсії, та вимагають аналогічного моніторингу при Glut1DS та PDHD. Однак існують вікові особливості рекомендації щодо застосування КДТ при Glut1DS. У немовлят і дітей дошкільного віку слід насамперед використовувати класичну КД.[14] Якщо вона ефективна і добре переноситься, класичну КД слід підтримувати якомога довше.[30] МДА ефективно застосовується у дітей шкільного віку, підлітків і дорослих з Glut1DS і є хорошою альтернативою класичній КД на думку багатьох сімей, особливо в умовах, коли класичну КД важко переносити впродовж тривалого часу.[31] Дорослим з Glut1DS корисна КДТ, але можлива непереносимість класичної КД.[32] ЛНГІ не рекомендується у лікуванні Glut1DS або PDHD, оскільки воно не забезпечує адекватного кетозу. Ефект тригептаноїну, нової сполуки, що складається з трьох, 7-вуглецевих жирних кислот, при Glut1DS був обнадійливим при дослідженнях у гризунів і в доклінічних випробуваннях, але ще не завершена оцінка при поточному дослідженні у людей.[33] Більшість членів консенсусної групи (96%), однак, вважають, що КДТ має бути першою лінією при Glut1DS, порівняно з тригептаноїном, навіть у пацієнта без судом (наприклад, з руховими розладами).

Таблиця 1. Синдроми та стани епілепсії (перераховані в алфавітному порядку), для яких КДТ послідовно вважається більш корисною (>70%), ніж середня 50% відповідь на КДТ (визначена як >50% зменшення нападів).

Синдром Ангельмана[56,57]
Порушення мітохондріального комплексу 1[51,55]
Синдром Драве[35,36]
Епілепсія з міоклонічно-атонічними нападами (синдром Дузе)[34,37,38]
Синдром дефіциту білка-переносника глюкози 1 (Glut-1) (Glut1DS)[27,29–32]
Фебрильний асоційовані з інфекцією епілептичний синдром (FIRES)[44–47]
Штучне вигодовування(виключно) дітей, або немовлят[48,49]
Інфантильні спазми[10,39,40]
Синдром Отахара[50–52]
Дефіцит піруватдегідрогенази (PDHD)[28]
Суперрефрактерний епілептичний статус[44,46,53,54]
Туберозний склероз комплекс[41–43]

Таблиця 2. Деякі стани (перераховані в алфавітному порядку), за яких КДТ є помірно корисною (не краще, ніж середня відповідь на дієтотерапію, або в обмеженій кількості випадків одно центрових повідомлень).

Дефіцит аденілосукцинатліази[64]
CDKL5-асоційована епілептична енцефалопатія[67]
Дитяча абсансна епілепсія[69]
Кортикальні мальформації[73,74]
Дитяча епілепсія з мігруючими фокальними нападами[68]
Епілептична енцефалопатія з безперервними комплексом спайк-хвиля впродовж сну[70]
Глікогеноз типу V[65]
Ювенільна міоклонічна епілепсія[66]
Хвороба тілець Лафора[58]
Синдром Ландау-Клеффнера[61]
Синдром Леннокса-Гасто[26]
Дефіцит фосфофруктокінази[63]
Синдром Ретта[59,60]
Підгострий склерозуючий паненцефаліт (ПСПЕ)[62]

PDHD є дегенеративним захворюванням, та моніторинг ефективності КДТ часто буває складним, особливо за відсутності нападів, щодо оцінки результативності. КДТ була ефективною та безпечною в одному нещодавньому дослідженні 19 дітей.[28] Дані ґрунтуються переважно на звітах про випадки захворювання. Немає публікацій щодо використання MAD, MCTабо LGIT при лікуванні PDHD. Деякі сім'ї дітей з PDHD відмовлялися від КДТ оскільки вважали, що час і кошти переважали для покращення якості, ніж подовженні життя. Такі відповідальні рішення сімей слід приймати та враховувати.

КДТ також призначалася як особливо доречна при певних видах епілепсії та генетичних синдромах (таблиця 1). Міоклонічні епілепсії, включаючи синдром Драве та епілепсію з міоклонічно-атонічними нападами (синдром Дузе), як виявилося, гарно реагують на КДТ.[34–38] КД також корисна у немовлят із синдромом Веста (інфантильні спазми), особливо для тих, які були рефрактерними до кортикостероїдів та вігабатрину.[39,40] Існують докази з 3 епілептичних центрів щодо переваг КДТ при туберозному склеротичному комплексі.[41–43] Додаткові покази включають: фебрильні інфекційно-асоційовані епілептичні синдроми (FIRES),[44–47] діти на штучному вигодовуванні,[48,49] синдром Отахара,[50–52] надрезистентний фокальний та міоклонічний епілептичний статус,[44,46,53,54] хвороби мітохондріального комплексу 1[51,55] та синдром Ангельмана.[56,57] Щодо FIRES та епілептичного статусу, зокрема, невідомо, чи матиме КДТ

подібні переваги при застосуванні на більш ранніх стадіях цих станів. Для цих станів доречні додаткові дослідження, оскільки більшість досліджень є одно-центровими та ретроспективними, з можливою похибкою відбору.

Попередній досвід також свідчить про деякі позитивні ефекти КД при епілептичних енцефалопатіях, таких як хвороба тілець Лафора,[58] синдром Ретта,[59,60] синдром Ландау-Клеффнера,[61] та підгострий склерозуючий паненцефаліт (таблиця 2).[62] Поодинокі повідомлення описують застосування дієти при метаболічних розладах, таких як дефіцит фосфофруктокінази, дефіцит аденілосукцинат-ліази та глікогеноз V типу.[63–65] Інші стани з обмеженими даними включають юнацьку міоклонічну епілепсію[66], CDKL5 асоційовану епілептичну енцефалопатію[67], епілепсію немовлят з мігруючими фокальними нападами[68], дитячу абсансну епілепсію[69] та епілептичну енцефалопатію з безперервними комплексом пік-хвиля впродовж сну.[70]

На думку групи розробників настанови, всі перераховані вище переконливі та помірні показання мають достатні дані для обґрунтування використання КДТ. Однак чи достатньо цих повідомлень для того, щоб виправдати раннє або навіть першочергове застосування? Багато з цих станів мають супутні когнітивні або поведінкові порушення; чи може КДТ покращити ці проблеми? Крім того, за деякими з цих показань існують «доречні» ПНП , наприклад, вальпроати та клобазам при синдромі Драве, кортикостероїди та вігабатрин при інфантильних спазмах. Чи синергетична дія КДТ з цими ПСП для цих конкретних станів? Ці важливі питання потребують подальшого вивчення у найближчі роки.

КДТ є протипоказаною при деяких специфічних розладах (таблиця 3). Метаболічна адаптація до КДТ передбачає перехід від використання вуглеводів до ліпідів як основного джерела енергії. Таким чином, у пацієнта з порушенням жирового обміну може розвинутися серйозне погіршення стану на тлі голодування або КДТ. Тому перед початком КДТ у дитини слід провести обстеження на наявність порушень транспорту та окислення жирних кислот, якщо є клінічні підстави для підозри на один із цих станів, особливо при епілепсії без чіткої етіології.

Таблиця 3. Протипоказання до застосування КДТ

Абсолютно:
- Дефіцит карнітину (первинний)
- Дефіцит карнітинпальмітоілтрансферази (КПТ) I або II
- Дефіцит карнітинтранслокази
- Дефекти b-окислення
- Дефіцит середньоланцюгової ацилдегідрогенази (СЛАД)
- Дефіцит довголанцюгової ацилдегідрогенази (ДЛАД)
- Дефіцит коротколанцюгової ацилдегідрогенази (КЛАД)
- Дефіцит довголанцюгового 3-гідроксиацил-КоА
- Дефіцит середньоланцюгового 3-гідроксиацил-КоА
- Дефіцит піруваткарбоксилази
- Порфирія

Відносно:
- Неможливість підтримувати повноцінне харчування
- Вогнищеве хірургічне втручання, виявлене за допомогою нейровізуалізації та ЕЕГ-відео-моніторингу
- Відмова від співпраці та невиконання призначень з боку батьків або лпікунів
- Одночасне застосування пропофолу (високий ризик розвитку інфузійного пропофол-індукованого синдрому)

Транспорт довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану відбувається з допомоги карнітину, за сприяння карнітинпальмітоілтрансфераз (КПТ) I та II типів і карнітинтранслокази.[71] Потрапляючи в мітохондрію, жирні кислоти піддаються b-окисненню до 2-вуглецевих одиниць ацетил-КоА, які потім можуть вступати в цикл трикарбонових кислот і використовуватися для отримання енергії. Вроджена метаболічна помилка на будь-якому етапі цього шляху може призвести до руйнівного катаболічного кризу (тобто кома, смерть) у пацієнта, який голодує або перебуває на КДТ. Дефіцит піруваткарбоксилази є одним із прикладів цього. КДТ також протипоказана при порфирії, порушенні біосинтезу гему, при якому спостерігається дефіцит порфобіліногендезамінази. Пропофол, загальний у користуванні анестетик, який погіршує функцію мітохондрій, роз'єднуючи окиснювальне фосфорилювання, може викликати рідкісний, але фатальний синдром тяжкого ацидозу, рабдоміолізу та серцевої/печінкової/ниркової недостатності.[72] Діти з мітохондріальною хворобою можуть мати підвищений ризик виникнення інфузійного пропофол-асоційованого синдрому у подальшому при проведенні КДТ.[72]

Хоча це не є дійсними протипоказаннями, існують певні докази того, що діти з епілепсією внаслідок вогнищевого ураження мозку можуть гірше перенести КДТ, ніж після резекційної операції.[73] У цій ситуації КДТ може сприяти періоду зменшення частоти нападів і ПНП, але, як правило, не позбавленню від нападів. В іншому дослідженні були продемонстровані кращі результати: 10 із 21 (48%) дітей з фокальною кортикальною дисплазією, які мали тривалі періоди відсутності нападів при КД (порівняно з 59% дітей у групі порівняння, які отримували хірургічне втручання).[74] Консенсусна група мала дещо змішану думку щодо того, чи пропонувати КД дитині з чітким після хірургічної резекції ураженням мозку, причому 10 (40%) надали перевагу КДТ у такій ситуації, можливо на 3–6 місяців пробного періоду. Порівняно з попередніми результатами опитування, сьогодні цей показник є нижчим (58% у 2009 році), що, імовірно, пов'язано з покращенням ідентифікації ураження завдяки сучасним методам візуалізації, хірургічним методикам та доступності до них.

Існують попередні дослідження, що описують потенційні переваги КДТ для інших станів, окрім епілепсії та метаболічних розладів, наведених вище. До них належать насамперед розлад аутистичного спектру, хвороба Альцгеймера, мігрень, пухлини головного мозку та черепно-мозкові травми.[75] Наразі з'являється більше, але недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання КДТ при цих станах, окрім як на

дослідницькій основі, хоча клінічні випробування тривають і заохочуються консенсусною групою. Крім того, нещодавній випадок із 2 жінками з епілепсією, які отримували КД і МДА під час вагітності, продемонстрував безпеку, однак у одного немовляти була деформація вуха.[76] Необхідні подальші дослідження, перш ніж можна буде рекомендувати КДТ під час вагітності як безпечну та ефективну.

Висновки Комісії

Кетогенну дієтотерапію доречно розглянути застосування для дитини, у якої були неефективним лікування 2 протисудомними препаратами. Це лікування вибору для 2-х специфічних порушень мозкового метаболізму - Glut1DS та PDHD. При синдромах Ангельмана та Драве, FIRES, інфантильних спазмах, епілепсії з міоклонічно-атонічними нападами та туберозному склерозному комплексі КДТ може бути пропонована як раніше. Існує неоднозначна думка щодо застосування дієтотерапії у дитини з легкодоступним для хірургічного втручання ураженням. Перед початком КДТ слід розглянути наявність вроджених порушень метаболізму, які можуть призвести до тяжкого метаболічного кризу, і виключити їх, якщо є клінічна підозра на ці розлади.

Оцінка та консультування перед початком дієти

Наполегливо рекомендується відвідати клініку перед початком КДТ. Метою цього візиту є визначення типу(ів) нападів, виключення метаболічних розладів, які є протипоказанням до проведення КДТ, та оцінка наявності ускладнюючих супутніх захворювань (наявність нирково-кам’яної хвороби, порушення ковтання, гіперхолестеринемія, недостатні приріст маси тіла або вживання їжі, шлунково-стравохідний рефлюкс, закрепи, кардіоміопатія та хронічний метаболічний ацидоз [таблиця 4]). Неврологи повинні переглянути всі поточні медикаменти за партнерства з фармацевтом та/або за допомогою інтернет-довідників, щоб визначити вміст вуглеводів і можливості переходу на медичні препарати з меншим вмістом вуглеводів, поки пацієнт отримує КДТ.

Перед початком КДТ також важливо обговорити психосоціальні питання, що впливають на її застосування. Лікар повинен переконатися, що особи, які здійснюють догляд за дитиною, розуміють свою важливу роль у проведенні КДТ, у тому числі час, необхідний для приготування їжі для дитини, яка потребує іншого харчування, ніж решта членів сім'ї, вартість продуктів харчування, уникнення вуглеводів, додаткових добавок і потенційні побічні ефекти. Необхідно також виявити будь-які поведінкові або особистісні риси дитини або батьків, які заважатимуть успішному дотриманню дієти, а також визначити будь-які харчові алергії та непереносимість, культурні/релігійні уподобання, які необхідно враховувати при складанні планів харчування.

Скринінгові лабораторні дослідження мають здійснюватися до початку КДТ (таблиця 4). УЗ-дослідження нирок рекомендовано робити лише за наявності в сімейному анамнезі каменів у нирках. Комплексне обстеження слід проводити, якщо не вдалося встановити чітку етіологію епілепсії у пацієнта. Електроенцефалографія та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку необхідні для виявлення пацієнтів, які можуть бути кандидатами на хірургічне втручання.

Ключовим компонентом КДТ є інформація, яку сім'я отримує до початку дієти. Корисними ресурсами для сімей є публікації, вебсайти та відео від груп підтримки, таких як «Фонд Чарлі» та «Друзі Метью».[6–8]Більшість сімей, які бажають розпочати КД, отримують інформацію про це від свого невролога; однак більш ніж половина також отримали інформацію про КД з вебсайтів.[77] Можна зменшити кількість вуглеводної їжі з високим глікемічним індексом, спробувати певну кількість продуктів з високим вмістом жирів і, можливо, збільшити споживання рідини (якщо воно є низьким) попередньо до початку КДТ.

Очікування батьків слід обговорювати заздалегідь; це стосується не лише зменшення кількості нападів, але й можливого зменшення медикаментозного лікування та покращення когнітивних функцій.[78] Команда повинна підтримувати реалістичні очікування для кожної сім'ї та дитини. Очікувану тривалість перебування на КДТ слід обговорити. Рекомендується щонайменше 3,2 місяці (стандартне відхилення 1,3) для того, щоб відбулося потенційне очікуване покращення.

Короткострокові труднощі не є рідкістю під час ініціювання КДТ і це слід обговорювати з родинами; ті, що виникають впродовж першого тижня КД, не показують низької ефективності надалі.[79] Соціальний працівник або медсестра в команді можуть допомогти сім'ї перейти на КДТ, оцінюючи потреби сім'ї, фінансові обмеження та наявні ресурси, а також контактуючи з іншими сім'ями, які перебувають на КДТ, для отримання між-батьківської підтримки.

Батькам варто взяти з собою ігри, книжки тощо, та улюблений посуд для годування, щоб забезпечувати комфорт дитині протягом цього часу. У освітній програмі з КДТ слід обговорювати різні теми, як призначення КД, планування харчування, підготовка, приготування їжі, використання шкали грамів, поводження при днях хворобливості, подорожі, святкування, оцінки нутритивного статусу і харчові добавки. При цьому можуть допомогти фахівці з дитячого життя, які зв'яжуться з сім'єю заздалегідь до госпіталізації, щоб обговорити способи зробити госпіталізацію більш комфортною.[80]

Висновки Комітету

Існує кілька важливих передумов початку дієтотерапії, щоб гарантувати безпеку та максимізувати

шанси на успіх (таблиця 4). Дієтотерапію слід проводити впродовж неменше 3 місяців, перш ніж вважати терапію неефективною і припинити КДТ.

Підбір і забезпечення спеціальної дієти

Існує 4 варіанти КДТ з опублікованими доказами, що обґрунтовують їх використання. Перші 2 створені: класична дієта з довголанцюговими тригліцеридами (ДЛТ) і дієта з середньоланцюговими тригліцеридами (СЛТ), існують найдовше і типово призначаються в лікарні дієтологом і неврологом.

Дієта ДЛТ є більш традиційним КД-лікуванням, для якого доступно більшість даних, і використовується всіма центрами, що входять до цієї консенсусної групи. Дієта СЛТ може мати перевагу у деяких випадках .[81–84] При класичній КД джерелом жиру є переважно ДЛТ, який отримують здебільшого зі стандартних харчових продуктів. Олії СЛТ дають більше кетонів на кілокалорію енергії, ніж ДЛТ. Цей підвищений кетогенний потенціал означає, що в СЛТ-дієті потрібно менше загального жиру, що дозволяє включити більше вуглеводів і білків і, можливо, більше різноманітних харчових продуктів на вибір. Немає доказів різниці ефективності між СЛТ і класичною КД (клас доказів III).[82,83]

Класична КД розраховується у співвідношенні грамів жиру до грамів білків та вуглеводів комбінації. Найпоширеніше співвідношення – 4 г жиру на 1 г білка плюс вуглеводи (описується як «4:1»); 90% калорій припадає на жири. Для збільшення споживання білків або вуглеводів можна використовувати співвідношення 3:1 або нижче; це більш доречно також на початку дієти у немовлят. В одній з публікацій повідомляється, що співвідношення 4:1, яке використовується на початку лікування, може бути більш сприятливим протягом перших 3 місяців у дітей старшого віку, після чого це співвідношення може бути зменшеним.[85]

Традиційно калорійність раціону обмежували рівнем 80–90% добової рекомендованої норми за віком; однак це користь цього підходу не було, і більшість центрів не обмежують калорійність раціону.[86,87] Перед початком КДТ можна вести 3-денний харчовий щоденник і використовувати його для оцінки поточних і майбутніх потреб у калоріях. Історично пацієнта на КДТ обмежували кількість рідини до 90%, але обґрунтовані наукові докази цього відсутні. Більшість центрів не обмежують споживання рідини для дітей при КДТ.

Традиційна СЛТ-дієта використовується у 10 (40%) консенсусних центрах кетогенної дієти і покривають 60% потреби енергії від СЛТ. Такий рівень СЛТ може викликати шлунково-кишковий дискомфорт у деяких дітей. Щоб розв'язати цю проблему, була створена модифікована СЛТ-дієта, яка використовує 30% енергії з олії СЛТ, з додатковими 30% енергії від довголанцюгових жирів.[82] Багато дітей отримуватимуть 40–50% калорійності від СЛТ-дієти, і можуть витримувати понад 60% за необхідності. Олія СЛТ також може бути корисною як доповнення до класичної КД для підвищення кетозу, поліпшення ліпідних зрушень, і через проносні властивості. СЛТ можна вводити в раціон за рахунок кокосової олії або у вигляді емульсії. При застосуванні СЛТ їх слід включати в усі страви. Кращої переносимості можна досягти, використовуючи меншу кількість СЛТ з кожним вживанням їжі, але забезпечуючи більшу кількість вживань їжі на день. При вживанні олії СЛТ можливі також випадки подразнення горла через наявність С6 (капронової кислоти).[88]

КД може застосовуватися як повністю рідка на основі сумішей дієта.[48,49] Рідка дієта може бути доречною як для немовлят, так і для дітей, які перебувають на ентеральному харчуванні через гастростому та єюностому. Додатковою перевагою ентерального харчування є дуже високий рівень дотримання режиму харчування, а також висока ефективність, що зумовило включення цієї ситуації як рекомендованої в таблиці 1.[48,49] Для приготування КД на основі сумішей існує цілий ряд комерційних продуктів. Усі продукти збагачені вітамінами та мінералами, проте слід враховувати вікові потреби, а також доповнювати раціон, щоб відповідати нормам дієтичного споживання (НДС), встановленим Національною академією наук. Крім того, грудне вигодовування можливе або шляхом розрахунку кількості грудного молока в формулі 3:1, або потенційно дозволити його короткочасного на вимогу.[11,14]

Таблиця 4. Рекомендації щодо заходів перед проведенням КДТ

Консультування
Обговоріть зменшення частоти нападів, медикаментозне лікування та очікування щодо когнітивних функцій
Потенційні психосоціальні та фінансові перешкоди для використання КДТ
Переглянути протисудомну медикаментозну терапію та інші лікарські засоби на вміст вуглеводів
Рекомендувати родині ознайомитися з інформацією про КДТ, орієнтовану на батьків
Звернутися до фахівців з питань життя дитини перед початком, за можливості
Оцінка харчування
Базова вага, зріст та ідеальна маса тіла для статури
Окружність голови у немовлят
Індекс маси тіла (ІМТ), за необхідності
Анамнез споживання їжі: 3-денна реєстрація раціону їжі, харчові вподобання, алергії, відрази та непереносимість
Визначте режиму харчування: для немовлят, пероральний, ентеральний або комбінований.
Рішення про те, яку дієту розпочати (класична КД, СЛТ, МДА чи ЛНГІ)
Розрахунок калорій, рідини та кетогенного співвідношення (або відсоток олії СЛТ або вуглеводів на день)
Налагодити вітамінно-мінеральне харчування/добавки на основі дієтичних норм споживання
Оцінка лабораторних показників
Загальний аналіз крові, з розрахунком тромбоцитів
Електроліти, включаючи бікарбонат сироватки, загальний білок, кальцій

Біохімічні аналізи - печінкові та ниркові проби (включаючи альбумін, азот сечовини крові, креатинін)
Ліпідний профіль натще
Профіль ацилкарнітину в сироватці
Рівень вітаміну D
Аналіз сечі
Рівні протисудомних препаратів (якщо застосовується)
Додаткове тестування (необов'язково)
ЕЕГ
МРТ головного мозку
ЕКГ (ехокардіограма), обов'язково враховуйте наявність хвороби серця в анамнезі
Органічні кислоти сечі (якщо діагноз нез'ясований)
Амінокислоти в сироватці (якщо діагноз нез'ясований)

КД може також застосовуватися у вигляді блендованої суміші, створеної з протертих продуктів, хоча на даний момент не опубліковані клінічні дослідження щодо її застосування. Блендрезовану суміш слід готувати за допомогою високоякісного блендера, щоб запобігти закупорюванню трубки для годування, з додаванням рідкого джерела жиру, розведеного водою та доповненого мікронутрієнтами. Такий підхід може бути корисним при наявній алергії на соєвий, так і на молочний білок, або коли батьки хочуть використовувати органічні продукти для своєї дитини, яка перебуває на ентеральному зондовому вигодовуванні. «Фонд Чарлі» опублікував посібник з приготування блендорованих сумішей для ентерального застосування (www.charliefoundation.org).

За останні 16 років для лікування епілепсії було розроблено 2 інші дієтотерапії: модифікована дієта Аткінса (МДА) та лікування низьким глікемічним індексом (ЛНГІ).[24,25,89,90] Обидва види дієтотерапії розпочинаються зазвичай в амбулаторних умовах і не вимагають точного зважування харчових інгредієнтів. Вони, як правило, потребують від дієтолога менше часу для розрахунку раціону й дозволяють батькам бути більш незалежними. МДА пропонувалося 23 (92%) консенсусними кетогенними центрами, а ЛНГІ – 17 (68%).

МДА – це терапія з високим вмістом жирів і низьким вмістом вуглеводів, подібна до класичної КД у виборі харчових продуктів і зазвичай забезпечує приблизно 1:1–1,5:1 кетогенне співвідношення, але воно не є обов'язковим, і деякі діти можуть досягти 4:1 співвідношення.[24] Початкове добове споживання вуглеводів на МДА становить приблизно 10–15 г (можна порівняти із суворою початковою фазою дієти Аткінса, яка використовується для схуднення), з можливим збільшенням до 20 г на день через 1–3 місяці.[90] Проте немає обмежень щодо білку, рідини чи калорій, що полегшує планування харчування. Крім того, оскільки детальні розрахунки не потрібні, ця дієта може бути ідеальною для обмежених ресурсами закладів з нестачею кваліфікованих дієтологів.

У рандомізованому контрольованому дослідженні було доведено ефективність МДА у дітей з рефрактерною епілепсією (клас доказів III).[4] Подальша спрощена версія МДА з використанням побутової системи вимірювання і фотофіксація була корисною для батьків з низьким рівнем обізнаності при рандомізованому контрольованому дослідженні в Індії.[91] У рандомізованому дослідженні МДА була настільки ж ефективною, як і класична КД у дітей з рефрактерною епілепсією; проте діти віком до 2 років мали вищі шанси на позбутися нападів при дотриманні класичної КД (докази класу III).[13] Хоча 2 невеликих неконтрольованих дослідження свідчать про ефективність МДА у дітей раннього віку,[92,93] більшість членів консенсусної групи (92%) на даний момент пропонують зазвичай класичну КД (не МДА) для дітей віком до 2 років. Для підлітків і дорослих більшість (72%) членів консенсусної групи були більш прихильні віддавати перевагу МДА або ЛНГІ у лікуванні.

ЛНГІ була розроблена на основі гіпотези, що стабільні рівні глюкози відіграють певну роль у механізмі КД.[25] ЛНГІ дозволяє лібералізувати загальне добове споживання вуглеводів приблизно до 40–60 г/добу, але надає перевагу вуглеводам з низьким глікемічним індексом <50. Кілька неконтрольованих досліджень свідчать про те, що ЛНГІ може бути ефективною у дітей з рефрактерною епілепсією, але відсутні досліджень, які б порівнювали ЛНГІ з іншими КДТ.[94–97]Повідомлялося, що ЛНГІ особливо ефективне у дітей з синдромом Ангельмана, в одному з досліджень, яке включало 23 пацієнти.[56]

Висновки Комітету

Вибір конкретного методу КДТ має бути індивідуалізованим, виходячи з ситуації у сім'ї та дитини, а не на сприйняту ефективності, спільно з досвідом КДТ центру. Більше не рекомендується обмеження калорій і рідини. Дітям молодше 2 років слід починати з класичної КД (клас доказів III), і для цієї вікової групи може бути корисними на основі формул КД суміші. Існують обґрунтовані докази використання СЛТ (клас III), МДА (клас III) і ЛНГІ, і більшість консенсусних кетогенних центрів пропонують ці варіанти КДТ. Останні 2 варіанти у лікування рекомендовані для підлітків, але центри можуть обирати класичну КД для окремих випадків, особливо для тих, хто перебуває на ентеральному харчуванні. МДА вивчається для використання в регіонах з обмеженими ресурсами.

Початок дієтотерапії

Більшість (20/25, 80%) центрів розпочинають класичну КД у стаціонарних умовах, для пильного спостереження за дитиною, і за потреби можливо розпочати медичні втручання. Госпіталізація надає більше часу для навчання осіб, які здійснюють догляд, проте як розраховувати і зважувати їжу, контролювати кетоз і дотримуватися КД після виписки пацієнта з

лікарні. Незрозумілим є наскільки часто при перебуванні в стаціонарі виявляються рідкісні метаболічні розлади, оскільки тестування метаболізму проводиться перед зверненням.

Альтернативно КД можна починати амбулаторно, за посиланням на кілька ретроспективних досліджень, у яких не використовувався період голодування.[86,98,99] Потенційні переваги цього методу включають зменшення сімейного стресу, часу, проведеного поза домом, і витрат, пов'язаних із перебуванням у стаціонарі. Хоча, як зазначалося, ініціація КД відбувається у більшості в умовах центрів, 23/25 (92%) вважають, що амбулаторний початок лікування можна застосувати в окремих випадках. Цей відсоток був вищим, ніж у консенсусному опитуванні 2009 року (73%). Щоб розпочати класичну КД в амбулаторних умовах, всі діти повинні проходити скринінг тестування метаболічних змін, дитина повинна перебувати поблизу для медичної допомоги та команда КД повинна мати можливість проводити навчання сім'ї в амбулаторних умовах. Нещодавня європейська консенсусна настанова рекомендує госпіталізацію немовлят (<12 місяців) для початку класичної КД, використовуючи протокол без голодування.[14]

Традиційний метод початку КД передбачає період голодування (12–24 год) - безвуглеводний з вживанням рідини. Впродовж перших 24–48 годин слід періодично перевіряти рівень глюкози в сироватці крові (наприклад, перед їжею) і надавати сік або інші форми декстрози з дотриманням значення <30 мг/дл. Надалі, як правило, щодня збільшують на третину кількість або на половину калорійність у інтервалах вживанням їжі до тих пір, поки не буде досягнута переносимість, зберігаючи при цьому коефіцієнт КД незмінним. Інший підхід починається з повної калорійності, але співвідношення КД збільшується щодня від 1:1, 2:1, 3:1 до 4:1, щоб дитині пристосувалася до зростаючої концентрації жирів.[100] Існують також докази того, що КД можна починати з повної калорійності у співвідношенні 4:1 з 1-ої доби, без тривалого перебування в лікарні, або збільшення побічних ефектів чи зниження ефективності впродовж 3 місяців.[87] Всі підходи у обґрунтовані та застосуванні КД відбуваються на розсуд центрів.

Швидкий початок КД не погіршує кетоз та контроль нападів через 3 місяці.[100,101] Крім того, втрата ваги, гіпоглікемія та ацидоз спостерігалися рідше, коли діти не голодували.[100] Голодування може призвести до зменшення кількості нападів на початку, а тому може бути корисним, коли бажана більш швидка відповідь, наприклад, при рефрактерному епілептичному статусі.[102,103] Як і в консенсусному опитуванні 2009 року, 17/25 (68%) вважали, що голодування було необов'язковим, але іноді відіграє певну роль на початку КД (58% у 2009 році), часто в ситуаціях, коли необхідний швидший ефект КДТ (наприклад, при рефрактерному епілептичному статусі). Однак жоден з центрів не вважав таке обов'язковим (проти 11% у 2009 році). Слід зазначити, що, попри цю «необов'язкову» рекомендацію, 18/25 (72%) кетогенних центрів не застосовували голодування дітей, а решта (28%) використовували індивідуальний підхід у кожному конкретному випадку, що відображає зміни поточної практики. Жоден центр не вважає доречним використовувати голодування у дітей до 2 річного віку.

У 1996 році «Фонд Чарлі» розробив програму «KetoDietCalculator», щоб допомогти фахівцям та особам, які здійснюють догляд у керуванні дієтотерапією. Ця онлайн-база даних розраховує плани харчування для всіх вікових груп, від немовлят до дорослих, від твердої їжі до рідких сумішей, і доступна в Інтернеті та на мобільних пристроях (www.ketodietcalculator.org). Ця програма розроблена для класичної КД та СЛТ, які вимагають зважування їжі у грамах, на відміну від ЛНГІ та МДА терапії, які є менш вимогливими, а отже, більш зручні. Кетокалькулятор вимагає підготовленого дієтолога щодо індивідуального розрахунку дієти перед наданням доступу до нього сім'ї. Програма отримує щоденні оновлення та розміщується на захищеному сервері. Ще одна з наявних програм – це ЕКМ (Електронний кетогенний менеджер), яка безплатно доступна пацієнтам та їхнім сім'ям з благодійної організації «Друзі Метью». Ця програма регулярно оновлюється і включає продукти у Великій Британії, але й доступна по всьому світу.

Більшість центрів ініціюють МДА і ЛНГІ в амбулаторних умовах, часто використовуючи групові навчальні заходи, і без періоду голодування. У цих випадках головною метою є можливість навчити осіб, які здійснюють догляд у домашніх умовах, як дотримуватися МДА або ЛНГІ. При МДА активно заохочується споживання жирів (наприклад, вершків, вершкового масла, олії, топленого масла). Споживання білка не обмежується, але його надмірне споживання перешкоджає кетозу. При дотримання МДА калорійність не обмежується. При ЛНГІ індивідуальний підхід для калоражу, у грамах білки, жири і вуглеводи (білки складають 20–30% калорій, а жири – 60%). При ЛНГІ споживання вуглеводів не перевищує 40–60 г/день і обмежується вуглеводовмісними продуктами з глікемічним індексом <50. Навчання щодо МДА включає підрахунок вуглеводів, врахування даних з етикеток на харчових продуктах, а також визначення та заохочення споживання продуктів з високим вмістом жиру. Навчання щодо ЛНГІ також містить відомості про концепцію глікемічного індексу.

Висновки Комітету

Гнучкість початку КДТ добре обґрунтована клінічними дослідженнями. Необов’язковість голодування визнана більшістю членів цієї консенсусної групи, та голодування більше не призначається на початку КДТ. Голодування може бути доречним, коли мало часу для очікування результату, але

не є необхідним для довгострокової ефективності і має більше негайних побічних ефектів. КД може розпочинатися в амбулаторних умовах, хоча більшість центрів все ще здійснюють це при стаціонарному перебуванні. МДА і ЛНГІ, як правило, починають в амбулаторних умовах і без періоду голодування.

Одночасне застосування протинападових препаратів

КДТ застосовуються у дітей, у яких напади зберігалися на тлі лікування ПНП, і зазвичай використовується в поєднанні з цими препаратами. Наразі недостатньо даних, що підтверджують суттєву фармакодинамічну взаємодію між ПНП та КД у людей. Одне з досліджень показало, що у дітей при дотриманні КД з одночасним застосуванням ламотриджину, спостерігалося зниження ефективність і був нижчим рівень кетонів ніж у дітей, які не приймали ламотриджин.[104] Дослідження у тварин показали, що ацетон посилював протисудомну активність деяких часто використовуваних ПНП: вальпроєвої кислоти, карбамазепіну, ламотриджину і фенобарбіталу.[105] У цьому дослідженні концентрація ПНП у мозку не впливала, і автори припускають, що це можливо фармакодинаміка взаємодії. КДТ може мати синергетичні переваги при використанні в поєднанні з немедикаментозною терапією, а саме стимуляцією блукаючого нерва.[106]

Дослідження фармакокінетики ПНП під час КДТ показали, що сироваткові рівні найбільш поширених ПНП суттєво не зазнавали істотних змін.[107–109] Таким чином, як правило, не є необхідним коригування дози супутньо ПНП на початку КДТ. У разі посилення побічних ефектів або млявості слід перевірити рівні ПНП в плазмі крові та необхідно зменшити дози, особливо бензодіазепінів та фенобарбіталу, які викликають седативний ефект.

Вальпроєва кислота, ПНП, що часто використовується при рефрактерних генералізованих епілепсіях, для лікування яких пропонується КДТ, історично викликає занепокоєння при застосуванні в комбінації. Це можливо пов'язано з тим, що вальпроєва кислота, як коротколанцюгова жирна кислота, може посилювати окислення жирних кислот і, можливо, гепатотоксичність. Незважаючи на це занепокоєння, клінічні дані загалом підтримують безпечне застосування вальпроєвої кислоти з КДТ.[110,111] У разі гепатотоксичності під час приймання пацієнтом КД і вальпроєвої кислоти було показано, що після зменшення обох, КД можна було успішно спробувати пізніше.[112] У рідкісних випадках вальпроєва кислота під час КД інгібує кетоз, а при відміні посилився кетоз з'явилися клінічні симптоми.[111] Вторинний дефіцит карнітину, який можливий як при КДТ або вальпроєвій кислоті окремо, може погіршитися, тож має бути його моніторинг.[113]

Відомо, що КДТ спричиняють хронічний, але часто легкий або клінічно безсимптомний метаболічний ацидоз. Додавання КДТ до існуючої схеми лікування інгібіторами карбоангідрази (ацетазоламідом, топіраматом, зонізамідом) може погіршити наявний метаболічний ацидоз, але найбільше зниження рівня бікарбонату в сироватці крові виникає рано після початку КДТ.[114] Рекомендується контролювати рівень бікарбонату коли пацієнти отримують ці ПНП. Не схоже, що топірамат, який може збільшити ризик утворення каменів у нирках окремо, підвищує захворюваність при комбінації з КДТ, але може бути підвищений ризик при застосуванні з зонізамідом.[115,116] Доцільно ретельніше спостерігати за дітьми на предмет утворення каменів, коли вони отримують інгібітори карбоангідрази, і це може бути меншою проблемою при пероральному емпіричному прийомі цитратів.[117]

Припинення ПНП часто є метою батьків або пацієнта при КДТ і зазвичай рекомендують після першого місяця використання КДТ. Однак є докази того, що ПНП можна успішно зменшувати навіть впродовж першого місяця класичної КД.[118] Зменшення фенобарбіталу та бензодіазепінів може бути пов'язана з вищим ризиком погіршення нападів на КДТ, отже рекомендується їх поступово зменшення.[118] Для того, щоб спробувати зменшити застосування супутніх ПНП, у дітей не обов'язковим є відсутність нападів при КДТ.

Нарешті, вживання вуглеводів може швидко припинити кетоз, досягнутий КДТ, у деяких дітей і призвести до відновлення судомної активності.[81] Лікарі повинні пам'ятати, що рецептура багатьох лікарських засобів, у тому числі препаратів, не призначених для контролю нападів, може містити вуглеводи або цукор як добавки. Лікарі , які призначають препарати, повинні шукати альтернативні форми, коли це можливо, або включити кількість вуглеводів у розрахунки КДТ.[119] Загалом, таблеткам надається перевага перед рідкими або жувальними формами лікарських засобів.

Висновки Комітету

Існує мало доказів будь-яких послідовних корисних взаємодій між КДТ та ПНП. І навпаки, не має жодних особливих ПНП, яких слід уникати при КДТ. За умови успішної КДТ через 1 місяць можна зменшити ПНП, хоча рекомендується дотримуватися обережності при знижені фенобарбіталу або бензодіазепінів.

Додаткове харчування

Через обмежену кількість фруктів, овочів, збагачених зернових та продуктів, що містять кальцій, при КДТ, важливо використовувати добавки, особливо які містять вітаміни групи В (таблиця 5). Слід використовувати полівітамінні та мінеральні продукти, що не містять вуглеводів. Кількість вітаміну D і кальцію в їжі КДТ є недостатньою, у поєднанні з доказами щодо зниження

рівня вітаміну D у дітей з епілепсією, надають підстави вважати, що вітамін D і кальцій мають бути рекомендовані у добовій нормі.[120,121] Лише половина (52%) консенсусної групи забезпечувала додатково вітаміном D понад рекомендовану дієтичну норму (RDA).

У попередній консенсусній настанові було мало доказів щодо інших добавок, наприклад, цинку, селену, магнію, фосфору. У 2011 році проводилося систематичне дослідження рівнів вітамінів A, E, цинку, селену і магнію у 91 дитини, які перебували як на класичній КД, так і на дієті СЛТ.[122] Вітаміни A та E лишалися високими в обох групах, але рівень селену і магнію знизився через 12 місяців дієти класичної групи КД. Нещодавнє дослідження також показало, що рівень селену в сироватці крові знижується після 6 і 12 місяців КДТ,[123] а 3 дослідження зазначали зв'язок з кардіоміопатією.[124–126] Однак досі незрозуміло, чи потрібне додаткова кількість селену, окрім того, яка міститься в стандартних полівітамінах, проте важливо періодично перевіряти його рівень. Лише 11 (44%) з консенсусної групи регулярно забезпечували додатково селеном.

Наразі немає доказів щодо інших вітамінів, пробіотиків або омега-3 жирних кислот у поєднанні з КДТ. Хоча екзогенні кетонові добавки стають широко комерційно доступними, активно досліджуються кетонові ефіри, наразі немає жодних доказів їхньої ролі в лікуванні епілепсії або як добавки для дітей, які поточно отримують КДТ. Нарешті, доступні готові кетогенні продукти (наприклад, суміші для випічки, піца, булочки, молочні коктейлі), і деякі з них продаються для використання пацієнтами на КДТ. Вони здаються безпечними для використання, і можуть покращити комплаєнс і переносимість, підтримуючи кетоз,, але не є обов'язковими для тих, хто отримує КДТ.

Існують докази класу III щодо профілактичного застосування перорально цитратів (спеціально вивчався Поліцитра К/Polycitra K) для зменшення ризику утворення каменів у нирках. У ретроспективному дослідженні ризик був зменшений у 3 рази при їх застосуванні, яке розпочато виключно при аномальних результатах кальцію та креатиніну в сечі.[127] Це призвело до дослідження оцінки емпіричного застосування пероральних цитратів усім дітям, які починають класичну КД, що призвело до зниження проблеми з 6,7% до 0,9%, без побічних ефектів.[117] Цитрати також зменшують ацидоз і теоретично втрату мінералів кісткової тканини; однак, теоретично це також може мати негативний вплив на всмоктування фолієвої кислоти, спричиняючи підвищення ризику мегалобластної анемії.[128] Чотирнадцять (або 56%) учасників консенсусної групи регулярно використовують емпірично пероральні цитрати для всіх дітей. Оскільки дослідження з оцінкою емпіричного застосування пероральних цитратів опубліковано після останньої консенсусної заяви, це питання опитування щодо використання не ставилося у 2009 році.

Порушення моторики шлунково-кишкового тракту є поширеним побічним ефектом КДТ; однак емпіричні добавки для полегшення цього не досліджувалися.[129] Дітям часто починають давати H2-блокаторами або інгібітори протонної помпи при гастроезофагеальному рефлюксі, але найчастіше після його виникнення. Закрепи ще частіше зустрічаються при класичній КД (не СЛТ), і батьки повинні бути обізнаними про методи профілактики, в тому числі вживання овочів з високим вмістом клітковини, достатньої кількості рідини та, за необхідності, застосування безвуглеводних проносних засобів, таких як Міралакс (Miralax™).

Добавки карнітину були суперечливим питанням впродовж багатьох років. Після попередньої консенсусної заяви не з'явилося нових даних, які б підтверджували або спростовували його використання. Вторинна гіпокарнітинемія рідко може викликати проблеми печінки та серця.[130] Симптоми, що вказують на гіпокарнітинемію, можуть включати втому і м'язову слабкість. Тривале застосування ПНП, таких як вальпроати, поганий стан харчування і тривале застосування КДТ можуть викликати вторинну гіпокарнітинемію, особливо у пацієнтів молодшого віку.[113] Під час опитування 22 (88%) консенсусних центрів перевіряли рівень карнітину під час дієтотерапії. Добавки карнітину можуть бути вартісними, якщо не покриваються страховкою та імбурсацією як призначений додатковий лікарський засіб, які часто приймається тричі на добу. Більшість кетогенних центрів (84%) рекомендують додавати карнітин перорально, тільки якщо його рівень занизький або у дітей виявляються симптоми, які співпадають з такими консенсусу 2009 року (92%). Лише 4 центри (16%) емпірично починали давати дітям карнітин.

Висновки Комітету

Всі діти повинні щодня отримувати полівітаміни та кальцій з адекватною кількістю вітаміну D. Пероральні цитрати, вважається, запобігають утворенню каменів у нирках (клас III), однак існують неоднозначні думки щодо їх емпіричного застосування. При КД рівень вітаміну D знижується, але знову ж таки, думки щодо його емпіричного додавання розділилися. Наразі немає рекомендацій щодо емпіричного застосування антацидів, проносних, пробіотиків, екзогенних кетонів, додавання селену або карнітину одночасно з КД.

Нагляд за дітьми, які отримують дієтичну терапію

Дитину на КДТ слід регулярно проходити повторні обстеження у дієтологів і неврологів, знайомих з КДТ (таблиця 6).[131,132] Рекомендується зв’язок телефоном або електронною поштою протягом першого місяця, дитину також слід оглянути в умовах клініки через 1 місяць

спостереження, щоб переконатися, що КДТ виконується правильно, і надати особисту підтримку на ранньому етапі. Дев'яносто два відсотки групи вважали, що дитину слід оглянути на 1 місяці на КДТ, що є новою рекомендацією консенсусної групи. Потім дітей слід оглядати на 3, 6, 9, а потім 12 місяців, з регулярним спілкуванням електронною поштою або телефоном у проміжках між цими візитами. Дитина віком до 1 року повинна ще частіше контактувати з командою КДТ.[14] Коригування КДТ або протисудомної терапії зазвичай проводиться більшості дітей на КДТ для зменшення побічних ефектів та покращення контролю над нападами.[133] Діти з меншою вихідною частотою нападів і молодшим віком початку нападів, ймовірно, отримають додаткові переваги від ретельного коригування.[133] Після 1 року лікування КДТ візити можна проводити в інтервалом у 6 місяців із підтримкою контакту телефоном або електронною поштою в проміжний період.

Сеча на кетони повинна перевірятися батьками вдома кілька разів на тиждень, бажано в різний час доби, оскільки рівень кетонів у сечі може бути низьким вранці та вищим ввечері. Існують дані щодоцінності визначення сироваткового БГБ (бета-гідроксибутират), причому деякі дослідження припускають, що рівень сироваткового БГБ може краще корелювати з контролем нападів.[134–136] Сироватковий кетоз є більш точним методом, але він вартісний і потребує проколу пальця. Поточна настанова для немовлят на КД передбачає моніторинг сироваткового БГБ.[14] Деякі члени консенсусної групи запропонували, що визначення сироваткового БГБ під час звичайних відвідувань клініки КД є цінним, особливо під час періоду початку дієти, і у 44% (11/25) членів групи рекомендують батькам використовувати домашні вимірювачі БГБ. Це вищий показник порівняно з попередньою заявою консенсусу (15% рекомендували домашні вимірювачі БГБ). Моніторинг БГБ може бути доцільним, коли результати дослідження сечі на кетони не відповідають клінічному контролю судом або коливаються без пояснення.

Окрім повного огляду з ретельним вимірюванням ваги та зросту на кожному контрольному відвідуванні, рекомендовано проводити лабораторні дослідження (таблиця 6). Такі лабораторні дослідження повинні включати принаймні повний клінічний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, печінкові та ниркові проби, визначення рівня ліпідів натщесерце, кальцію, вітаміну D і магнію, доречно виконувати кожні 3 місяці, впродовж першого року перебування на КДТ, та надалі можливо рідше, наприклад, кожні 6–12 місяців. Рівень холестерину і тригліцеридів натщесерце, як правило, підвищується нетривало, і його слід перевіряти з урахуванням відновлення до початкового рівня через 9–12 місяців.[137] Більшість центрів також перевіряють профіль карнітину в сироватці крові (вільний і загальний), рівень селену, рівень кальцію і креатиніну в сечі, також рівень протисудомних препаратів у крові. Нечасто центри проводять рутинне УЗД нирок (10/25, 40%), електрокардіографію (ЕКГ) (10/25, 40%) та УЗД сонних артерій (2/25, 8%).

Таблиця 5. Рекомендовані добавки для дітей при КДТ

Загальні рекомендації
Полівітаміни з мінералами (включно мікроелементи, особливо селеном)
Кальцій і вітамін D (відповідно до добової норми RDA)
Додавання необов'язкове
Вітамін D (понад норми RDA)
Цитрати перорального прийому (наприклад, ЦитраК (CitraK) або ПоліцитраК (PolycitraK))
Проносне: Міралакс (Miralax), мінеральна олія, гліцеринові супозиторії
Додавання: селен, магній, цинк, фосфор, залізо, мідь, Карнітин
Олія СЛТ або кокосова олія (джерело СЛТ)
Сіль (натрій враховується суміші RCF, якщо використовується у дітей старше 1 року)
Всі перераховані добавки мають додаватися, за можливості, без вуглеводного-компоненту у препараті.

Діти з резистентною до лікування епілепсією належать до групи високого ризику щодо погіршеного стану кісток через тривалий вплив ПНП, прямий і непрямий вплив ПНП на метаболізм кальцію та вітаміну D, а також супутні захворювання, такі як дитячий церебральний параліч, що впливають на зміну ваги тіла. Комбінована дія КДТ, створюючи високе «кислотне навантаження» через кетонові тіла, зміни рівня вітаміну D, сприяє зниженню факторів росту, сприяє підвищенню такого ризику.[121,138,139] Приблизно половина (12/25, 48%) центрів виступають за проведення скринінгу за допомогою подвійно-енергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) у дітей для оцінки остеопенії, які перебувають на КД понад 2 роки. При отриманні аномальних результатів слід вжити необхідних заходів щодо можливого втручання та повторного сканування через 1 рік.

Немає вимоги проведення регулярного ЕЕГ-дослідження пацієнтів під час дієтичного лікування. ЕЕГ може використовуватися як предиктор відповіді на КДТ на початковому етапі, за кореляції зменшення інтеріктальних епілептичних змін щодо нападів впродовж 3 місяців.[140] ЕЕГ також може використовуватися при прийнятті рішення про відмову від ПНП або навіть КДТ через певний час. Шістдесят чотири відсотки (16/25) центрів проводять рутинну ЕЕГ до припинення КДТ, що майже вдвічі перевищує консенсус 2009 року (35%).

Постійна догляд за харчуванням під час КДТ необхідна для забезпечення адекватності харчування, підтримки комплаєнсу для надання рекомендацій щодо індивідуального застосування добавок і споживання рідини. Забезпечення повноцінного харчування включає

призначення у відповідності обрахованих калорій, а також дотримання рекомендацій щодо вітамінів, мінералів, незамінних амінокислот і жирних кислот та води. Якщо дитина надмірно голодна або їсть з недостатньою калорійністю, раціон слід відповідно скоригувати. Немає доказів того, що надмірне збільшення або зменшення ваги негативно впливає на ефективність КД щодо контролю нападів.[141]

Харчовий кетоз можна регулювати за допомогою маніпуляцій з дієтою, щоб намагатися покращити контроль нападів. Збільшення жирності раціону та зменшення вуглеводів і/або білків є методом, яким можна спробувати індукувати більш глибокий кетоз. Це відомо як «збільшення співвідношення» у класичній термінології КД. Так само зниження вмісту жиру може зменшити кетоз, що може бути бажаним, коли кетоз занадто виражений (тобто викликає млявість) або при відлученні від КДТ. Практики кетогенної дієти іноді включають олію СЛТ у класичну КД для досягнення більш високого кетозу при збереженні такого ж співвідношення, і для отримання додаткової користі як проносний ефект і легшої засвоюваності на перевагу довголанцюговим жирам.

Що стосується вибору оптимального співвідношення при використанні класичної КД, єдине дослідження, що оцінювало заплановане зниження співвідношення з 4:1 до 3:1 через 3 місяці, не встановлено погіршення нападів після такої зміни.[85] Співвідношення вище 4,5:1 зазвичай не використовують більше кількох місяців через підвищений ризик побічних ефектів, обмежену кількість білка і поганий комплаєнс. Як винятком є застосування КДТ при епілептичному статусі (зондове годування), коли випробувані більш високі співвідношення для збільшення максимального кетозу впродовж короткого періоду часу (тобто, до 2 тижнів). В одному дослідженні ретельне коригування КДТ (наприклад, збільшення співвідношення, зміна калорійності та добавок) призвела до додаткового контролю нападів у 18% дітей.[133] Зниження коефіцієнта КДТ може покращити комплаєнс, коли це доречно.

Низько-вуглеводні дієти мають сечогінну дію. Крім того, на відміну від звичайної дієти, отримання рідини від обмеженого об'єму їжі при КДТ мінімальне. Для пацієнтів із підвищеним ризиком зневоднення слід враховувати лібералізацію споживання рідини. Сім'ям корисно отримати консультування щодо забезпечення належного об'єму рідини як щоденна мета. Питома вага сечі в межах норми (<1,020) є показником адекватної гідратації, який, за необхідності, можуть використовувати особи, що здійснюють догляд у домашніх умовах.

Висновки Комітету

Дітей слід оглядати в 1, 3, 6, 9 і 12 місяців КДТ впродовж перший року, та з інтервалом у 6 місяців після цього. Немовлятам доречний більш частий контакт та іншим пацієнтам з високим ризиком дефіциту харчування. Усіх дітей мають оглядати дитячий невролог і дієтолог під час візитів до клініки. Під час кожного візиту слід обговорювати питання харчування, аналізів, використання ПНП та тривалості КДТ. Перед припиненням КДТ слід врахувати проведення ЕЕГ.

Таблиця 6. Рекомендовані інтервенції при повторних відвідуваннях клініки КДТ

Оцінка харчування (фаховий дієтолог)
Зріст, вага, ідеальна маса тіла для статури, швидкість росту, ІМТ, коли це доречно
Окружність голови у немовлят
Переглянути відповідність призначення КДТ (калорійність, білки і рідина)
Перегляд вітамінних і мінеральних добавок
Оцінка відповідності дотримання КДТ
У разі необхідності коригування КДТ для покращення комплаєнсу та контролю нападів
Медичне обстеження (невролог)
Ефективність дієти (чи відповідає КДТ очікуванням батьків?)
Побічні ефекти КДТ
Коригування протисудомної терапії (за необхідності)
Чи варто продовжувати КДТ?
Лабораторна оцінка
Загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів
Електроліти, включно бікарбонат сироватки, загальний білок, кальцій
Показники функції печінки та нирок у сироватці крові (включно альбумін, азот сечовини крові, креатинін)
Рівень вітаміну D
Ліпідний профіль натщесерце
Вільний і загальний карнітин
Аналіз сечі
Рівень селену
Рівень протисудомних препаратів у крові (за необхідності)
ЕЕГ (при розгляді припинення КДТ)
Додатково
Рівень бета-гідроксибутирату (БГБ) у сироватці крові
Кальцій та креатинін у сечі
Рівень цинку, міді
УЗД нирок
ЕКГ
Мінеральна щільність кісткової тканини (сканування DEXA) через 2 роки на КД
Візити повинні відбуватися щонайменше кожні 3 місяці впродовж першого року КДТ, також рекомендується візит через 1 місяць початку КДТ.

Побічні ефекти

Побічні ефекти КДТ виникають, і неврологи та дієтологи мають розуміти, як їх коригувати.[129,142,143] Найчастіше це стосуються шлунково-кишкової системи й відмічається впродовж перших кількох тижнів дієтотерапії. Закрепи, метеоризм і біль у животі можуть виникати у 50% дітей.[79,129,144] Ці симптоми зазвичай легкі та піддаються корекції за мінімального втручання. За адекватної корекції та профілактики шлунково-кишкові побічні ефекти нечасто є причиною для припинення КДТ.

Гіперліпідемія є добре відомим побічним ефектом майже всіх КДТ.[137,145–148] Про підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові та загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) повідомлялося у 14–59% дітей при класичній КД.[129,137,147,148] Гіперліпідемія може визначатися вже з першого місяця терапії.[148] Попередні дані свідчать, що, попри раннє підвищення рівня ліпідів у сироватці крові впродовж перших місяців КДТ, це підвищення зазвичай є тимчасовим. Одне з досліджень показало, що 60% пацієнтів при класичній КД мали гіперхолестеринемію (>200 мг/дл).[147] За 12 місяців показники ліпідів у сироватці крові часто нормалізуються та залишаються в межах норми.[137,149]

Більшість центрів неохоче починають КДТ у дітей з існуючою гіперліпідемією. Однак в одному дослідженні було продемонстровано, що попри високий вміст жирів у їжі КД, у дітей з гіперліпідемією контрольований рівень ліпідів у сироватці крові перед початком класичної стратегії КД.[146] Запобігання гіперліпідемії, спричиненої КД, включає збільшення споживання СЛТ та оливкової олії, додавання омега-3 жирних кислот або карнітину при одночасному зменшенні споживання трансжирів, насичених жирів і холестерину; зменшення коефіцієнта КД; виключити всі жирні сорти м'яса, яєчний жовток, вершки, вершкове масло, тваринні жири, пальмову та кокосову олію; та використовуючи виключно формули КД.[146–148]

Хоча ризик ішемічної хвороби серця може зростати при тривалому підвищенні рівня холестерину, попередні педіатричні дослідження не показали жодних змін у товщині інтими сонної артерії порівняно з початковими даними через 6 і 12 місяців терапії.[150,151] З іншого боку, у 2 дослідженнях за участю дітей і підлітків значно підвищувалася локальна і системна ригідність артерій, що корелювала з рівнем холестерину і тригліцеридів у сироватці крові.[152,153] Тим не менш, довгострокові судинні наслідки такої дієти з високим вмістом жирів невідомі.

Камені у нирках раніш спостерігалися у 3–7% дітей при КДТ.[115,127,154] Вони, зазвичай, не потребують припинення лікування КДТ та необхідність літотрипсії потребувалася рідко. Як зазначалося раніше, пероральні цитрати допомагають запобігти формуванню каменів.[117]

Існують неоднозначні дані щодо впливу КДТ на зростання дітей. Однак всі шість досліджень тривалістю понад 6 місяців вказують, що класична КД негативно впливає на зростання та з часом може спричинити уповільнення росту.[84,138,139,155–157] В одному ретроспективному огляді описано 86% уповільнення росту, і цей ефект не був пов'язаний з віком, тривалістю КД, споживанням білка або калорій.[156] Проспективне дослідження 237 дітей показало, що в той час, як старші діти зростали «майже нормально», у молодших дітей були відмінності.[155] Невелика зміна кількості білка, запропонована у дієті СЛТ, не покращувало показники зростання.[84]

Повідомлялося про серцеві порушення у дітей на КД, включаючи кардіоміопатію та подовжений інтервал QT.[124,125,158,159] Механізм цих ускладнень до кінця не з'ясований; один випадок був пов'язаний з дефіцитом селену, але інших не було. Як зазначалося раніше, рутинна ЕКГ не рекомендується на поточному етапі як скринінговий тест. Також повідомлялося про панкреатит.[129,160] Печінкова дисфункція може частіше виникати у дітей, які отримують одночасно вальпроєву кислоту та КДТ, у разі інтеркурентних вірусних захворювань більш зростає ризик підвищення рівня трансаміназ.[112,129,142]

Довгострокові ускладнення у дітей, які перебувають на КДТ більше 2 роки, не реєструвалися систематично; в літературі є лише одне повідомлення, яке розглядало таку малу групу.[149] У цій популяції був вищий ризик переломів кісток, утворення каменів у нирках і затримка зростання, але дисліпідемія не виявлялася.[149]

Висновки Комітету

Як і будь-яка медична терапія, КДТ має потенційні побічні ефекти. Загалом, ризик серйозних побічних ефектів невеликий; більшість побічних ефектів не потребують припинення КДТ. Скарги з боку шлунково-кишкового тракту часто є найпоширенішими, але здебільшого корегуються.

Припинення

Терміни і фактичний метод припинення КДТ переважно індивідуалізуються відповідно до реакцій пацієнта. Як зазначалося раніше, консенсусна група погодилася, що КДТ слід використовувати принаймні впродовж в середньому 3,2 місяці (стандартне відхилення 1,3 місяці), щоб об'єктивно оцінити ефективність, перш ніж розглядати питання припинення. Останні дані свідчать, що КДТ працює швидко якщо ефективна, 75% дітей реагують на неї впродовж 14 днів, для деяких пацієнтів може бути коротко-тривала дієти, щоб оцінити, чи відбувається зменшення нападів.[103] Інше дослідження показало, що відсутність нападів, хоча це найімовірніше станеться в перші кілька місяців, можуть виникнути через 18 місяців після КДТ.[161] Якщо напади погіршуються впродовж 1–2 тижні від початку КДТ, подібно як при терапії ПНП, доречно її припинити. Якщо сім'я вирішує тримати дитину на КДТ довше 6 місяців, незважаючи на відсутність очевидного контролю нападів, остаточне рішення залишається за ними і має підтримуватися допоки відстежуються й усуваються побічні ефекти.

У дітей зі зменшенням нападів на понад 50% КДТ часто припиняли після приблизно 2 років; однак у дітей, у яких контроль над нападами майже досягнутий (наприклад, >90% зменшення нападів), та побічні ефекти незначні, КДТ може продовжувати протягом декількох

років. Максимальна тривалість КДТ не визначена. Консенсусна група рекомендує переглядати ризики та переваги КДТ під час кожного відвідування клініки і, звичайно, через~2 роки безперервного використання (медіана 1,9 року, стандартне відхилення 0,6 року).

Існують певні умови, за яких 2-річна мета КДТ може скорочуватися або біти подовжена. При Glut-1DS рекомендується підтримувати КД принаймні до статевого дозрівання, але це може бути корисним у довгостроковій перспективі у дорослому віці.[27,32,162] Для дітей з інфантильними спазмами можливо достатньо короткотривала КДТ. У дослідженні, присвяченому використанню класичної КД для лікування вперше виниклих інфантильних спазмів, у 56% пацієнтів позбулися їх впродовж 2 тижнів лікування.[40] Ті, у кого спазми відсутні при КД протягом 6 місяців, потім КД було припинено без рецидиву спазмів. Всі ці діти мали нормальну ЕЕГ протягом 2 місяців після початку лікування.[40] У рандомізованому дослідженні рефрактерних до лікування інфантильних спазмів: раннє припинення КД через 6 місяців у дітей, які не мали нападів при КДТ, мали однаковий рівень рецидивів >1 року після припинення лікування порівняно з дітьми, які перебували на КД протягом 2-х років.[163] Крім того повідомлялося про коротко тривале застосування КДТ для успішного лікування рефрактерного епілептичного статусу.[44,53]

Значний відсоток (80%) дітей, які не мали нападів на КДТ, лишається такими і після припинення КДТ.[164] Ризик може бути вищим у тих, хто має відхилення ЕЕГ, вади розвитку головного мозку та туберозний склерозний комплекс.[164] У багатоцентровому дослідженні в Аргентині, рецидив нападів був у 25% тих, хто не мав нападів і припинив КД, із середнім періодом спостереження після припинення КД 6 років.[144] Багато з цих дітей із рецидивами нападів мали ураження головного мозку та аномалії ЕЕГ.[144]

Хоча класичну КД можна раптово припинити в екстрених випадках, бажано у стаціонарних умовах, частіше її припиняли поступово впродовж кількох місяців. Співвідношення можна зменшувати на 1:1 щомісяця (наприклад, із 4:1 до 3:1 до 2:1), а потім наступне додавання звичайних продуктів і без обмеження споживання калорій до зникнення кетозу. У цей період консенсусна група рекомендує продовжувати застосування харчових добавок. Якщо напади відновлюються, співвідношення у КД можна збільшити до попередньо ефективного. У нещодавньому дослідженні, присвяченому відміні КД, у 14% дітей спостерігалося почастішання нападів протягом періоду відміни.[165] Не помічено суттєвої відмінності в частоті погіршення нападів при відлученню від дієти залежно від швидкості відміни. Однак діти, у яких напади зменшилися на 50–99%, мали в тричі підвищений ризик збільшення частоти нападів під час відлучення порівняно з дітьми з відсутніми нападами, особливо з більшою кількістю активного застосування ПНП.[165] Цим дітям слід з обережністю припиняти КДТ. Вони дійшли висновку, що припинення дієти впродовж 4–6 тижнів є можливим і добре переносилося. Деяким дітям можливо скорочення КДТ протягом кількох днів у разі відсутності очевидної користі від КДТ. У пацієнтів, у яких напади погіршилися при припиненні КД, частота відновлення контролю нападів була подібною (майже на 90% покращилася) між дієтою та корекцією ПЗП.[165]

Переваги КДТ можна спостерігати в довгостроковій перспективі, навіть у тих, хто припинив її багато років тому.[149,166] Для пацієнтів, у яких класична КД виявляється корисною й доречною в довгостроковій перспективі, можливо за розумне розглянути можливість переходу на МДА або ЛНГІ після кількох років. У зв'язку з збільшенням впровадження КДТ у підлітків і дорослих, особливо більш ліберальні форми, а також випадкова потреба або бажання тривалого використання КДТ, виникає необхідність відповідного переходу до надання КДТ-пов'язаної допомоги. Центри дієтичного харчування для дорослих з епілепсією є ідеальним варіантом за доступності. [23]

Висновки Комітету

Слід розглянути можливість припинення КДТ через 3 місяці у разі неефективності, і через 2 роки у випадках, коли вона була корисною. Можливий короткотривалий період підходить для пацієнтів з інфантильними спазмами та епілептичним статусом, але, ймовірно, потрібна більша тривалість при Glut1DS і PDHD, а також відповідно до індивідуальної ефективності при інших формах важко-виліковної епілепсії. Перед припиненням КДТ у дітей без нападів рутинна ЕЕГ може бути корисною для консультування сім'ї щодо ризику рецидиву. Під час припинення консенсусна група зазвичай рекомендує поступово відлучення від дієти протягом 1–3 місяців, якщо не визначено термінове припинення.

Клінічні результати трансляційного дослідження кетогенної дієти

Впродовж останнього десятиліття спостерігається постійне накопичення знань про основні механізми, що є підгрунтям клінічної ефективності КДТ.[167,168] З огляду на те, що КДТ є принциповим метаболізм-орієнтованим лікуванням, яке викликає широкий спектр біохімічних, гормональних, клітинних і фізіологічних ефектів у здорової людини або тварини, не дивно, що відповідні терапевтичні механізми, ймовірно, чисельні, паралельні й потенційно синергетичні.[167,168] Крім того хоча дослідники зосереджувалися переважно на специфічних для мозку ефектах метаболічних субстратів і ферментів, зростає розуміння ролі медіаторів за межами центральної нервової системи, наприклад, мішені запалення.[169] Серед багатьох гіпотез, висунутих протягом минулих років,

найбільш переконливою є пов'язані зміни в системах нейромедіаторів (наприклад, гамма-аміномасляної кислоти [GABA], глутамату та аденозину), метаболічних зв'язків (наприклад, через АТФ-залежні калієві канали), гліколітичне обмеження або перенаправлення до пентозофосфатного шунту, інгібуючий ефект жирних кислот (наприклад, деканоат), посилення функції циклу трикарбонових кислот (ТСА) та покращення клітинної біоенергетики та функції мітохондрій (що може призвести до зменшення окислювального стресу). Всі ці фактори сприяють нашому розумінню наукових основ дії КДТ.[167,168]

На додаток до розуміння нейробіології КДТ, кінцеві цілі таких фундаментально-трансляційних досліджень мають виявити потенційні нові терапевтичні мішені для експериментальної терапії, а також розвивати клінічні формулювання КД для підвищення ефективності та переносимості.[170] Однак клінічні наслідки цих знань, якщо такі є, залишаються невизначеними. Одне з давніх питань полягає в тому, чи корелює рівень кетону (БГБ) з контролем нападів, тобто чи є БГБ біомаркером ефективності КДТ. Це питання залишається невирішеним, як і попередні клінічні дослідження та дослідження у тварин демонстрували непослідовний зв'язок (хоча останні дані можуть свідчити інше[136]). Друге питання полягає в тому, чи мають значення кетогенні співвідношення і типи жирів для клінічних досліджень ефективності. На сьогоднішній день незрозуміло, чи певні коефіцієнти забезпечують кращий захист від нападів, ніж інші моделі на тваринах, тоді як у клінічних умовах співвідношення, як правило, більш пов'язані з більш сприятливим контролем нападів. Що стосується поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і середньо-ланцюгових тригліцеридів (СЛТ), то лабораторні дослідження непослідовно показують протисудомні/протизбудливі ефекти, а дані щодо людей або непереконливі, або ще не отримані. Крім того, виявляється, що класична рецептура КД еквівалентна СЛТ КД з точки зору загальної протисудомної ефективності.[83]

Обмеження глюкози є ще одним підходом, який продемонстровано на тваринних моделях для блокування судомної активності і, можливо, навіть епілептогенезу.[171] Найбільш обнадійливим доказом цієї парадигми є поточна доклінічна розробка 2-дезоксиглюкози (2-ДГ), гліколітичного інгібітора, викликаного класичним спостереженням зниження рівня глюкози в крові у пацієнтів, успішно лікувалися КД.[172] Чи можна підвищити ефективність КД за допомогою додатковоих засобів терапії такими агентами як 2-ДГ або протидіабетичними препаратами, як метформін? Відповідь поки що не є однозначною. Нарешті, було показано, що анаплероз (поповнення проміжних продуктів циклу ТСА, наприклад, за допомогою добавок тригептаніну) сприятливо відновлює біоенергетичну функцію і запобігає іктогенезу як у лабораторних моделях, так і у людей з Glut1DS.[33,173] Чи можна поширити ці висновки на інші захворювання, окрім Glut1DS? Сучасні дані свідчать про це. Зрештою, незважаючи на переконливість цих та інших терапевтичних підходів, що грунтуються на зростанні наукового обґрунтування, необхідна клінічна перевірка у людей, або змінити поточні дієтичні підходи до лікування епілепсії. На даний момент наше розширене розуміння механізмів дії КД ще не вплинуло на клінічну допомогу, але майбутнє виглядає багатообіцяючим.

Обговорення

Ця консенсусна заява є другою міжнародною спробою визначити спільні риси в клінічному застосуванні КДТ. Як і у випадку з першою консенсусною настановою, переважна кількість членів цієї групи погодилася з більшістю основних питань щодо відбору доречних кандидатів для КДТ, консультування сімей перед початком, можливості амбулаторного початку та без голодування, і базових харчових добавок. Також було досягнуто консенсусу щодо більшості аспектів спостереження дітей, які перебувають на КДТ, стосовно частоти відвідування клініки, харчування, лабораторних показників, потенційних побічних ефектів та можливого припинення лікування. Області варіативності включали переважно добавки (пероральні цитрати, вітамін D, селен), використання у дітей з ураженнями, доступними

Таблиця 7. Вибрані відповіді на опитування з початкової (2009 року) консенсусної заяви та цієї редакції, зосереджуючись на відповідях з різними результатами[10]

Тема опитування	Ініціальна консенсусм2009 [10] (%)	Поточний консенсус (%)
Голодування обов'язково?	11	0
Чи можливий амбулаторний підхід?	73	92
ЕЕГ при відміні КДТ?	35	64
Моніторинг рівнів БГБ вдома?	15	44
Емпіричний карнітин?	8	16
Емпіричне використання пероральних цитратів?	(Не запитували)	56
Пропонувати КДТ, якщо можливе хірургічне втручання?	58	40

хірургічній корекції, а також , чи доречно проводити певні рутинні обстеження (наприклад, DEXA, УЗД нирок, ЕКГ, кетони в сироватці крові та ЕЕГ). Основні зміни порівняно з попереднім консенсусним опитуванням включають меншу кількість центрів, які впроваджують голодування на початку КД, зростання доказів для альтернативних дієт (МДА і ЛНГІ), особливо для підлітків, рекомендація для класичного підходу КД без голодування лише для дітей віком до 2 років, проведення контрольного огляду впродовж 1 місяця та уточнення ідеальних показань до застосування КДТ (таблиця 7).

Створення цього консенсусу продовжує демонструвати, що багатоцентрові та багатонаціональні протоколи досліджень КДТ можливі, включаючи уніфіковане менеджмент дієтотерапії в різних дослідницьких областях. Загалом, дієтичні терапії виконується так само в усьому світі. Більшість доказів є Класів III або IV, і рекомендується проведення подальших досліджень, особливо в деяких сферах невизначеності, де був обмеженим консенсус.

Подяка

Ми підтверджуємо, що ознайомилися з позицією журналу щодо питань, пов'язаних з етикою публікацій, і запевняємо, що цей звіт відповідає цим принципам. Публікація цього рукопису у відкритому доступі була профінансована Фондом Карсона Гарріса.

Розкриття інформації про конфлікт інтересів

EK є членом Науково-консультативних рад Atkins Nutritionals, Nutricia та NeuroPace, а також отримував роялті за книги від Demos Medical Publishing, UpToDate та Oxford University Press. Він отримав грантове фінансування від Nutricia та Vitaflo. SA виступав консультантом або отримував гонорари за лекції від Advicenne Pharma, Biocodex, Eisai, GW Pharma, Novartis, Nutricia, Shire, UCB Pharma, Ultragenyx та Zogenix. Він був дослідником клінічних випробувань для Advicenne Pharma, Eisai, UCB Pharma та Zogenix. SA є асоційованим редактором журналу *Epilepsia*. CL є спікером для Nutricia та Cambrooke. ZT є консультантом Nutricia і отримує роялті від Demos Press. RB є консультантом Nutricia. CS отримує роялті від UpToDate і є членом медичної консультативної ради Mallinckrodt. IS входив до складу науково-консультативних рад компаній UCB, Eisai, GlaxoSmithKline та Nutricia; отримував гонорари від GlaxoSmithKline, Athena Diagnostics, UCB, Eisai та Transgenomics; отримував фінансування на поїздки від Athena Diagnostics, UCB, Biocodex, GlaxoSmithKline та Eisai. EW є членом консультативних рад компаній Biomarin та Sunovion, а також отримує грантову підтримку від Zogenix та Greenwich Pharma. JHC отримала грантову підтримку від Vitaflo, GW Pharma та Zogenix. Вона була членом консультативних рад компаній GSK, UCB Pharma, Zogenix, GW Pharma, Nutricia та Eisai, а також спікером компаній Shire, Nutricia, Zogenix та GW Pharma. ACGB була консультантом компанії Nutricia. ET отримала грантову підтримку від GW Pharma і була консультантом компаній GW Pharma, Zogenix, Eisai та Ovid. JR був консультантом Ajinomoto U.S.A., Nutricia, Accera та Xenon, а також отримував роялті від UpToDate. JK був доповідачем і отримав відшкодування витрат на проїзд від компаній Nutricia та Vitaflo. JRB виступала консультантом для UCB, Insys та Motive Medical Intelligence. PV отримав гонорар від Nutricia та Eisai. EVDL отримав грантову підтримку від компаній Nutricia та Vitaflo. Жоден з інших авторів не має даних для оприлюднення. Ми підтверджуємо, що ознайомилися з позицією журналу щодо питань, пов'язаних з етикою публікацій, і запевняємо, що цей звіт відповідає цим принципам.

Література

1. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin* 1921;2:307–308.
2. Neal EG, Chaffe HM, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children: a randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500–506.
3. Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, et al. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009;50:322–325.
4. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2013;54:481–486.
5. Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, et al. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017;135:231–239.
6. Kossoff EH, Turner Z, Doerrer SC, et al. *The ketogenic and modified atkins diets: treatments for epilepsy and other disorders*. New York: Demos Health; 2016.
7. Whitmer E, Riether JL. *Fighting back with Fat: a parent's guide to battling epilepsy through the ketogenic diet and modified Atkins diet*. New York: Demos Health; 2013.
8. Martenz DM, Cramp L. *The Keto Cookbook: innovative delicious meals for staying on the ketogenic diet*. New York: Demos Health; 2012.
9. Klepper J, Leiendecker B, Riemann E, et al. The ketogenic diet in German-speaking countries: update 2003. *Klin Padiatr* 2004;216:277–285.
10. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia* 2009;50:304–317.
11. Thompson L, Fecske E, Salim M, et al. Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit-Safety and tolerability. *Epilepsia* 2017;58:e36–e39.
12. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. The ketogenic diet in infants—Advantages of early use. *Epilepsy Res* 2015;116:53–58.
13. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2016;57:51–58.
14. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:798–809.
15. Barborka CJ. Epilepsy in adults: results of treatment by ketogenic diet in one hundred cases. *Arch Neurol* 1930;6:904–914.
16. Nei M, Ngo L, Sirven JI, et al. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure* 2014;23:439–442.
17. Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, et al. The ketogenic diet: adolescents can do it, Too. *Epilepsia* 2003;44:847–851.
18. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, et al. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 2008;49:316–319.
19. Lambrechts DA, Wielders LH, Aldenkamp AP, et al. The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: efficacy and tolerability in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2012;23:310–314.
20. Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. *Neurology* 2014;83:1978–1985.
21. Schoeler NE, Wood S, Aldridge V, et al. Ketogenic dietary therapies for adults with epilepsy: feasibility and classification of response. *Epilepsy Behav* 2014;37:77–81.
22. Cervenka MC, Henry BJ, Felton EA, et al. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav* 2016;58:61–68.
23. Kossoff EH, Henry BJ, Cervenka MC. Transitioning pediatric patients

receiving ketogenic diets for epilepsy into adulthood. *Seizure* 2013;22:487–489.
24. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, et al. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:421–424.
25. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65:1810–1812.
26. 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.
27. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome – 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:707–716.
28. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, et al. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:237–245.
29. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012;72:807–815.
30. Klepper J, Leiendecker B. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol* 2013;28:1045–1048.
31. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, et al. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016;35:83.
32. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, et al. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol* 2014;261:589–599.
33. Pascual JM, Liu P, Mao D, et al. Triheptanoin for glucose transporter type I deficiency (G1D): modulation of human ictogenesis, cerebral metabolic rate, and cognitive indices by a food supplement. *JAMA Neurol* 2014;71:1255–1265.
34. 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.
35. 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.
36. Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D, et al. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005;46:1539–1544.
37. Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D, et al. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord* 2006;8:151–155.
38. Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the children's hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007;48:1703–1707.
39. Eun SH, Kang HC, Kim DW, et al. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev* 2006;28:566–571.
40. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010;51:1403–1407.
41. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005;46:1684–1686.
42. 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.
43. Kossoff EH, Turner Z, Bergey GK. Home-guided use of the ketogenic diet in a patient for over twenty years. *Pediatr Neurol* 2007;36:424–425.
44. Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011;52:e185–e189.
45. Millichap JJ, Millichap JG. Ketogenic diet as preferred treatment of FIRES. *Pediatr Neurol Briefs* 2015;29:3.
46. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010;51:2033–2037.
47. Singh RK, Joshi SM, Potter DM, et al. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2014;134:e1431–e1435.
48. Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol* 2005;32:81–83.
49. Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM. Benefits of an all-liquid ketogenic diet. *Epilepsia* 2004;45:1163.
50. 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.
51. Seo JH, Lee YM, Lee JS, et al. A case of Ohtahara syndrome with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Brain Dev* 2010;32:253–257.
52. 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.
53. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014;82:665–670.
54. Caraballo R, Darra F, Reyes G, et al. The ketogenic diet in patients with myoclonic status in non-progressive encephalopathy. *Seizure* 2017;51:1–5.
55. Kang HC, Lee YM, Kim HD, et al. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 2007;48:82–88.
56. Grocott OR, Herrington KS, Pfeifer HH, et al. Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav* 2017;68:45–50.
57. Evangeliou A, Doulioglou V, Haidopoulou K, et al. Ketogenic diet in a patient with Angelman syndrome. *Pediatr Int* 2010;52:831–834.
58. Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, et al. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res* 2006;69:129–134.
59. Liebhaber GM, Riemann E, Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2003;18:74–75.
60. Giampietro PF, Schowalter DB, Merchant S, et al. Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome. *Childs Nerv Syst* 2006;22:320–324.
61. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka LM, et al. Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 1999;14:696–701.
62. Bautista RE. The use of the ketogenic diet in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Seizure* 2003;12:175–177.
63. Swoboda KJ, Specht L, Jones HR, et al. Infantile phosphofructokinase deficiency with arthrogryposis: clinical benefit of a ketogenic diet. *J Pediatr* 1997;131:932–934.
64. Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Rokicki D, et al. Neurologic presentation, diagnostics, and therapeutic insights in a severe case of adenylosuccinate lyase deficiency. *J Child Neurology* 2012;27:645–649.
65. Busch V, Gempel K, Hack A, et al. Treatment of glycogenosis type V with ketogenic diet. *Ann Neurol* 2005;58:341.
66. Kossoff EH, Henry BJ, Cervenka MC. Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26:162–164.
67. Lim Z, Wong K, Olson HE, et al. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia* 2017;58:1415–1422.
68. Caraballo R, Noli D, Cachia P. Epilepsy of infancy with migrating focal seizures: three patients treated with the ketogenic diet. *Epileptic Disord* 2015;17:194–197.
69. Groomes LB, Pyzik PL, Turner Z, et al. Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets? *J Child Neurol* 2011;26:160–165.
70. Kelley SA, Kossoff EH. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? *Epilepsy Res* 2016;127:339–343.
71. Tein I. Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17(Suppl. 3):S57–S82.
72. Baumeister FA, Oberhoffer R, Liebhaber GM, et al. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. *Neuropediatrics* 2004;35:250–252.
73. Stainman RS, Turner Z, Rubenstein JE, et al. Decreased relative efficacy of the ketogenic diet for children with surgically approachable epilepsy. *Seizure* 2007;16:615–619.
74. 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;122:e330–e333.
75. Stafstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol* 2012;3:59.
76. van der Louw EJTM, Williams TJ, Henry-Barron BJ, et al. Ketogenic diet therapy for epilepsy during pregnancy: a case series. *Seizure* 2017;45:198–201.
77. Kossoff EH, Doerrer SS, Turner Z. How do parents find out about the ketogenic diet? *Epilepsy Behav* 2012;24:445–448.
78. Farasat S, Kossoff EH, Pillas DJ, et al. The importance of cognition in parental expectations prior to starting the ketogenic diet. *Epilepsy Behav* 2006;8:406–410.
79. Lin A, Turner Z, Doerrer SC, et al. Complications during ketogenic diet initiation: prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes. *Pediatr Neurol* 2017;68:35–39.
80. Kossoff EH, Sutter L, Doerrer SC, et al. Impact of Child Life services on children and families admitted to start the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2017;32:828–833.
81. Huttenlocher P. Ketonemia and seizures: Metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 1976;10:536–540.
82. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, et al. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989;1:145–151.
83. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109–1117.
84. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, et al. Growth of children on classical and medium chain triglyceride diets. *Pediatrics* 2008;122:e334–e340.
85. Seo JH, Lee YM, Lee JS, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios–comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007;48:801–805.
86. Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML. Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatr Neurol* 2004;31:198–202.
87. Bansal S, Cramp L, Blalock D, et al. The ketogenic diet: initiation at goal calories versus gradual caloric advancement. *Pediatr Neurol* 2014;50:26–30.
88. Sell E, Liu YMC, Donner E, et al. The medium-chain triglyceride ketogenic diet for the treatment of refractory lesional epilepsy in children. *Epilepsia* 2005;46:234.
89. Kang HC, Lee HS, You SJ, et al. Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:182–186.
90. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, et al. Рандомізоване перехресне порівняння добових обмежень вуглеводів з використанням модифікованої дієти Аткінса. *Epilepsy Behav* 2007;10:432–436.
91. Sharma S, Goel S, Jain P, et al. Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy Res* 2016;127:152–159.
92. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet in infantile spasms refractory to first-line treatment. *Seizure* 2012;21:45–48.
93. Mehta R, Goel S, Sharma S, et al. Efficacy and tolerability of the modified Atkins diet in young children with refractory epilepsy: Indian experience. *Ann Indian Acad Neurol* 2016;19:523–527.
94. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, et al. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1118–1126.
95. Coppola G, D'Aniello A, Messana T, et al. Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: first Italian experience. *Seizure* 2011;20:526–528.
96. Karimzadeh P, Sedighi M, Beheshti M, et al. Low Glycemic Index Treatment in pediatric refractory epilepsy: the first Middle East report. *Seizure* 2014;23:570–572.
97. Kim SH, Kang HC, Lee EJ, et al. Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain Dev* 2017;39:687–692.
98. Wirrell EC, Darwish HZ, Williams-Dyjur C, et al. Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet? *J Child Neurol* 2002;17:179–182.
99. Nathan JK, Purandare AS, Parekh ZB, et al. Ketogenic diet in Indian children with uncontrolled epilepsy. *Indian Pediatr* 2009;46:669–673.
100. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, et al. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005;46:1810–1819.
101. Kim DW, Kang HC, Park JC, et al. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 2004;114:1627–1630.
102. Freeman JM, Vining EPG. Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:946–949.
103. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, et al. When do seizures improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 2008;49:329–333.
104. van der Louw EJ, Desadien R, Vehmeijer FO, et al. Concomitant lamotrigine use is associated with decreased efficacy of the ketogenic diet in childhood refractory epilepsy. *Seizure* 2015;32:75–77.
105. Zarnowska I, Luszczki JJ, Zarnowski T, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between common antiepileptic drugs and acetone, the chief anticonvulsant ketone body elevated in the ketogenic diet in mice. *Epilepsia* 2009;50:1132–1140.
106. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia* 2007;48:77–81.
107. Dahlin MG, Beck OM, Amark PE. Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2006;35:6–10.
108. Coppola G, Verrotti A, D'Aniello A, et al. Valproic acid and phenobarbital blood levels during the first month of treatment with the ketogenic diet. *Acta Neurol Scand* 2010;122:303–307.
109. Heo G, Kim SH, Chang MJ. Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on anti-epileptic drug concentrations in patients with epilepsy. *J Clinc Pharm Ther* 2017;42:758–764.
110. Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: effects of valproate combination therapy. *Epilepsia* 2005;46:1533–1538.
111. Spilioti M, Pavlou E, Gogou M, et al. Valproate effect on ketosis in children under ketogenic diet. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:555–559.
112. Stevens CE, Turner Z, Kossoff EH. Hepatic dysfunction as a complication of combined ketogenic diet and valproic acid. *Pediatr Neurol* 2016;54:82–84.
113. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, et al. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev* 2006;28:358–365.
114. Takeoka M, Riviello JJ, Pfeifer H, et al. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:1072–1075.
115. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, et al. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002;43:1168–1171.
116. Paul E, Conant KD, Dunne IE, et al. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Res* 2010;90:151–156.
117. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al. Empiric use of oral potassium citrate reduces symptomatic kidney stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2009;124:e300–e304.
118. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, et al. Impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation. *Epilepsy Behav* 2004;5:499–502.
119. Lebel D, Morin C, Laberge M, et al. Вміст вуглеводів та калорій у супутніх лікарських засобах для дітей з епілепсією, які перебувають на кетогенній дієті. *Can J Neurol Sci* 2001;28:322–340.
120. Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Paediatr Drugs* 2015;17:141–150.
121. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48:66–71.
122. Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Hum Nutr Diet* 2012;25:16–26.

123. Arslan N, Kose E, Guzel O. The effect of ketogenic diet on serum selenium levels in patients with intractable epilepsy. *Biol Trace Elem Res* 2017;178:1–6.
124. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, et al. Selenium deficiency with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003;44:618–620.
125. Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, et al. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2008;39:429–431.
126. Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, et al. Ketogenic diet: rapid onset of selenium deficiency-induced cardiac decompensation. *Pediatr Cardiol* 2012;33:834–838.
127. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, et al. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 2007;22:375–378.
128. Benn A, Swan CHJ, Cooke WT, et al. Effect of intralumninal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acid. *British Med J* 1971;1:148–150.
129. Kang HC, Chung DE, Kim DW, et al. Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1116–1123.
130. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, et al. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001;42:1445–1451.
131. Alberti MJ, Agustinho A, Argumedo L, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. *Arch Argent Pediatr* 2016;114:56–63.
132. AAP Committee on Nutrition. Ketogenic diet. In Kleinman RE, Greer FR (Eds) *Pediatric nutrition*. 7th Ed. Itasca, IL: AAP Press; 2013:1147–1166.
133. Selter JH, Turner Z, Doerrer SC, et al. Dietary and medication adjustments to improve seizure control in patients treated with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2015;30:53–57.
134. Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol* 2000;15:787–790.
135. Van Delft R, Lambrechts D, Verschuure P, et al. Blood betahydroxybutyrate correlates better with seizures reduction due to ketogenic diet than urine ketosis. *Seizure* 2010;19:36–39.
136. Buchhalter JR, D'Alfonso S, Connolly M, et al. The relationship between D-beta-hydroxybutyrate blood concentrations and seizure control in children treated with the ketogenic diet for medically intractable epilepsy. *Epilepsia Open* 2017;2:317–321.
137. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, et al. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003;290:912–920.
138. Bergqvist AGC, Schall JI, Stallings VA, et al. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1678–1684.
139. Spulber G, Spulber S, Hagenas L, et al. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009;50:297–303.
140. Kessler SK, Gallagher PR, Shellhaas RA, et al. Early EEG improvement after ketogenic diet initiation. *Epilepsy Res* 2011;94:94–101.
141. Hamdy RF, Turner Z, Pyzik PL, et al. Lack of influence of body mass index on the efficacy of the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2007;22:1167–1171.
142. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, et al. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 1998;39:744–748.
143. Wheless JW. The Ketogenic Diet: an effective medical therapy with side effects. *J Child Neurol* 2001;16:633–635.
144. Caraballo R, Vaccarezza M, Cers osimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure* 2011;20:640–645.
145. Zamani GR, Mohammadi M, Ashrafi MR, et al. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurol Belg* 2016;116:529–534.
146. Liu YM, Lowe H, Zak MM, et al. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? *J Child Neurol* 2013;28:479–483.
147. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, et al. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2008;23:758–761.
148. Guzel O, Yılmaz U, Uysal U, et al. The effect of olive oil-based ketogenic diet on serum lipid levels in epileptic children. *Neurol Sci* 2016;37:465–470.
149. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:978–981.
150. Doksöz O, Güzel O, Yılmaz U, et al. The short-term effect of ketogenic diet on carotid intima-media thickness and elastic properties of the carotid artery and the aorta in epileptic children. *J Child Neurol* 2015;30:1646–1650.
151. Ozdemir R, Güzel O, Küçük M, et al. The effect of the ketogenic diet on the vascular structure and functions in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2016;56:30–34.
152. Coppola G, Natale F, Torino A, et al. The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: a case-control study. *Seizure* 2014;23:260–265.
153. Kapetanakis M, Liuba P, Odermarsky M, et al. Effects of ketogenic diet on vascular function. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:489–494.
154. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatric Nephrol* 2000;15:125–128.
155. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:796–802.
156. Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, et al. Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc* 2002;102:405–407.
157. Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, et al. Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc* 2005;105:718–725.
158. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, et al. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000;54:2328–2330.
159. Sharma S, Gulati S. The ketogenic diet and the QT interval. *J Clin Neurosci* 2012;18:181–182.
160. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2001;16:682.
161. Taub KS, Kessler SK, Bergqvist AG. Risk of seizure recurrence after achieving initial seizure freedom on the ketogenic diet. *Epilepsia* 2014;55:579–583.
162. Veggiotti P, De Giorgis V. Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:291.
163. Kang HC, Lee YJ, Lee JS, et al. Comparison of short-versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia* 2011;52:781–787.
164. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007;48:187–190.
165. Worden LT, Turner Z, Pyzik PL, et al. Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet? *Epilepsy Res* 2011;95:232–236.
166. Patel A, Pyzik PL, Turner Z, et al. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia* 2010;51:1277–1282.
167. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res* 2014;55:2211–2228.
168. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;2:6.
169. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 2015;21:263–269.
170. Rho JM, Sankar R. The ketogenic diet in a pill: is this possible? *Epilepsia* 2008;49(Suppl. 8):127–133.
171. Garriga-Canut M, Schoenike B, Qazi R, et al. 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nat Neurosci* 2006;9:1382–1387.
172. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII). *Epilepsia* 2017;58:181–221.
173. Kovac S, Abramov AY, Walker MC. Energy depletion in seizures: anaplerosis as a strategy for future therapies. *Neuropharmacology* 2013;69:96–104.