

Báo cáo đặc biệt

Điều trị lâm sàng tối ưu cho trẻ em với chế độ ăn sinh ceton: Khuyến cáo của nhóm nghiên cứu chế độ ăn sinh ceton quốc tế

*Người dịch: Ths.Bs Nguyễn Thụy Minh Thu
Ths.Bs Nguyễn Lê Trung Hiếu
Khoa Thần Kinh, Bệnh viện Nhi Đồng 2*

*Eric H. Kossoff,†Beth A. Zupec-Kania,‡Per E. Amark, §Karen R. Ballaban-Gil, ¶A. G. Christina Bergqvist, #Robyn Blackford, **Jeffrey R. Buchhalter, ††Roberto H. Caraballo,‡‡J. Helen Cross,‡Maria G. Dahlin,§§Elizabeth J. Donner, ¶¶Joerg Klepper,§Rana S. Jehle, ##Heung Dong Kim,§§Y. M. Christiana Liu, ***Judy Nation, #Douglas R. Nordli, Jr.,†††Heidi H. Pfeifer,‡‡‡Jong M. Rho, §§§Carl E. Stafstrom,†††Elizabeth A. Thiele, *Zahava Turner,¶¶¶Elaine C. Wirrell, ####James W. Wheless, ****Pierangelo Veggiotti, *Eileen P. G. Vining and The Charlie Foundation, và hội đồng thực hành của hiệp hội động kinh nhi

The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA;†Children’s Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, U.S.A.;‡Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden;§Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA; ¶Children’s Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.; #Children’s Memorial Hospital, Chicago, Illinois, U.S.A.; **Phoenix Children’s Hospital, Phoenix, Arizona, U.S.A.;††Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina;‡‡Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom;§§Hospital for Sick Children, Toronto, Canada;¶¶Children’s Hospital, Aschaffenburg, Germany; ##Severance Children’s Hospital, Seoul, South Korea; ***Royal Children’s Hospital, Melbourne, Australia;†††Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, U.S.A.;‡‡‡Barrow Neurologic Institute, Phoenix, Arizona, U.S.A.;§§§University of Wisconsin – Madison, Madison, Wisconsin, U.S.A.;¶¶¶Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, U.S.A.; ####Le Bonheur Children’s Medical Center, Memphis, Tennessee, U.S.A.; and ****University of Pavia, Pavia, Italy

Chế độ ăn sinh ceton (DK) là một phương pháp điều trị không dùng thuốc có hiệu quả đã được công nhận cho các bệnh nhi động kinh kháng trị. DK được áp dụng ở nhiều nơi khác nhau trên thế giới, với những thay đổi đáng kể tùy nơi áp dụng. Cần những hướng dẫn và khuyến cáo điều trị được chuẩn hóa hơn để áp dụng trên lâm sàng và sử dụng cho nghiên cứu. Vào tháng 12 năm 2006, tổ chức Charlie đã thành lập một hội đồng gồm 26 bác sĩ động kinh học nhi và chuyên gia dinh dưỡng đến từ 9 quốc gia khác nhau để thẩm định riêng về việc áp dụng DK. Hội đồng được thành lập nhằm mục đích tìm sự đồng thuận khi đánh giá về hiệu quả lâm sàng của DK. Các đề mục gồm chọn lựa bệnh nhân, tư vấn và đánh giá trước khi áp dụng DK, chọn loại chế độ ăn đặc biệt, triển khai thực hiện, điều chỉnh, theo dõi thực hiện, kiểm tra tác dụng phụ, và ngưng DK, đã được hội đồng thực hành của hiệp hội Thần Kinh Nhi công nhận. Các khuyến cáo này dựa trên chứng cứ thích

hợp, bao gồm sự đồng thuận và theo dõi, những câu hỏi chưa có đáp án, và hướng nghiên cứu trong tương lai.

Từ khóa : Trẻ em, đồng thuận, ăn kiêng, động kinh, sinh ceton

Chế độ ăn sinh ceton (DK) là phương pháp điều trị không dùng thuốc, đã được sử dụng trên toàn thế giới cho bệnh nhi động kinh kháng trị (Stafstrom & Rho, 2004; Kossoff & McGrogan, 2005; Freeman và cộng sự, 2007). DK đã được áp dụng để điều trị động kinh cho trẻ em từ năm 1921 với ít sự thay đổi cho đến những năm gần đây (Freeman và cộng sự, 2007). Phác đồ ban đầu là dùng chế độ ăn nhiều lipid, ít carbohydrate, được thiết lập bởi trung tâm Mayo Clinic ở Rochester, MN (Wilder, 1921), và phổ biến ở BV Johns Hopkins ở Baltimore, MD (Freeman và cộng sự, 1998). Thông thường, người ta tiến hành DK bằng cách cho bệnh nhân nội trú nhịn đói 48 giờ, sau đó bổ sung năng lượng từ từ bằng chế độ ăn dạng DK mỗi chu kỳ 3 ngày. Trẻ em được theo dõi định kỳ ở trung tâm về mặt y khoa và dinh dưỡng.

Trong hơn một thập niên gần đây, tuy nhiên, đã có các khảo sát trên toàn thế giới, về việc DK nên áp dụng cho trẻ nào, cũng như phác đồ lí tưởng các chất bổ sung và cách thức theo dõi. Không giống như việc điều trị bằng thuốc chống động kinh, có nhiều cách để áp dụng DK và mỗi cách đều có giá trị. Do có biến thể, nên cần thiết phải có một phác đồ DK chuẩn để hướng dẫn Bác sĩ thần kinh và chuyên gia dinh dưỡng khi bắt đầu áp dụng DK tại các trung tâm và hướng dẫn các nghiên cứu đa trung tâm. Hiện tại, chưa có các khuyến cáo quốc tế về DK, nhưng có những khuyến cáo ở mức quốc gia như ở Đức (Klepper et al., 2004).

Qua quan sát cho thấy, chưa có đủ bằng chứng nhóm 1 cho việc áp dụng DK để thiết lập một thông số thực hành (Henderson và cộng sự, 2006). Hiệp hội Charlie thiết lập một cuộc họp quốc tế giữa các nhà thần kinh học và dinh dưỡng học để thống nhất về DK vào tháng 12 năm 2006 tại Hội Thần Kinh Hoa Kỳ, San Diego, CA, USA. Mục đích của cuộc họp này là để đưa ra các khuyến cáo thực tiễn cho việc áp dụng DK.

Phương pháp

Jim Abrahams, sáng lập viên của tổ chức Charlie, Beth Zupec-Kania, RD,Cd, chuyên gia dinh dưỡng của tổ chức Charlie, và Eric Kossoff, MD, giám đốc y tế của trung tâm chuyên chế độ ăn sinh ceton John Hopkins có nhiệm vụ xác định các chuyên gia trong việc áp dụng DK trên lâm sàng. Các chuyên gia lâm sàng này phải có ít nhất một báo cáo đã được nhận xét về DK. Không có quá 3 chuyên gia đến trong cùng trung tâm. Hai mươi sáu chuyên gia lâm sàng, trong đó có 7 (27%) chuyên gia dinh dưỡng, 11 (42%) những chuyên gia ngoài nước Mỹ. Dr Kossoff và 24 chuyên gia khác (không bao gồm Ms. Zupec-Kania) không nhận được quỹ trực tiếp từ tổ chức Charlie, cũng như bằng đồng thuận trợ cấp theo bất cứ cách nào.

Những thành viên được yêu cầu viết một chủ đề hoặc ý kiến cá nhân theo từng nhóm hoặc cả hai dựa trên sự thẩm định của riêng họ và viết ghi chú cho những bài báo của hai tác giả chính (E.K và B.Z.K). Hướng dẫn được đưa vào mỗi phần chính (2-3 đoạn văn) và tập trung chủ yếu vào các báo cáo đã được xuất bản và đã được nhận xét. Với những phần chưa được đề cập trong y văn, người ta đề nghị các chuyên viên đưa ra các khuyến cáo dựa trên kinh nghiệm của họ cũng

nghĩa của từng trung tâm. Các phản trả lời được thu thập lại (bởi E.K), tổng kết lại thành một văn bản hoàn chỉnh, và gửi email đến cho cả nhóm để cùng xem lại.

Tất cả các thành viên trong hội đồng sẽ xem xét chi tiết mọi bình luận và thay đổi với từng khuyến cáo. Rõ ràng rằng có một vài chủ đề gây tranh cãi nhiều hơn so với các chủ đề khác. Để truyền đạt những chủ đề này khi không đạt được sự đồng thuận, một khảo sát nhỏ gồm 15 câu hỏi đã được gửi email đến cho cả 26 thành viên để tìm sự đồng thuận. Kết quả từ nghiên cứu này sau đó được kết hợp vào bản thảo, đưa ra ý kiến theo tỷ lệ phần trăm cho chủ đề. Sau đó, tất cả các thành viên sẽ xem lại toàn bộ bản thảo trước khi xác nhận. Hội Thần Kinh Trẻ Em, sau khi xem xét toàn bộ bản thảo, đã xác nhận báo cáo đồng thuận này.

Khuyến cáo đồng thuận

Chọn lựa bệnh nhân

Đa số bệnh nhân động kinh đáp ứng với thuốc, tuy nhiên, khoảng 20 đến 30% bệnh nhân động kinh kháng trị với thuốc (Sillanpää & Schmidt, 2006). Với các bệnh nhân này, cần cân nhắc các phương pháp điều trị «khác», không dùng thuốc như chế độ ăn kiêng vì chúng có hiệu quả cao và không nguy hiểm.

Trong quá khứ, việc sử dụng DK bị giới hạn trong một số trung tâm có kinh nghiệm cũng như hiệu quả của DK chưa được kiểm chứng (Freeman và cộng sự, 2007). Tuy nhiên, trong một vài thập niên gần đây, vai trò của DK trong việc điều trị động kinh kháng trị đã trở nên rõ ràng với nhiều nghiên cứu và số trung tâm áp dụng phương pháp này cũng tăng lên (Kossoff & McGrogan, 2005; Henderson và cộng sự, 2006; Freeman và cộng sự, 2007).

DK có thể điều trị động kinh hiệu quả từ nữ nhi cho đến người lớn. Trong nhiều năm, người ta cho rằng trẻ nữ nhi rất khó áp dụng chế độ ăn này vì không phù hợp với nhu cầu tăng trưởng, và do đó DK không được áp dụng thường qui (Nordli và cộng sự, 2001). Người ta chưa xem thanh thiếu niên và người lớn là đối tượng áp dụng DK, dù cho có một vài thông tin rằng nó cũng hiệu quả trên nhóm đối tượng này (Barborka, 1930; Sirven và cộng sự, 1999; Mady và cộng sự, 2003; Kossoff và cộng sự, 2008a). Theo khảo sát, 10 (38%) trong hội đồng đồng thuận cho rằng nên áp dụng chế độ ăn này cho người lớn. Không phân biệt tuổi, kiểu con, căn nguyên, DK có hiệu quả cho một phần ba bệnh nhân, làm giảm > 90% tần suất cơn động kinh (Henderson và cộng sự, 2006).

Thông thường, DK được xem như bước điều trị cuối cùng sau khi bệnh nhân đã kháng thuốc, nhất là khi thất bại với từ ba thuốc chống động kinh trở lên. Như vậy, khi bệnh nhân đáp ứng kém với các thuốc chống động kinh khác, và sẵn sàng cho phương pháp điều trị khác, như chế độ ăn Atkins bổ sung (Kossoff và cộng sự, 2006) và chế độ ăn ít carbohydrate (LGIT) (Pfeifer & Thiele, 2005), chúng tôi khuyến cáo rằng cần xem xét phương pháp ăn kiêng sớm như là một lựa chọn cho các ca động kinh kháng trị. Qua khảo sát, 81% hội đồng tin rằng DK nên được chỉ định cho một trẻ sau khi thất bại với 2 thuốc chống động kinh.

Bảng 1. Hội chứng động kinh và các điều kiện trong đó DK đã được báo cáo là có hiệu quả cụ thể
--

<i>Chắc chắn có hiệu quả (ít nhất hai báo cáo)</i>
--

Khiếm khuyết Glucose transporter protein 1 (GLUT-1)
 Khiếm khuyết Pyruvate dehydrogenase (PDHD)
 Động kinh giật cơ mắt đứng (hội chứng Doose)
 Xơ cứng củ phức tạp (Tuberous sclerosis complex)
 Hội chứng Rett
 Động kinh giật cơ nặng ở nữ nhi (hội chứng Dravet)
 Co thắt nữ nhi
 Trẻ em chỉ dùng sữa công thức (nữ nhi hoặc trẻ được nuôi ăn qua đường tiêu hóa)
Có thể có hiệu quả (một báo cáo ca lâm sàng hoặc hàng loạt ca)
 Bất thường ty thể chọn lọc
 Glycogenesis nhóm V
 Hội chứng Landeau Kleffner
 Bệnh thể Lafora
 Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

Có một vài điều kiện chuyên biệt mà hội đồng xem xét áp dụng DK sớm hơn (bảng 1). Chế độ ăn này là điều trị lý tưởng cho hai bất thường riêng biệt trong chuyển hóa của não: hội chứng khiếm khuyết GLUT1 (Klepper & Leiendecker, 2007) và khiếm khuyết chuyển hóa pyruvate dehydrogenase (PDHD) (Wexleretal và cộng sự, 1997). Trong hội chứng khiếm khuyết GLUT1, giảm lượng Glucose đi qua hàng rào máu não gây nên cơn co giật, chậm phát triển và bất thường vận động (Klepper & Leiendecker, 2007). Hai mươi bốn thành viên trong hội đồng đồng thuận (92%) cho rằng nên xem DK là phương pháp điều trị đầu tiên cho hội chứng thiếu GLUT1. Trong bệnh PDHD, bệnh lý ty thể nặng gây nhiễm toan do acid lactic, gây chậm phát triển, pyruvat không thể chuyển hóa được thành Actetyl CoA (Wexler và cộng sự, 1997). Trong cả hai bất thường trên, DK cung cấp ceton, giúp vượt qua được các rối loạn chuyển hóa và cung cấp một nguồn năng lượng bổ sung cho não.

DK cũng được báo cáo có tác dụng tốt trong một số cơn động kinh cụ thể và một số hội chứng động kinh. Động kinh giật cơ, bao gồm động kinh giật cơ nặng ở nữ nhi (hội chứng Dravet) và động kinh giật cơ mắt đứng (hội chứng Doose) (Oguni và cộng sự, 2002; Laux và cộng sự, 2004; Caraballo và cộng sự, 2005, 2006; Kilaru & Bergqvist, 2007; Korff và cộng sự, 2007) có đáp ứng tốt với DK. Có bằng chứng từ ba trung tâm điều trị động kinh rằng DK có hiệu quả trong bệnh xơ cứng củ Kossoff và cộng sự, 2005; Coppola và cộng sự, 2006a; Kossoff và cộng sự, 2007c; Martinez và cộng sự, 2007).

Kinh nghiệm trước đây cũng cho thấy có một số lợi ích của DK lên động kinh triệu chứng dựa trên bệnh về thể Lafora (Cardinali và cộng sự, 2006), hội chứng Rett (Haas và cộng sự, 1986; Liebhaber và cộng sự, 2003; Giampietro và cộng sự, 2006), hội chứng Landau-Kleffner (Bergqvist và cộng sự, 1999), và subacute sclerosing panencephalitis (Bautista, 2003). Một vài báo cáo riêng lẻ đã mô tả việc áp dụng DK vào các bệnh lý chuyển hóa như khiếm khuyết phosphofructokinase (Swoboda và cộng sự, 1997), glycogenesis nhóm V (Busch và cộng sự, 2005) và bất thường chuỗi hô hấp ty thể phức tạp (Kang và cộng sự, 2007a).

<p>Bảng 2. Chống chỉ định dùng DK</p> <p><i>Tuyệt đối</i></p> <p>Khiếm khuyết Carnitine (nguyên phát)</p> <p>Khiếm khuyết Carnitine palmitoyltransferase (CPT) I hoặc II</p> <p>Khiếm khuyết Carnitine translocase</p> <p>Khiếm khuyết beta oxidation</p> <p> Khiếm khuyết Acyl dehydrogenase chuỗi trung bình</p> <p> Khiếm khuyết Acyl dehydrogenase chuỗi dài</p> <p> Khiếm khuyết Acyl dehydrogenase chuỗi ngắn</p> <p> Khiếm khuyết 3 hydroxyacyl CoA chuỗi dài</p> <p> Khiếm khuyết 3 hydroxyacyl CoA chuỗi trung bình</p> <p>Khiếm khuyết Pyruvate carboxylase</p> <p>Porphyria</p> <p><i>Tương đối</i></p> <p>Không thể hấp thu đầy đủ dinh dưỡng</p> <p>Tổn thương khu trú có thể phẫu thuật được xác định bằng hình ảnh học và theo dõi điện não</p> <p>Không tuân thủ điều trị</p>

DK bị chống chỉ định trong một vài bệnh lý đặc biệt (bảng 2). Đáp ứng chuyển hóa trong DK bao gồm việc chuyển đổi Carbohydrate thành lipid như nguồn năng lượng đầu tiên. Như vậy, một bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid có thể bị nặng hơn khi nhịn đói hoặc áp dụng DK. Do đó, trước khi áp dụng DK một đứa trẻ cần được tầm soát để loại trừ rối loạn chất chuyển hóa và oxyd hóa acid béo.

Các acid béo chuỗi dài được chuyển hóa đi qua màng ty thể bởi carnitine, hoạt hóa bởi carnitine palmitoyltransferase (CPT) I và II và carnitine translocase (Tein, 2002). Một khi đi vào chuỗi chuyển hóa của ty thể, acid béo được beta oxid hóa thành đơn vị hai carbon của acetyl CoA để có thể xâm nhập vào vòng acid ba carbon và được sử dụng để tạo năng lượng hoặc thể keton. Khiếm khuyết chuyển hóa bẩm sinh hoặc bất kỳ vị trí nào trong con đường này có thể dẫn đến khủng hoảng con đường dị hóa (hôn mê, tử vong) ở một bệnh nhân ăn kiêng hoặc áp dụng DK. Khiếm khuyết pyruvate carbonxylase, enzym ty thể xúc tác cho sự chuyển đổi pyruvate thành oxaloacetate, sẽ làm giảm chức năng của acid có vòng ba carbon, cũng như làm giảm sự tạo năng lượng ở bệnh nhân đang áp dụng DK. Cuối cùng, DK chống chỉ định trong bệnh porphyria, một bất thường tổng hợp heme trong đó thiếu hụt porphobilinogen deaminase; thiếu hụt carbohydrate trong DK có thể làm nặng thêm sự gián đoạn porphyria cấp tính. Đối ngược lại với những suy nghĩ trước đây, DK đã được đề cập đến trong một nghiên cứu hàng loạt ca đơn lẻ rằng DK an toàn và hiệu quả trong một số bệnh lý ty thể, đa số là bệnh Complex I (Kangetal., 2007a)

Trên lâm sàng, nghĩ đến về bất thường chuyển hóa bẩm sinh khi trẻ chậm phát triển, bệnh cơ tim, giảm trương lực cơ, thể lực kém, myoglobin niệu và dễ mệt mỏi (Sankar & Sotero de Menezes, 1999). Nếu có một trong các biểu hiện trên cho thấy trẻ cần được kiểm tra để loại trừ rối loạn chuyển hóa bẩm sinh trước khi áp dụng DK.

Mặc dù không có chống chỉ định rõ ràng, nhưng có một vài bằng chứng cho thấy trẻ động kinh cục bộ đáp ứng kém với DK hơn so với phẫu thuật (Stainman và cộng sự, 2007). Trong trường

hợp này DK có thể làm giảm cơn co giật trong một thời gian và giảm liều thuốc chống động kinh, nhưng hiếm khi làm bệnh nhân hết cơn lâu dài. Hội đồng đồng thuận có nhiều ý kiến khác nhau về việc chỉ định DK cho một trẻ có một tổn thương ở não mà tổn thương này có thể phẫu thuật, và có 15 (58%) cho rằng nên khi gia đình đã được tư vấn cẩn thận trước đó.

Một vài nghiên cứu không có nhóm chứng và nghiên cứu trên thú vật mô tả rằng DK có lợi ích tiềm năng trong các bệnh thần kinh hơn là động kinh và các bệnh chuyển hóa đã được mô tả trước đó. Điều này bao gồm xơ cột bên teo cơ, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, migraine, tự kỷ, chứng ngủ rũ, u não và chấn thương sọ não (Freeman và cộng sự, 2007). Hiện nay, vẫn chưa có đủ bằng chứng để khuyến cáo việc áp dụng DK trong những bệnh này vì chỉ có các nghiên cứu cơ sở.

Kết luận của hội đồng

DK nên được cân nhắc mạnh mẽ nếu bệnh nhi đã kháng trị với phác đồ dùng hai đến ba thuốc động kinh, không quan tâm đến tuổi và giới, và đặc biệt trên những bệnh nhân động kinh toàn thể triệu chứng. DK là phương pháp điều trị đầu tiên cho hai bất thường chuyển hóa của não là hội chứng khiếm khuyết GLUT-1 và PDHD. Trong các hội chứng động kinh đặc biệt như hội chứng Dravet, co thắt nhũ nhi, động kinh giật cơ mất đứng, xơ cứng củ phức tạp, DK nên được chỉ định sớm hơn. DK chỉ có một vài lợi ích nhất định với những trẻ có thể được điều trị bằng phẫu thuật. Các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh có thể gây ra các cuộc khủng hoảng chuyển hóa. Do đó, trước khi bắt đầu DK, cần loại trừ các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh này. Các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh này bao gồm bất thường chuyển hóa acid béo ở ty thể, beta oxy hóa và những bất thường biệt hóa khác của ty thể.

Tư vấn và đánh giá trước khi bắt đầu DK

Cần khám lâm sàng trước khi bắt đầu DK. Khám lâm sàng để phân loại động kinh, loại trừ các bệnh chuyển hóa là chống chỉ định của DK và đánh giá các yếu tố phức tạp đi kèm (sỏi thận, rối loạn lipid máu, bệnh gan, suy dinh dưỡng, trào ngược dạ dày thực quản, kém dung nạp bằng đường miệng, táo bón, bệnh cơ tim và các bệnh lý chuyển hóa mạn tính (bảng 3). Nhóm DK sẽ xem lại tất cả các thuốc đang sử dụng để quyết định hàm lượng carbohydrate và cách thức chuyển đổi sang chế độ ăn ít carbohydrate.

Trước khi bắt đầu chế độ ăn, phải chú ý đến tâm lý xã hội. Bác sĩ lâm sàng phải chắc chắn rằng cha mẹ và người chăm sóc hiểu và sẽ tham gia vào việc quản lý DK cho con em họ, đặc biệt là tuân thủ chặt chẽ chế độ ăn, tránh carbohydrate và bổ sung thêm các vitamin và khoáng chất, nhận ra các tác dụng phụ. Cần xác định được các đặc điểm cá nhân và hành vi của trẻ có thể ảnh hưởng đến sự thành công của DK, tiền căn dị ứng/ bất dung nạp thức ăn hoặc yếu tố văn hóa xã hội. Đây là các yếu tố cần xem xét đến khi đề cập đến kế hoạch dinh dưỡng.

Các xét nghiệm cần thiết trước khi tiến hành DK (bảng 3). Nếu gia đình có tiền căn sỏi thận, cần siêu âm bụng cho trẻ và hội chẩn với chuyên khoa thận niệu. Như một phần của việc chẩn đoán bệnh não động kinh tiến triển, cần chọc dò dịch não tủy (tìm đường, đạm, lactat, chuyển hóa folic, acid amin và những chất dẫn truyền thần kinh trung ương), thử máu và thử nước tiểu nếu

chưa rõ nguyên nhân động kinh. Điện não đồ (EEG) và chụp cộng hưởng từ (MRI) cho các bệnh nhân là ứng cử viên của phẫu thuật điều trị động kinh, do đó, cần xem xét các khảo sát này.

Một phần quan trọng của DK là thông tin cho gia đình trước khi áp dụng DK. Nhiều gia đình đã được tư vấn trước DK là gì, cách áp dụng DK, hiệu quả, do các gia đình có những kinh nghiệm khác nhau nhưng bắt đầu DK giống nhau. Những nguồn thông tin hữu ích cho gia đình bao gồm sách Chế Độ Ăn Sinh Ceton: *Một phương pháp điều trị động kinh cho trẻ em và những người khác* (Freeman và cộng sự, 2006) và những bài báo, video từ nhóm hỗ trợ như The Charlie Foundation và Matthew's Friends. Thức ăn chứa nhiều carbohydrate có thể được giảm từ từ trong DK để chuẩn bị thay đổi chế độ ăn.

Một điều rất quan trọng để DK thành công là đối thoại với phụ huynh về những mong ước của họ. Rất nhiều gia đình hi vọng DK không chỉ giảm cơn động kinh, mà còn giảm được lượng thuốc chống động kinh và cải thiện nhận thức (Farasat và cộng sự, 2006). Bác sĩ nên nói rõ những hi vọng thực tế cho từng trẻ. Nên báo trước với gia đình thời gian dự kiến để DK thành công thường ít nhất là ba tháng (để có thể thấy kết quả). Gia đình phải biết các biến chứng trong tương lai gần và xa, ví dụ buồn nôn, nôn, hành vi kích động và nhiều biến chứng khác, và cách nhận ra chúng. Nhân viên hỗ trợ cộng đồng trong nhóm có thể hỗ trợ gia đình áp dụng DK bằng cách đánh giá nhu cầu của gia đình, tập hợp các nguồn hỗ trợ và liên hệ với những gia đình khác cũng đang áp dụng DK để cha mẹ giúp đỡ lẫn nhau.

Cần báo trước cho gia đình những việc sẽ diễn ra khi nằm viện, như các xét nghiệm nào (như điện não) hoặc các thủ thuật (như truyền dịch). Cha mẹ có thể mang theo đồ chơi và sách để trẻ được thoải mái. Khi huấn luyện, cần đề cập đến những vấn đề như chuẩn bị bữa ăn, chăm sóc trẻ khi bị ốm, đi du lịch, tổ chức kỷ niệm và bổ sung dinh dưỡng.

Kết luận của hội đồng

Điều kiện quan trọng nhất khi bắt đầu DK là đảm bảo sự an toàn cũng như gia tăng tối đa khả năng thành công.

Bảng 3. Khuyến cáo đánh giá tiền DK

Tư vấn

Thảo luận về sự giảm cơn DK, thuốc và cải thiện nhận thức
Nhận ra được những rào cản tâm lý xã hội có thể khi áp dụng DK
Xem lại các thuốc chống động kinh và các thuốc khác về hàm lượng carbohydrate
Khuyến cáo gia đình đọc thông tin dành cho gia đình về DK

Đánh giá dinh dưỡng

Cân nặng, chiều cao và cân nặng lý tưởng cho thể trạng
Chỉ số khối (BMI) khi phù hợp
Tiền căn dinh dưỡng: ghi chú về thức ăn ba ngày trước, thực phẩm ưa thích, dị ứng, thực phẩm không thích, dung nạp.
Thiết lập công thức cho chế độ ăn: Nhũ nhi, ăn bằng đường miệng, ăn qua ống thông hoặc kết hợp.

Quyết định bắt đầu bằng chế độ ăn nào (Triglycerid chuỗi trung bình (MCT), cổ điển, Atkins cải tiến hoặc phụ lục ít đường)

Tính toán năng lượng, dịch truyền và tỷ lệ sinh ceton (hoặc tỷ lệ MCT)

Thiết lập các sản phẩm bổ sung dinh dưỡng dựa trên chế độ ăn kiêng tham khảo.

Cận lâm sàng

Huyết đồ (có tiểu cầu)

Điện giải đồ máu (gồm bicarbonate, protein toàn phần, Calci, kẽm, selenium, magie và phosphate)

Chức năng gan thận (bao gồm AST, ALT, Urê máu, creatine)

Mỡ máu khi đói

Acylcarnitine trong huyết thanh

Tổng phân tích nước tiểu

Creatinine và calcium nước tiểu

Nồng độ thuốc chống động kinh (nếu có thể)

Acid hữu cơ niệu

Acid amin huyết thanh

Xét nghiệm bổ sung (tùy từng trường hợp)

Siêu âm và khám thận niệu (nếu có tiền căn sỏi thận)

EEG

MRI

Dịch não tủy (nếu chưa rõ nguyên nhân động kinh)

Điện tim (ECG) nếu có tiền căn bệnh tim

Chọn lựa và áp dụng chế độ ăn đặc biệt

Hiện vẫn còn tranh cãi về công thức tối ưu để áp dụng DK. Công thức cổ điển (acid béo chuỗi dài LCT) là công thức truyền thống của DK, do đó có nhiều thông tin, nhưng công thức mỡ chuỗi trung bình (MCT) có thể được ưa thích hơn trong vài trường hợp (Huttenlocher, 1976; Schwartz và cộng sự, 1989; Neal và cộng sự, 2008). Trong DK cổ điển, chất béo là LCT và được hấp thu chủ yếu từ những thức ăn tiêu chuẩn, lượng đạm chủ yếu dành cho nhu cầu tăng trưởng tối thiểu, và hạn chế carbohydrate. Dầu MCT cung cấp nhiều ceton cho mỗi kilo calorie năng lượng hơn LCT cùng gốc; chúng được hấp thu dễ hơn và được vận chuyển thẳng đến gan. Việc tạo được nhiều ceton hơn có nghĩa là lượng chất béo cần thiết trong công thức MCT ít hơn, do đó cho phép có nhiều carbohydrate và đạm hơn. Các dữ liệu nghiên cứu trong vòng hai mươi năm gần đây cho thấy không có sự khác biệt giữa hai chế độ ăn này nếu tính toán và áp dụng chính xác (Schwartz và cộng sự, 1989; Neal và cộng sự, trên tạp chí). Có một số khác biệt trong việc hấp thu nhưng không có ý nghĩa thống kê trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng mà nghiên cứu này so sánh trực tiếp giữa hai công thức (Neal và cộng sự, trên tạp chí).

DK cổ điển được tính toán theo tỷ lệ của gam chất béo so với gam protein và carbohydrate. Tỷ lệ thông thường là 4g chất béo cho 1g protein và carbohydrate (tỷ lệ 4:1). Có nghĩa rằng chất béo cung cấp 90% năng lượng trong khi protein và carbohydrate cung cấp 10% còn lại. Đôi khi cần áp dụng một tỷ lệ thấp hơn cho DK để tăng lượng protein và carbohydrate. Một số bằng chứng cho thấy, khi khởi đầu DK với tỷ lệ 4:1, có thể có lợi hơn trong 3 tháng đầu tiên (Seo và cộng sự, 2007).

Năng lượng giới hạn ở mức 80-90% nhu cầu cơ bản theo tuổi, tuy nhiên, chưa từng có bằng chứng rằng điều này có lợi cho bệnh nhân (Vaisleib và cộng sự, 2004). Thêm vào đó, một đưa trẻ

nhẹ cân có thể được bắt đầu bằng năng lượng dựa trên cân nặng hiện tại và tăng dần theo thời gian. Với trẻ thừa cân nên áp dụng DK để phát triển chiều cao cho phù hợp với cân nặng hơn là giảm cân, mặc dù một số trẻ đạt được cân nặng lý tưởng hơn khi áp dụng. Tương tự, hạn chế dịch đến 90% có thể dựa trên kinh nghiệm lịch sử khi áp dụng chế độ ăn hơn là bằng chứng khoa học. Nhiều trung tâm không còn hạn chế dịch với trẻ áp dụng DK nữa.

Công thức MCT truyền thống bao gồm 60% năng lượng từ MCT. Với mức MCT này, một số trẻ có biểu hiện khó tiêu, có vài báo cáo về đau bụng, tiêu chảy và nôn ói. Do đó, một công thức MCT mới đã được phát triển, trong đó chỉ dùng 30% năng lượng từ MCT, và 30% năng lượng còn lại từ mỡ chuỗi dài. Trên thực hành, bắt đầu lượng MCT để cung cấp từ 40% đến 50% năng lượng là sự trung hòa tốt nhất giữa việc dung nạp qua dạ dày ruột và việc sinh ceton. Sau đó, có thể điều chỉnh tăng hoặc giảm khi cần thiết. Rất nhiều trẻ dung nạp được chế độ ăn mà mức năng lượng do MCT cung cấp là 60% hoặc hơn, và cân lượng này để đạt được mức keton tối ưu, từ đó kiểm soát cơn co giật. Dầu MCT cũng được dùng trong DK truyền thống để kích thích ceton và nhuận tràng. MCT có thể được sử dụng trong chế độ ăn dưới dạng dầu, dầu dừa hoặc nhũ tương (Liquigen, SHS, Liverpool, U.K.). MCT nên được thêm vào tất cả các bữa ăn. Hàm lượng MCT trong mỗi bữa ăn càng thấp, nhưng ăn nhiều bữa hơn trong ngày, làm tăng sự dung nạp.

DK có thể được cung cấp dưới dạng toàn bộ là chất lỏng, chế độ ăn kiêng dựa trên công thức (Kossoff và cộng sự, 2004a; Hosain và cộng sự, 2005). Sự dung nạp và tác dụng phụ của DK ở nhũ nhi tương đương ở trẻ lớn. DK cũng dễ thực hiện ở trẻ em nuôi ăn bằng ống. Đúng như mong đợi, trẻ em được nuôi ăn bằng ống (bao gồm mỡ dạ dày ra da và mỡ hồng tràng ra da) cho thấy tỷ lệ tuân thủ điều trị cao, hơn hẳn so với DK với thức ăn đặc, và hiệu quả cũng cao hơn (Kossoff và cộng sự, 2004a; Hosain và cộng sự, 2005). Với chuyên gia dinh dưỡng, việc tính toán và kê toa DK dựa trên công thức thường đơn giản, ít cần tham vấn cho gia đình và người chăm sóc hơn, và với các sản phẩm DK dạng lỏng sẵn có, việc sinh ceton dễ dàng hơn cũng như việc kê toa ít mắc lỗi hơn.

Để chuẩn bị cho một DK công thức, cần có sẵn ba sản phẩm quan trọng. KetoCal (cho Bắc Mỹ: Nutricia, Rockville, MD, U.S.A và cho châu Âu: SHS) là sữa dựa trên protein, dạng bột để pha với nước. Công thức này cung cấp tỷ lệ 3:1 hoặc 4:1 DK; tuy nhiên, các phân tử protein và chất béo được thêm vào để phù hợp cho từng trẻ. Ross Carbohydrate Free ® Soy Formular Base With Iron (abbott Nutriob, Columbus, OH, U.S.A) cung cấp protein, một số chất béo, các vitamin và khoáng chất cũng có thể được kết hợp với carbohydrate polymer như bột Polycose (Abbott Nutriron) và nhũ tương tương lipid như Microlipid ® (Nesle, Vevey, Thụy Sĩ) để thêm lượng chất béo cần thiết nhằm được tỷ lệ DK mong muốn. Thêm vào đó, cần bổ sung nước vào Ross Carbohydrate Free ® Soy Formular. Cả hai loại kết hợp trên được tăng cường thêm vitamin và khoáng chất; mỗi công thức cũng cần được so sánh với nhu cầu theo tuổi và được bổ sung để đạt được chuẩn cần nhập theo chế độ ăn kiêng (DRI), do Viện Khoa Học Quốc Gia thiết lập. Hơn nữa, có thể được tạo ra công thức từ thức ăn của trẻ nhũ nhi được xay nhuyễn với một lượng lipid bổ sung dạng lỏng, pha loãng chung với nước, và bổ sung thêm những vi chất dinh dưỡng. Công thức này cần thiết khi trẻ bị dị ứng với cả protein từ sữa và protein từ đậu nành.

Trong một vài năm gần đây, hai công thức được phát triển để điều trị động kinh là công thức Atkin cải tiến và LGIT (Pfeifer&Thiele,2005; Kossoff và cộng sự, 2006; Kang và cộng sự,

2007b; Kossoff và cộng sự, 2007b). Không giống như DK truyền thống, cả hai chế độ ăn này đều không yêu cầu bệnh nhân nằm viện khi bắt đầu và không câu nệ về tỷ trọng của thành phần và tỷ lệ thức ăn. Cả hai công thức này đều giảm thời gian tính toán của chuyên gia dinh dưỡng hơn và tăng thời gian tự do của cha mẹ. Tất cả (trừ một người) trong hội đồng đồng thuận (96%) áp dụng các chế độ này cho trẻ.

Công thức Atkin cải tiến tương tự như công thức DK cổ điển về thành phần và tỷ lệ sinh ceton xấp xỉ 1:1 (Kossoff và cộng sự, 2006). Lượng carbohydrate tiêu thụ trong ngày đầu tiên của công thức Atkin cải tiến xấp xỉ 10 gam (so với giai đoạn đầu nghiêm ngặt để giảm cân chặt chẽ của công thức Atkin), dự kiến tăng từ 15 đến 20g/ mỗi ngày sau từ 1 đến 3 tháng (Kossoff và cộng sự, 2007b). Tuy nhiên, không có giới hạn về protein, lượng dịch và năng lượng, làm cho việc thiết kế bữa ăn dễ hơn.

Công thức LGIT được phát triển khi quan sát những trẻ dùng công thức DK cổ điển có lượng đường huyết ổn định và giả thuyết rằng điều này có thể liên quan ít nhất đến một phần trong sự chuyển hóa DK (Pfeifer & Thiele, 2005). Với công thức LGIT, tổng lượng carbohydrate nhập vào mỗi ngày có thể xấp xỉ 40-60 gam, nhưng cần điều hòa từng nhóm carbohydrate, ưu tiên cho nhóm ít làm thay đổi đường huyết (nhóm có chỉ số đường huyết <50).

Vài báo cáo với cỡ mẫu nhỏ, không nhóm chứng cho rằng tất cả các công thức cải tiến đều có hiệu quả tương tự công thức DK cổ điển. Những chế độ ăn này hữu ích với thanh thiếu niên và người lớn, không cần thiết phải áp dụng DK cổ điển. Thật sự, 11 (42%) trong hội đồng đồng thuận đồng ý áp dụng những công thức này khi bắt đầu điều trị cho thanh thiếu niên. Cần có thêm các nghiên cứu ngẫu nhiên với cỡ mẫu lớn để rõ hơn về hiệu quả, sự dung nạp các công thức này, và so sánh với công thức cổ điển, và tiềm năng sử dụng trên người lớn.

Kết luận của hội đồng

Không có bằng chứng gia tăng hiệu quả của MCT so với LCT, do đó chọn công thức DK nào phụ thuộc vào nhu cầu ăn kiêng và thói quen của từng trẻ, mặc dù có thể bị ảnh hưởng bởi kinh nghiệm của những người liên quan. Với nữ nhi, nên dùng thức ăn dạng lỏng, dựa trên DK công thức vì những trẻ này chưa chuyển sang chế độ ăn cứng và dựa trên nhu cầu nuôi dưỡng bằng đường ruột. Có bằng chứng sơ bộ về việc sử dụng công thức Atkin cải tiến ít nghiêm ngặt và công thức LGITs, nhưng chưa xác định được nhóm cha mẹ mục tiêu cho những công thức này. Hai công thức cuối cùng có thể hữu ích cho thanh thiếu niên và người lớn.

Khởi đầu ăn kiêng

Việc áp dụng DK ban đầu có nguồn gốc lịch sử từ việc nhịn đói ngắt quãng để điều trị co giật. Do đó, nhịn đói là một phần để bắt đầu DK trong nhiều trung tâm trên khắp thế giới. Bởi vì người ta lo ngại rằng nhịn đói có thể làm hạ đường huyết, toan hóa, buồn nôn, nôn, mất nước, biếng ăn, hôn mê và có nguy cơ thấp gây co giật, đa số các trung tâm bắt đầu DK khi bệnh nhân nằm viện để theo dõi bệnh nhân sát hơn. Khi bệnh nhân nhập viện, bác sĩ tư vấn kỹ hơn cho người chăm sóc về cách tính toán, cách theo dõi cân nặng, thiết kế bữa ăn và quản lý DK tại nhà.

Phương pháp truyền thống để khởi đầu DK bao gồm một giai đoạn nhịn đói, với việc cung cấp dịch không chứa carbohydrate, và theo dõi đường huyết định kỳ (Freeman và cộng sự, 2006)).

Thời gian nhịn đói dao động từ 12 giờ cho đến khi “khi ceton trong nước tiểu đủ nhiều,” có thể lên đến trên 48 giờ. Trẻ em không nên nhịn đói quá 72 giờ. Sau đó sẽ cung cấp các bữa ăn với năng lượng tăng dần 1/3 cho mỗi bữa, cho đến khi các bữa ăn đầy đủ năng lượng được dung nạp, trong khi vẫn giữ nguyên tỷ lệ DK. Một cách làm khác là bắt đầu với toàn bộ năng lượng, nhưng tỷ lệ DK tăng dần từ 1:1, 2:1, 3:1, đến 4:1 để bệnh nhân quen dần với sự gia tăng nồng độ lipid (Bergqvist và cộng sự, 2005).

Trong đa số các thử nghiệm lâm sàng về hiệu quả của DK, người ta thường áp dụng phác đồ cho nhịn đói vào lúc bắt đầu. Tuy nhiên, hiện tại có những dữ liệu hồi cứu và tiền cứu cho thấy rằng không cần nhịn đói để đạt được hiệu quả sinh ceton, và phác đồ khởi đầu từ từ tăng dần cũng có hiệu quả kiểm soát cơn co giật tương tự sau 3 tháng với tần số cơn và mức độ nặng của tác dụng phụ lúc khởi đầu giảm đáng kể và (Kim và cộng sự, 2004). Thêm vào đó, trong nghiên cứu (Bergqvist và cộng sự, 2005) trẻ không nhịn đói ít bị sụt cân, hạ đường huyết và toan hóa. Tỷ lệ ói không khác biệt giữa hai phác đồ, nhưng nhóm nhịn đói cần được cung cấp dịch để chống mất nước nhiều hơn. Việc tiếp tục phác đồ nhịn đói dựa trên kinh nghiệm riêng của từng trung tâm khi thực hành hơn là nhu cầu cần kiểm soát cơn co giật. Một số bằng chứng trước đây và gần đây cho thấy nhịn đói có thể làm giảm cơn co giật sớm hơn, do đó có hiệu quả khi cần đạt được đáp ứng nhanh (Bergqvist và cộng sự, 2005). Hội đồng đồng thuận có ý kiến khác nhau về việc nhịn đói. Mười lăm người (58%) tin rằng nhịn đói không cần thiết nhưng có hiệu quả, tám (31%) không tin rằng cần phải nhịn đói và ba (11%) khẳng định rằng cần thiết phải nhịn đói.

Lý do chính để bắt đầu điều trị trong bệnh viện là an toàn (kiểm soát được các tác dụng phụ cấp tính) và giáo dục cho người chăm sóc. Hai mươi ba thành viên (88%) cho bệnh nhân nhập viện thường quy khi bắt đầu DK. Dù sao, vẫn có thể bắt đầu DK ngoại trú, dựa trên kết quả của hai nghiên cứu hồi cứu bao gồm 8 và 37 bệnh nhân, có bắt cặp tương ứng, trong đó không có giai đoạn nhịn đói (Freeman & Vining, 1999; Kossoff và cộng sự, 2008b). Mặc dù không có bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng nào liên quan đến việc bỏ sót các bệnh lý chuyển hóa tiềm ẩn, nhưng các nghiên cứu này có cỡ mẫu khá nhỏ để có thể tìm ra được các mối liên quan hiếm gặp này.

Những thuận lợi đối với bệnh nhân ngoại trú bao gồm, DK bắt đầu từ từ nên giảm căng thẳng cho trẻ, người chăm sóc không phải vắng nhà và giảm viện phí. Tuy vậy, để cung cấp DK cho bệnh nhân ngoại trú, tất cả các bệnh nhân đều cần được kiểm tra tổng quát tiền DK với các xét nghiệm chuyên hóa. Đứa bé cần phải ở gần bệnh viện và các nhân viên y tế cần giáo dục cho gia đình trong trường hợp ngoại trú. Mặc dù đã được tiến hành trước đây, đa số các trung tâm vẫn cho bệnh nhân nhập viện thường quy khi bắt đầu DK, 19 (73%) thành viên tin rằng việc bắt đầu DK ngoại trú chỉ nên thực hiện trong một số trường hợp nhất định.

Kết luận của hội đồng

Hiện nay, có bằng chứng cho thấy phác đồ DK truyền thống có thể thành công và dễ dàng thực hiện. Nhịn đói có thể ích lợi khi cần có đáp ứng nhanh, nhưng không cần thiết cho hiệu quả lâu dài, và có thể gây nhiều tác dụng phụ tức thì. Với một số trường hợp nhất định, có thể thực hiện DK với bệnh nhân ngoại trú.

Thuốc và DK

DK thường được chỉ định cho các bệnh nhân kháng trị. Đặc biệt, đây là một thói quen khi áp dụng DK cho các bệnh nhân đa trị liệu. Do đó, với một số trường hợp ngoại lệ bệnh nhân đã ngưng thuốc vì đáp ứng ngoạn mục với DK, có rất ít thông tin về hiệu quả và dung nạp của DK mà không phối hợp đồng thời với thuốc. Ngạc nhiên hơn nữa, dù đã trải qua rất nhiều thập kỷ phối hợp giữa thuốc chống động kinh và DK, chúng ta vẫn không biết rõ về tác dụng dược lực học thuận lợi hay bất lợi, và chỉ có một số thông tin ít ỏi về sự tương tác giữa DK và dược động học của các thuốc chống động kinh.

Hiện nay, không có bằng chứng hỗ trợ về tương tác dược động học giữa các thuốc chống động kinh và DK. Điều đó có nghĩa rằng, không có bằng chứng về sự kết hợp giữa DK và các thuốc chống động kinh làm tăng hay giảm hiệu quả lẫn nhau trong việc làm giảm cơn co giật ở thời điểm này. DK có thể tác dụng hiệp đồng khi phối hợp với các phương pháp điều trị không dùng thuốc khác, như phương pháp kích thích dây thần kinh lang thang (VNS) (Kossoff và cộng sự, 2007a). Kiểm tra định kỳ nồng độ các thuốc chống động kinh trong máu, điều chỉnh theo liều và cân nặng (ví dụ nồng độ trong huyết tương có liên quan đến liều mỗi kg cân nặng cơ thể mỗi ngày), không cần thiết phải thay đổi với DK (Dahlin và cộng sự, 2006).

Có một quan điểm trước đây cho rằng không nên kết hợp acid Valproic với DK. Nguyên nhân do người ta lo ngại về tác dụng phụ đặc ứng của acid Valproic (như gây độc gan) và do thuốc này là một acid béo chuỗi ngắn. Các nhà lâm sàng lo ngại rằng việc này có thể làm gia tăng sự oxy hóa các acid béo, hậu quả của việc sử dụng KD nhiều lipid, có thể làm tăng nguy cơ gây độc gan. Không kể những lo lắng này, dữ kiện lâm sàng hiện nay cho thấy sự an toàn khi kết hợp giữa acid valproic và DK (Lyczkowski và cộng sự, 2005). Tuy không cần cảnh giác quá mức với phản ứng phụ đặc ứng, nhưng phải nhớ rằng thiếu hụt carnitine thứ phát xảy ra riêng với DK hoặc acid Valproic có thể bị nặng hơn (Coppola và cộng sự, 2006b)

DK cũng đã được biết là một nguyên nhân gây toan chuyển hóa thoáng qua mà không triệu chứng lâm sàng. Việc kết hợp thêm DK với một đơn thuốc bao gồm những chất ức chế Carbonic anhydrase (topamax và zonisamide) có thể làm nặng lên tình trạng nhiễm toan chuyển hóa trước đó, nhưng sự giảm nặng nhất bicarbonate trong máu thường xuất hiện sớm sau khi bắt đầu DK. Do đó, nên theo dõi kỹ lưỡng bicarbonate, đặc biệt khi bệnh nhân đang uống các thuốc chống động kinh và nên bổ sung bicarbonate khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng (ói, mệt mỏi). Có rất nhiều lợi ích cho sức khỏe, đặc biệt cho sự tạo xương, khi bổ sung bicarbonate cho một trẻ nhiễm toan. Chúng ta không biết rõ, liệu khi kết hợp những chất ức chế carbonic andydrase và DK có làm tăng nguy cơ tạo sỏi hay không (Kossoff và cộng sự, 2002). Dù sao, cần tầm soát để phát hiện sỏi ở những bệnh nhân dùng chất ức chế carbonic andydrase và có lẽ nên bắt đầu thử nghiệm các citrat đường uống như Polycitra K (Cypress Pharmaceuticals, Madison, MS, U.S.A) (Sampath và cộng sự, 2007). Không có bằng chứng ủng hộ việc siêu âm thận thường quy, hoặc tự động ngưng các thuốc chống động kinh này trước khi bắt đầu DK.

Mục tiêu chính của DK là ngưng thuốc chống động kinh là thường xảy ra sau vài tháng DK thành công. Nhưng, vẫn có bằng chứng cho thấy có thể ngưng thuốc chống động kinh thành công ngay cả trong tháng đầu tiên áp dụng DK (Kossoff và cộng sự, 2004b). Cơn động kinh thường xuất hiện lại khi ngưng phenolbarbital và các thuốc nhóm benzodiazepine, do đó cần thận trọng khi giảm liều.

Cuối cùng, tiêu thụ carbohydrate có thể làm xấu đi sự hình thành ceton ở một số trẻ và có thể gây co giật tái phát (Huttenlocher, 1976). Cần nhớ rằng, trong thành phần của nhiều thuốc, ngay cả các thuốc chống động kinh đều có thể chứa carbohydrate hoặc đường (Lebel và cộng sự, 2001) do đó cần phải có loại thuốc khác thay thế.

Kết luận của hội đồng

Hiện nay, có rất ít bằng chứng tương tác giữa DK và các thuốc chống động kinh. DK có thể kết hợp tốt với VNS. Đòi lại, cũng không có bằng chứng cho thấy DK ảnh hưởng xấu đến hiệu quả hoặc có tác dụng phụ lên bất kỳ thuốc chống động kinh nào. Thuốc có thể được giảm trong vòng vài tháng đầu nếu DK thành công, tuy nhiên cần chú ý đặc biệt khi giảm phenolbarbital và benzodiazepine.

Bổ sung vào chế độ ăn

Chế độ ăn cân bằng thường có đủ vitamin và khoáng chất. Tuy nhiên, trong DK có sự giới hạn lượng trái cây, rau, hạt ngũ cốc, và thức ăn có chứa canci, nên cần phải bổ sung một số chất, đặc biệt là các vitamin nhóm B (bảng 4). Trong các thức ăn của DK chỉ có một lượng ít vitamin D, thêm vào đó có bằng chứng rằng có sự giảm vitamin D ở trẻ động kinh, do đó cần phải bổ sung vitamin D và calci (Bergqvist và cộng sự, 2007). Một số thành viên trong hội đồng khuyến cáo nên bổ sung thêm các chất khác (như kẽm, selen, Magie, Phospho), nhưng hiện tại chưa có đầy đủ bằng chứng để khuyến cáo dùng các chất trên như là việc bổ sung các vitamin chuẩn.

Nên dùng các sản phẩm bổ sung vitamin và khoáng chất nhưng không chứa carbohydrate hoặc chứa rất ít carbohydrate. Một số vitamin và các chất bổ sung khác được đề cập ở đây có thể không có trên thị trường ở vài quốc gia. Ở Mỹ, những sản phẩm phổ biến bao gồm Centrum (Wyeth, Madison, NJ, U.S.A) và Bufo Bunny Sugar free (Bayer, Morristown, NJ, U.S.A). Multibionta (Seven Seas, Marfleet, U.K) là một sản phẩm bổ sung nhiều vitamin dạng lỏng. Một dạng sản phẩm chứa vitamin mới được thiết kế cho DK và các trẻ bị dị ứng là NanoVM (Solace Nutrition, Rockville, MD, U.S.A). Sản phẩm này không chứa Carbohydrate, công thức chứa 100% lượng vi chất cần thiết cho trẻ và có hai dạng trình bày cho trẻ từ 1-3 tuổi và 4-8 tuổi.

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng citrat đường uống (Polycitra K hoặc Bicitra) làm giảm nguy cơ tạo sỏi thận. Trong một nghiên cứu hồi cứu, nguy cơ tạo sỏi thận giảm đi ba lần nếu sử dụng; rất nhiều trẻ bị sỏi thận trong nhóm đã không dùng Polycitra mặc dù thỉnh thoảng kết quả tỷ lệ calcium: creatinin nước tiểu ở mức ngưỡng (Sampath và cộng sự, 2007). Kinh nghiệm về việc sử dụng citrat cho tất cả các trẻ dùng DK có thể hữu ích, tuy nhiên nó chưa được chứng minh bằng nghiên cứu tiền cứu có nhóm chứng rằng có thể là ngăn ngừa sỏi thận. Citrat có thể làm giảm nhiễm toan và làm giảm sự mất khoáng chất ở xương trên lý thuyết; tuy vậy, có bằng chứng cho thấy sự hấp thu acid folic bị giảm đi trong môi trường kiềm, bao gồm việc sử dụng Bicarbonate, do đó có thể gây nguy cơ thiếu máu hồng cầu to (Benn và cộng sự, 1971).

Giảm nhu động hệ tiêu hóa là tác dụng phụ thường gặp của DK; tuy nhiên, chưa có nghiên cứu về việc bổ sung theo kinh nghiệm các vi chất có thể làm giảm các triệu chứng này. Trẻ thường được sử dụng thuốc nhóm ức chế H2 hoặc ức chế bơm proton để điều trị trào ngược dạ dày thực quản, nhưng thường dùng sau khi đã bị trào ngược. Táo bón phổ biến hơn trong DK, cha mẹ nên

biết những phương pháp phòng ngừa bao gồm cho ăn nhiều chất xơ, uống nhiều nước và nếu cần thiết, dùng thuốc nhuận tràng không chứa carbohydrate.

Bổ sung Carnitine là một vấn đề gây nhiều tranh cãi, với sự khác nhau giữa nhiều trung tâm trên toàn thế giới. Giảm carnitine máu thứ phát có thể gây biến chứng toàn thân nghiêm trọng như viêm gan và bệnh cơ tim, mặc dù tỷ lệ khá thấp (Berry-Kravis và cộng sự, 2001). Triệu chứng phổ biến khi giảm carnitine máu là đau nhức toàn thân, mệt mỏi quá mức, và giảm sức cơ, thường gặp ở nhiều bệnh nhân động kinh kháng trị. Nguyên nhân gây giảm carnitine máu thứ phát gồm dùng thuốc chống động kinh lâu ngày như acid valproic, suy dinh dưỡng, và áp dụng KD kéo dài, đặc biệt là ở bệnh nhân trẻ tuổi (Coppola và cộng sự, 2006b). Xét nghiệm carnitine máu là không khả thi ở một số nước. Bổ sung Carnitine tốn kém nếu bảo hiểm không chi trả và thuốc này thường được dùng ba lần một ngày. 70% thành viên hội đồng đồng thuận đồng ý cho bổ sung carnitine ở mức cơ sở, và 81% đồng ý kiểm tra nồng độ carnitine ở lần khám sau. Đa số khuyến cáo rằng carnitine chỉ cần được bổ sung bằng đường uống nếu nồng độ trong máu thấp (65%) hoặc trẻ có triệu chứng (27%).

Kết luận của hội đồng

Có bằng chứng về việc dùng sản phẩm bổ sung chứa đa vitamin và khoáng chất nhưng hàm lượng carbohydrate thấp khi áp dụng KD thường xuyên. Không có bằng chứng về việc sử dụng theo kinh nghiệm của các thuốc kháng acid, thuốc nhuận tràng, hoặc carnitine với KD. Bổ sung citrat đường uống dường như có thể phòng ngừa sỏi thận, nhưng việc dùng theo kinh nghiệm này vẫn chưa được chứng minh rằng có hiệu quả.

Bảng 4. Các chất cần bổ sung cho trẻ áp dụng KD
Mọi trường hợp Đa vitamin và khoáng chất (và các vi chất) Calci và vitamin D
Trong từng trường hợp cụ thể Citrat đường uống (polycitra K) Thuốc nhuận tràng : Miralax, dầu khoáng, glycerin bom hậu môn Bổ sung selen, magie, kẽm, phospho, vitamin D Carnitine (Carnitor) Dầu MCT hoặc dầu dừa (nguồn cung cấp MCT) Muối (bổ sung Natri vào công thức sẵn có nếu áp dụng cho trẻ trên một tuổi)
Mọi sản phẩm bổ sung trên đây đều phải dùng dưới dạng các sản phẩm không chứa carbohydrate, khi có thể.

Chăm sóc trẻ đang điều trị với KD

Trẻ điều trị với DK cần được chuyên gia dinh dưỡng và bác sĩ thần kinh biết sử dụng KD (Bảng 5) theo dõi. Khi ra viện, cần cho cha mẹ số điện thoại và địa chỉ email của đội KD, đặc biệt là các chuyên gia dinh dưỡng. Ban đầu trẻ cần được tái khám ít nhất mỗi 3 tháng sau khi xuất viện, có liên lạc trong thời gian đó, đặc biệt là nếu không duy trì được sự ceton hóa nước tiểu. Một trẻ em dưới 1 tuổi cần được khám lại mỗi 2 đến 4 tuần và cần được theo dõi chặt chẽ hơn với đội ngũ KD. Ngoài ra, cũng cần chú ý đến nhóm gồm trẻ bại não, các trẻ có cân nặng có cân nặng

bằng hoặc thấp hơn percentile thứ năm, và các trẻ em có khó khăn trong việc tiêu hóa KD hoặc bị bệnh ngay sau khi áp dụng DK. Sau một năm, có thể thăm khám trẻ mỗi sáu tháng, hoặc thay thế bằng cách gọi điện thoại.

Hiện nay, đa số (96%) của hội đồng đồng thuận ủng hộ cha mẹ đánh giá thường quy sự ceton hóa nước tiểu vài lần mỗi tuần. Có rất ít thông tin về giá trị của β -hydroxybutyrate (BOH) trong máu, với một nghiên cứu cho thấy rằng BOH trong máu có thể tương quan tốt với khả năng kiểm soát cơn co giật (Gilbert và cộng sự, 2000). Nhiều thành viên trong hội đồng đồng thuận tin rằng việc theo dõi BOH trong máu mỗi khi tái khám trẻ áp dụng KD là cần thiết, chỉ có bốn thành viên (15%) cho cha mẹ sử dụng BOH meters tại nhà. Việc theo dõi tại nhà thay vì theo dõi BOH trong máu tại các khoa lâm sàng là hợp lý vì sự ceton hóa nước tiểu không tương quan với sự kiểm soát các cơn co giật (ví dụ, không có ceton niệu dù bệnh nhân không co giật hoặc có nhiều ceton niệu nhưng bệnh nhân co giật nhiều hơn).

Việc đánh giá tổng quát, bao gồm theo dõi thông số tăng trưởng như cân nặng và chiều cao, làm các xét nghiệm cần thiết được khuyến cáo. Cần chú ý đặc biệt đến albumin trong máu và lượng protein tổng cộng để đảm bảo KD cung cấp đủ protein và calo. Khi nhìn đối, cholesterol và triglyceride thường tăng lên nên phải theo dõi. Quyết định ngưng thuốc chống động kinh phụ thuộc vào đáp ứng của trẻ với chế độ ăn kiêng (xem phần trước). Phần lớn các trung tâm không làm thường quy các xét nghiệm như siêu âm thận, siêu âm động mạch cảnh, siêu âm tim, hoặc đánh giá mật độ khoáng của xương. Chín thành viên (35%) trong hội đồng đồng thuận cho rằng nên kiểm tra EEG thường quy sau vài tháng áp dụng KD.

Khi áp dụng KD, có cần hỗ trợ và quản lý dinh dưỡng liên tục. Lượng calo tiêu thụ và các thông số tăng trưởng cần được kiểm tra ít nhất mỗi 3 tháng trong năm đầu tiên áp dụng KD để chắc chắn bệnh nhân tăng cân phù hợp với tuổi và chiều cao. Trẻ dưới 1 tuổi nên được theo dõi thường xuyên hơn để tránh ảnh hưởng tăng trưởng (Vining và cộng sự, 2002). Nếu một đứa trẻ quá đói hoặc không ăn bữa ăn của họ, cần điều chỉnh lượng calo cho phù hợp. Dù sao, không có bằng chứng cho thấy việc tăng hoặc giảm cân quá mức có ảnh hưởng đến hiệu quả của DK (Hamdy và cộng sự, 2007).

Tỷ lệ ceton hóa trong KD cổ điển và tỷ lệ dầu MCT cho chế độ ăn dùng MCT cũng có thể được điều chỉnh tăng lên trong trường hợp giảm sự ceton hóa và không kiểm soát được cơn động kinh, và giảm xuống trong những trường hợp không dung nạp thức ăn, rối loạn lipid máu nặng, tăng trưởng kém, hoặc ceton hóa quá mức gây hôn mê. Theo một nghiên cứu đánh giá kế hoạch giảm tỷ lệ từ 4:1 xuống 3:1 sau 3 tháng, không thấy các cơn động kinh tăng khi giảm tỷ lệ hoặc các cơn động kinh giảm khi cách tăng tỷ lệ (Seo và cộng sự, 2007). Tỷ lệ cao hơn 4.5: 1 thường không được dùng quá vài tháng, vì làm tăng nguy cơ tác dụng phụ và tuân thủ kém. Giảm tỷ lệ xuống còn 2: 1 hoặc 1: 1 có thể được thực hiện cho những trẻ em quá khó khăn khi áp dụng các tỷ lệ cao, đặc biệt là thanh thiếu niên. Tự do hóa chế độ ăn uống theo cách này là tương tự như thực hiện chỉ số đường huyết thấp hoặc phương pháp Atkins sửa đổi (Pfeifer & Thiele, 2005; Kossoff và cộng sự, 2006).

Cần chú ý bổ sung dịch cho những bệnh nhân có nguy cơ mất nước, chẳng hạn như những người có hoạt động nhiều, sốt, hoặc tiếp xúc với nhiệt độ cao và trẻ sơ sinh. Chế độ ăn ít carbohydrate

có tác dụng lợi tiểu và ngoài ra, không giống như một chế độ ăn uống bình thường, lượng nước ít do việc hạn chế thực phẩm trong KD. Cần phải tư vấn cho gia đình về nhu cầu dịch cơ bản mỗi ngày. Nếu lượng cung cấp không thể đạt được nhu cầu cơ bản, cần theo dõi trọng lượng riêng nước tiểu, nếu trong giới hạn bình thường (<1.015) là một bằng chứng cơ thể có đủ nước.

Khi tái khám, theo hội đồng đồng thuận, trung bình sau khoảng 2 năm (từ 0,5 đến 4 năm), cần đánh giá lại lợi ích và nguy cơ của KD. Cha mẹ cần được quyền quyết định chính trong việc duy trì KD bao lâu cho con em họ nếu không có những trở ngại y tế rõ ràng.

Kết luận của hội đồng

Cần khám liên tục ít nhất mỗi 3 tháng trong năm đầu tiên, sẵn sàng chia sẻ kinh nghiệm rất quan trọng để quản lý thành công của trẻ áp dụng KD. Cần khám thường xuyên hơn cho nữ nhi và các bệnh nhân có nguy cơ suy dinh dưỡng cao. Tất cả trẻ em cần được khám bởi Bác sĩ thận kinh nhi và chuyên gia dinh dưỡng nhiều kinh nghiệm và được đánh giá dinh dưỡng, xét nghiệm, thảo luận về KD và quyết định ngưng thuốc chống co giật.

Bảng 5. Khuyến cáo khi khám định kỳ bệnh nhân DK

Đánh giá dinh dưỡng (với chuyên gia dinh dưỡng)

Đo chiều cao cân nặng, cân nặng lý tưởng theo tâm vóc, tốc độ tăng trưởng, chỉ số BMI
 Xem lại tính hợp lý của việc kê toa chế độ ăn kiêng (lượng calo, protein, và dịch)
 Xem lại việc bổ sung vitamin và khoáng chất dựa trên hướng dẫn tham khảo chế độ ăn
 Đánh giá sự tuân thủ điều trị
 Điều chỉnh việc điều trị nếu cần để cải thiện sự tuân thủ điều trị và tối ưu khả năng kiểm soát cơn.

Đánh giá y tế (bác sĩ thận kinh)

Hiệu quả của chế độ ăn kiêng (KD đúng như mong đợi của cha mẹ?)
 Giảm thuốc chống động kinh (nếu có thể)
 Có nên tiếp tục DK nữa không?

Xét nghiệm

Huyết đồ bao gồm tiểu cầu
 Điện giải đồ bao gồm cả bicarbonate, protein, canxi, magiê, và phosphate máu
 Chức năng gan thận (bao gồm albumin, AST, ALT, BUN, creatinin)
 Lipid máu khi đói
 Acylcarnitine trong máu
 Tổng phân tích nước tiểu nước tiểu
 Canxi niệu và creatinin niệu
 Nồng độ thuốc chống động kinh (nếu có thể)

Tùy trường hợp

β -hydroxybutyrate (BOH) máu
 Kẽm và selen
 Siêu âm thận
 Đo mật độ xương (DEXA scan)
 EEG

Tác dụng phụ của KD

Mặc dù có nhiều thử nghiệm lâm sàng, nhưng các nghiên cứu không có thông báo rõ ràng nào về tác dụng phụ riêng của DK. Dù vậy, các tác dụng phụ của việc ăn kiêng là có và các bác sĩ chuyên khoa thần kinh và chuyên gia dinh dưỡng cần phải quan sát các tác dụng phụ này (Ballaban-Gil và cộng sự, 1998;. Wheless, 2001).

Rối loạn chuyển hóa là tác dụng phụ tương đối nhẹ của KD, gồm tăng acid uric máu (2% -26%), giảm calci máu (2%), hạ magie máu (5%), giảm nồng độ acid amin và toan (2% -5%) (Schwartz và cộng sự, 1989; Chesney và cộng sự, 1999; Kang và cộng sự, 2004). Các triệu chứng tiêu hóa bao gồm buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, đau bụng xảy ra ở 12% -50% trẻ em (Kang và cộng sự, 2004). Sự giảm carnitine đã được ghi nhận, như đã đề cập ở phần trên (Berry-Kravis và cộng sự, 2001). Tăng cholesterol máu cũng đã được thông báo, xuất hiện ở 14% -59% trẻ em áp dụng KD (Chesney và cộng sự, 1999;. Kwiterovich và cộng sự, 2003; Kang và cộng sự, 2004).

Sỏi thận xảy ra ở 3% -7% trẻ em áp dụng KD (Furth và cộng sự, 2000; Kossoff và cộng sự, 2002; Sampath và cộng sự, 2007). Thành phần của sỏi gồm axit uric (50% sỏi), canxi oxalat, canxi phosphat và sỏi hỗn hợp canxi/acid uric. Thông thường, không cần ngưng chế độ ăn DK và ít khi cần tán sỏi. Như đã đề cập ở trên, PolycitraK giúp ngăn ngừa tạo thành sỏi (Sampath và cộng sự, 2007).

Ảnh hưởng của KD lên sự tăng trưởng ở trẻ em không thống nhất qua các nghiên cứu. Một nghiên cứu hồi cứu về đường cong tăng trưởng cho thấy có 86% trẻ em đang ăn chế độ ăn kiêng có chậm tăng trưởng, ảnh hưởng này không phụ thuộc vào tuổi trung bình, thời gian áp dụng chế độ ăn kiêng, hoặc lượng protein và năng lượng trên mỗi đơn vị cân nặng (Williams và cộng sự, 2002). Một nghiên cứu tiền cứu trên 237 trẻ em nhận thấy, trong khi trẻ lớn tăng trưởng "gần như bình thường"; trẻ nhỏ thường tăng trưởng chậm hơn (Vining và cộng sự, 2002). Đường như không có sự khác biệt giữa các chế độ ăn kiêng được áp dụng bất chấp việc bổ sung lượng protein lớn hơn trong chế độ ăn MCT (Neal và cộng sự, trên tạp chí).

Bất thường về tim mạch đã được ghi nhận, dường như không đáng kể, ở trẻ áp dụng KD, bao gồm bệnh cơ tim và QT dài (Best và cộng sự, 2000;. Bergqvist và cộng sự, 2003;. Kang và cộng sự, 2004). Cơ chế của biến chứng này thì chưa được biết rõ; một trường hợp có liên quan với thiếu hụt selen, nhưng những trường hợp khác thì không. Có báo cáo ghi nhận viêm tụy (Stewart và cộng sự, 2001; Kang và cộng sự, 2004).

Các biến chứng xa ở trẻ em áp dụng KD kéo dài trên 2 năm không được xem xét một cách hệ thống; trong y văn, chỉ có một báo cáo quan sát trên một nhóm nhỏ bệnh nhân này (Groesbeck và cộng sự, 2006). Theo báo cáo này, trẻ có nguy cơ cao bị gãy xương cao hơn, sỏi thận, và chậm tăng trưởng, nhưng không thấy rối loạn lipid máu (Groesbeck và cộng sự, 2006). Với trẻ điều trị bằng KD kéo dài, hoặc dùng thuốc chống động kinh, nên kiểm tra định kỳ bằng X quang xem độ hấp thụ xương (DEXA). Đặc biệt, cần xác định những biến chứng xa của chế độ ăn giàu lipid này trên hệ tim mạch.

Hội đồng đồng thuận không thấy có tác dụng phụ nào quá đặc biệt để bắt buộc phải ngưng chế độ DK. Tất cả các thành viên tin rằng cần xem xét nguy cơ và lợi ích của DK đối với từng trẻ.

Kết luận của hội đồng

Như mọi phương pháp điều trị khác, KD cũng có tác dụng phụ. Nhìn chung, hiếm có tác dụng phụ nặng, và đa số trường hợp KD không cần ngưng DK. Tuy nhiên, các bác sĩ cần biết những nguy cơ để tư vấn cho cha mẹ và theo dõi biến chứng trên bệnh nhân.

Ngưng DK

Thời điểm và cách ngưng DK thay đổi tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân. Hầu hết cha mẹ sẽ được tư vấn tiếp tục KD trong ít nhất 3 tháng, ngay cả khi dường như không hiệu quả, (Freeman và cộng sự, 2006). Hội đồng đồng thuận nhất trí rằng thời gian tối thiểu nên áp dụng DK trung bình là 3,5 tháng (độ lệch chuẩn 2.2 tháng) trước khi xem xét ngưng. Các dữ liệu gần đây cho thấy KD nhanh chóng có hiệu quả, 75% trẻ em đáp ứng trong vòng 14 ngày (Kossoff và cộng sự, 2008b) và thời gian ngắn này đủ để đánh giá hiệu quả của DK. Tương tự như thuốc chống động kinh, khi các cơn co giật nhiều hơn sau vài ngày bắt đầu KD, có thể ngưng DK ngay. Nếu một gia đình quyết định áp dụng KD trên 6 tháng mặc dù không có hiệu quả rõ, quyết định cuối cùng là của riêng của họ và cần hỗ trợ họ.

Với trẻ giảm được 50% các cơn co giật, thường ngưng DK sau 2 năm; tuy nhiên, ở các trẻ giảm được hầu hết các cơn động kinh (ví dụ giảm trên 90%) và tác dụng phụ ít, có báo cáo rằng chế độ ăn này sẽ hiệu quả từ 6-12 năm (Groesbeck và cộng sự, 2006). Việc áp dụng DK trong 2 năm dựa trên cơ sở là thời gian sử dụng thuốc chống động kinh, sau thời gian này, nếu bệnh nhân hết cơn co giật, thường ngưng điều trị. Trẻ em bị khiếm khuyết GLUT-1, PDHD, hoặc xơ cứng củ phức tạp có thể cần áp dụng KD lâu hơn các trường hợp khác. Mười chín thành viên (73%) thường xuyên đo EEG trước khi ngưng DK theo kế hoạch. Đối với những bệnh nhân hết cơn khi áp dụng chế độ ăn, 80% trẻ em duy trì được kết quả trên sau khi đã ngưng chế độ ăn (Martinez và cộng sự, 2007). Tuy nhiên, nguy cơ tái phát cao hơn ở những người có điện não đồ dạng động kinh, bất thường cấu trúc não, và xơ cứng củ phức tạp (Martinez và cộng sự, 2007).

Mặc dù trong trường hợp khẩn, có thể ngưng chế độ ăn ngay lập tức, như trong trường hợp nằm hồi sức, nhưng tốt hơn nên giảm dần trong vòng 2-3 tháng bằng cách hạ thấp tỷ lệ ceton từ 4:1 còn 3:1, rồi 2:1, sau đó ketogenic thực phẩm này được tiếp tục, nhưng lượng calo và chất lỏng sẽ tăng tự do. Khi không còn hiện tượng ceton hóa nước tiểu, có thể bắt đầu lại các loại thực phẩm có hàm lượng carbohydrate cao. Khuyến cáo này dựa trên cách thực hành truyền thống, giống như việc giảm liều theo tuần khi ngưng thuốc chống động kinh (Freeman và cộng sự, 2006). Trong khoảng thời gian này, nhóm khuyến nghị bổ sung dinh dưỡng tiếp. Nếu cơn co giật nhiều hơn, có thể tăng DK lại để đạt được hiệu quả kiểm soát cơn như cũ. Đa số (58%) các trường hợp này, có thể tái kiểm soát cơn động kinh với KD hoặc thuốc chống co giật (Martinez và cộng sự, 2007).

Kết luận của hội đồng

Cần xem xét ngừng KD sau 3 tháng nếu không thành công, và sau 2 năm nếu hoàn toàn thành công, nhưng thời gian áp dụng DK cho GLUT1 và PDHD có thể lâu hơn và phải dựa trên đáp ứng của bệnh nhân động kinh kháng trị. Trước khi ngưng chế độ ăn này cho trẻ ổn cơn, cần đo EEG thường quy và khám lâm sàng, tư vấn cho gia đình về nguy cơ tái phát, khoảng 20% bệnh nhân. Nguy cơ tái phát cao hơn ở các trẻ có EEG dạng động kinh, MRI bất thường, xơ cứng củ

phức tạp. Để ngưng DK, cần giảm từ từ trong 2-3 tháng như đã đề cập, nếu không có chỉ định khẩn cấp.

Kết luận

Bản tuyên bố đồng thuận này đại diện cho các nỗ lực quốc tế đầu tiên để xác định sự tương đồng trong việc áp dụng lâm sàng của KD. Đa số các thành viên đã đồng ý trên hầu hết các vấn đề chính bao gồm chọn lựa bệnh nhân để áp dụng KD, tư vấn gia đình trước khi bắt đầu, bổ sung các chất cần thiết và quản lý bệnh nhi áp dụng KD về dinh dưỡng, xét nghiệm, các tác dụng phụ và cuối cùng là ngưng DK. Các phân hội đồng chưa nhất trí bao gồm bắt đầu DK bằng chế độ ăn nào (cổ điển, MCT, Atkins sửa đổi, hoặc LGIT) và làm thế nào để bắt đầu KD (nội trú so với bệnh nhân ngoại trú, nhịn ăn hay thay đổi từ từ). Việc tạo ra sự đồng thuận này cho thấy các trung tâm áp dụng KD khác nhau và các quốc gia khác nhau viết phác đồ cho các hội chứng động kinh cụ thể, với cách quản lý thống nhất và giữa các địa điểm nghiên cứu. Ngoài ra, kết quả này cho thấy vẫn còn những lĩnh vực quan trọng cần nghiên cứu KD thêm, đặc biệt là xác định các phương pháp tối ưu khi thực hiện KD và sử dụng liệu pháp thay thế chế độ ăn.

Lời cảm ơn

Công trình này được trình bày tại hội nghị chuyên đề quốc tế về Thức ăn Liệu pháp cho Bệnh động kinh và rối loạn thần kinh khác vào tháng tư năm 2008 tại Phoenix, Arizona.

Xung đột lợi ích: Chúng tôi xác nhận rằng chúng tôi đã đọc tạp chí về các vấn đề bản đạo đức và khẳng định rằng báo cáo này là phù hợp với những tiêu chí đó. Các bác sĩ Kossoff, Cross, Rho, Veggiotti, và bà Blackford và Pfeifer đã nhận được sự hỗ trợ cho nghiên cứu và/ hoặc tư vấn từ NUTRICIA. Các bác sĩ Cross, Kossoff, và Wheless đã nhận được sự hỗ trợ cho nghiên cứu từ Cyberonics. Bác sĩ Kossoff đã nhận được hỗ trợ tư vấn từ Atkins Nutritionals, Inc. tiến sĩ. Rho và Wheless đã là phát ngôn viên cho Ortho McNeil. Tiến sĩ Wheless đã là phát ngôn viên và tư vấn viên cho Abbott và Eisai.

Tài liệu tham khảo

Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshe S, Shinnar S. (1998) Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 39:744–748.

Barborka CJ. (1930) Epilepsy in adults: results of treatment by ketogenic diet in one hundred cases. *Arch Neurol* 6:904–914.

Bautista RE. (2003) The use of the ketogenic diet in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Seizure* 12:175–177.

Benn A, Swan CHJ, Cooke WT, Blair JA, Matty AJ, Smith ME. (1971) Effect of intraluminal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acid. *British Med J* 1:148–150. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka LM, Brooks-Kayal AR. (1999) Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 14:696–701.

Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. (2003) Selenium deficiency with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 44:618–620.

- Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. (2005) Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 46:1810–1819.
- Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. (2007) Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 48:66–71.
- Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. (2001) Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 42:1445–1451.
- Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. (2000) Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 54:2328–2330.
- Busch V, Gempel K, Hack A, Muller K, Vorgerd M, Lochmuller H, Baumeister FA. (2005) Treatment of glycogenosis type V with ketogenic diet. *Ann Neurol* 58:341.
- RH, Cersosimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. (2005) Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 46:1539–1544.
- Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. (2006) Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord* 8:151–155.
- Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, Franceschetti S, Lanzi G, Tagliabue A, Veggiotti P. (2006) A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res* 69:129–134.
- Chesney D, Brouhard BH, Wyllie E, Powaski K. (1999) Biochemical abnormalities of the ketogenic diet in children. *Clin Pediatr* 38:107–109.
- Coppola G, Klepper J, Ammendola E, Fiorillo M, della Corte R, Capano G, Pascotto A. (2006a) The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 10:148–151.
- Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. (2006b) Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev* 28:358–365.
- Dahlin MG, Beck OM, Amark PE. (2006) Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 35:6–10.
- Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD. (2006) Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev* 28:566–571.
- Farasat S, Kossoff EH, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP, Freeman JM. (2006) The importance of cognition in parental expectations prior to starting the ketogenic diet. *Epilepsy Behav* 8:406–410.
- Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT. (1998) The efficacy of the ketogenic diet—1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 102:1358–1363.

- Freeman JM, Vining EPG. (1999) Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 153:946–949.
- Freeman JM, Kossoff EH, Freeman JB, Kelly MT. (2006) *The ketogenic diet: a treatment for epilepsy in children and others*. 4th ed. Demos, New York.
- Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. (2007) The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 119:535–543. *Epilepsia*, **(*) :1–14, 2008 doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x13
- Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, Freeman JM, Fivush BA. (2000) Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatric Nephrol* 15:125–128.
- Giampietro PF, Schowalter DB, Merchant S, Campbell LR, Swink T, Roa BB. (2006) Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome. *Childs Nerv Syst* 22:320–324.
- Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. (2000) The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol* 15:787–790.
- Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. (2006) Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 48:978–981.
- Haas RH, Rice MA, Trauner DA, Merritt TA. (1986) Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1:225–246.
- Hamdy RF, Turner Z, Pyzik PL, Kossoff EH. (2007) Lack of influence of body mass index on the efficacy of the ketogenic diet. *J Child Neurol* 22:1167–1171.
- Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. (2006) Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: metaanalysis. *J Child Neurol* 21:193–198.
- Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. (2005) Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol* 32:81–83.
- Huttenlocher P. (1976) Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 10:536–540.
- Kang HC, da Chung E, Kim DW, Kim HD. (2004) Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*; 45:1116–1123.
- Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A. (2007a) Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 48:82–88.
- Kang HC, Lee HS, You SJ, Kang DC, Ko TS, Kim HD. (2007b) Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia* 48:182–186.
- Kilaru S, Bergqvist AG. (2007) Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children’s Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 48:1703–1707.

- Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD. (2004) Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 114:1627–1630.
- Klepper J, Leiendecker B, Riemann E, Baumeister FA. (2004) The ketogenic diet in German-speaking countries: update 2003. *Klin Padiatr* 216:277–285.
- Klepper J, Leiendecker B. (2007) GLUT1 deficiency syndrome—2007 update. *Dev Med Child Neurol*. 49:707–716.
- Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D Jr. (2007) Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 22:185–194.
- Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EPG. (2002a) Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 43:1168–1171.
- Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EPG, Freeman JM. (2002b) Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 109:780–783.
- Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM. (2004a) Benefits of an all-liquid ketogenic diet. *Epilepsia* 45:1163.
- Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Rubenstein JE. (2004b) Impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation. *Epilepsy Behav* 5:499–502.
- Kossoff EH, McGrogan JR. (2005) Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* 46:280–289.
- Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. (2005) Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 46:1684–1686.
- Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. (2006) A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* 47:421–424.
- Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, Bergqvist AG, Buchhalter JR, Donner EJ, Nordli DR Jr, Wheless JW. (2007a) Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia* 48:77–81.
- Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. (2007b) A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav* 10:432–436.
- Kossoff EH, Turner Z, Bergey GK. (2007c) Home-guided use of the ketogenic diet in a patient for over twenty years. *Pediatr Neurol* 36:424–425.
- Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EPG. (2008a) A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 49:316–319.
- Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, Morrison PF, Pyzik PL, Turner Z, Nordli DL Jr. (2008b) When do seizures improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 49:329–333.

- Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. (2003) Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 290:912–920.
- Laux LC, Devonshire KA, Kelley KR, Goldstein J, Nordli DR Jr. (2004) Efficacy of the ketogenic diet in myoclonic epilepsy of Doose. *Epilepsia* 45(Suppl 7):251.
- Lebel D, Morin C, Laberge M, Achim N, Carmant L. (2001) The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 28:322–340.
- Liebhaber GM, Riemann E, Baumeister FA. (2003) Ketogenic diet in Rett syndrome. *J Child Neurol* 18:74–75.
- Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, Thiele EA. (2005) Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: effects of valproate combination therapy. *Epilepsia* 46:1533–1538.
- Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. (2003) The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia* 44:847–851.
- Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. (2007) Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 48:187–190.
- Neal EG, Chaffe HM, Schwartz RH, Lawson M, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. (2008) The ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children: a randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 7:500–506.
- Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH. Growth of children on classical and medium chain triglyceride diets. *Pediatrics*, in press.
- Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, Seidel WT, De Vivo DC. (2001) Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 108:129–133.
- Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, Osawa M. (2002) Treatment and long-term prognosis of myoclonic astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 33:122–132.
- Pfeifer HH, Thiele EA. (2005) Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 65:1810–1812.
- Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EPG. (2007) Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 22:375–378.
- Sankar R, Sotero de Menezes M. (1999) Metabolic and endocrine aspects of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 37:191–201.
- Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. (2007) Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios—comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 48:801–805.

Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. (1989) Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 31:145–151.

Sillanpää M, Schmidt D. (2006) Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 129:617–624.

Sirven J, Whedon B, Caplan D, Liporace J, Glosser D, O'Dwyer J, Sperling MR. (1999) The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia* 40:1721–1726.

Stafstrom CE, Rho JM. (2004) *Epilepsy and the ketogenic diet*. Humana Press, Totawa.

Stainman RS, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH. (2007) Decreased relative efficacy of the ketogenic diet for children with surgically approachable epilepsy. *Seizure* 16:615–619.

Stewart WA, Gordon K, Camfield P. (2001) Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol* 16:682.

Swoboda KJ, Specht L, Jones HR, Shapiro F, DiMauro S, Korson M. (1997) Infantile phosphofructokinase deficiency with arthrogyriposis: clinical benefit of a ketogenic diet. *J Pediatr* 131: 932– 934.

Takeoka M, Riviello JJ, Pfeifer H, Thiele EA. (2002) Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 43:1072–1075.

Tein I. (2002). Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. *J Child Neurol* 17(Suppl. 3):S57–S82.

Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML. (2004) Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatr Neurol* 31:198–202.

Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S, Freeman JM. (2002) Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 44:796–802.

Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, Buist NR, Dahl HH, Berry SA, Cederbaum SD, Patel MS, Kerr DS. (1997) Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* 49:1655– 1661.

Wheless JW.(2001)The ketogenic diet: an effective medical therapy with side effects. *J Child Neurol* 16:633–635.

Wilder RM. (1921) The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin* 2:307–308.

Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R. (2002). Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc* 102:405–407.

Wirrell EC, Darwish HZ, Williams-Dyjur C, Blackman M, Lange V. (2002) Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet? *J Child Neurol* 17:179–182.

Phụ lục 1. Hội đồng thực hành của hội đồng kinh nhi

Anne Anderson, Bruce Cohen, Mary Currey, Diane Donley, Leon Dure, Bhuwan Garg, Michael Goldstein, Brian Grabert, David Griesemer, Edward Kovnar, Roger Larson, Agustin Legido, Leslie Anne Morrison, Colette Parker, J. Ben Renfroe, Juergen Schreck, Shlomo Shinnar, Russell Snyder, Carmela Tardo, G. Dean Timmons, và Gregory Yim