

## Ketogenic Diets in Pediatric Practice

**ศิริบุษ ชมโท**

อาหารคีโตเจนิก (ketogenic diets) เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักซึ่งมีการค้นพบมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2464 โดยพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักบางคนหยุดอาการชักได้เมื่ออดอาหาร การมีสารคีโตเจนในเลือดมีผลในการลดการทำงานของสมองคล้ายคลึงกับการดมยาสลบและเมื่อให้อาหารที่มีสัดส่วนของไขมันในปริมาณที่มากพอโดยจำกัดคาร์โบไฮเดรตและโปรตีน ร่างกายซึ่งขาดกลูโคสจะถูกบังคับให้เผาผลาญไขมันเพื่อเป็นพลังงาน และทำให้เกิดสารประกอบคีโตเจนได้โดยไม่ต้องอดอาหารเป็นเวลานานและพบว่ามีผลในการควบคุมอาการชัก กลไกในการออกฤทธิ์ของอาหารคีโตเจนยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีข้อสันนิษฐานหลายทฤษฎี<sup>1</sup> เช่น ผลในการควบคุมโดยตรงของสารประกอบคีโตเจนต่อระบบประสาทส่วนกลาง ผลของภาวะความเป็นกรดที่มีต่อความทน (threshold) ของการชัก การเปลี่ยนแปลงของสมดุลน้ำและเกลือแร่ที่มีผลต่อการชัก การเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในร่างกายและการเปลี่ยนแปลงระดับกรดอะมิโนบางตัวที่อาจมีผลป้องกันการชัก มีหลักฐานจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าน่าจะเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ gamma-Aminobutyric acid (GABA) ในสมองโดยมีส่วนเกี่ยวข้องกับ tricarboxylic acid (TCA) cycle โดยมีการวัดระดับของ metabolites ในสมองของหนูที่ได้รับอาหารคีโตเจนพบว่า  $\beta$ -hydroxybutyrate มีปริมาณเพิ่มขึ้นและถูกนำผ่านแนวกันระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) และเปลี่ยนแปลงเป็น acetoacetate ซึ่งเปลี่ยนแปลงต่อจนในที่สุดได้เป็น succinate ในขณะที่ succinyl-coenzyme A (succinyl-CoA) มีปริมาณลดลงทำให้  $\beta$ -ketoglutaric dehydrogenase activity เพิ่มขึ้น และมี  $\alpha$ -ketoglutarate เกินและเกิด GABA shunt ทำให้มีปริมาณ GABA เพิ่มขึ้นในสมอง และจากกระบวนการนี้น่าจะมีส่วนในการทำให้ควบคุมการชักได้

ในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมาพบว่ามีสถาบันหลายแห่งเริ่มกลับมาให้ความสนใจการใช้อาหารคีโตนในการควบคุมโรคลมชักที่ต่อการรักษา และมีรายงานจำนวนมากที่แสดงถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีนี้ทั้งในเด็กและทารก Freeman และคณะ<sup>2</sup> ได้ทำการวิจัยแบบศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ถึงประสิทธิภาพของอาหารคีโตนในเด็กที่มีโรคลมชักรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อยากันชัก พบว่าผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสามมีการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 90 หลังจากการรักษา 1 ปี การศึกษาของ Neal และคณะ<sup>3</sup> ในปี พ.ศ. 2552 บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของอาหารคีโตนที่เด่นชัดที่สุด โดยใช้การทดลองแบบสุ่มและมีการควบคุม ในเด็กที่มีโรคลมชักรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อยากันชัก 145 คน พบว่ามีการชักลดลงถึงร้อยละ 62 หลังการรักษา 3 เดือน โดยไม่มีความแตกต่างของประสิทธิภาพ ระหว่างอาหารคีโตนแบบคลาสสิกและอาหารคีโตนแบบที่ใช้กรดไขมันสายโมเลกุลปานกลาง (medium chain triglyceride, MCT) แต่กลุ่มที่ได้รับอาหารคีโตนแบบที่ใช้ MCT จะสามารถปฏิบัติตามคำแนะนำ (compliance) ในระยะยาวดีกว่า การศึกษาในประเทศไทยโดยอาจารย์พงษ์เกียรติและคณะ<sup>4</sup> และการศึกษาที่คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยโดยอาจารย์ฤชชัยและคณะ<sup>5</sup> พบว่า อาหารคีโตนมีประสิทธิภาพดีในการควบคุมอาการชักเช่นเดียวกับการศึกษาในต่างประเทศ

## ข้อบ่งชี้ในการใช้อาหารคีโตน<sup>6,7</sup>

1. ใช้เป็นการรักษาเสริม (add-on therapy) สำหรับโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory epilepsy) ทุกชนิดที่ไม่เหมาะสมจะรักษาโดยการผ่าตัด

2. ภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมแต่กำเนิด (inborn error of metabolism) ที่ต้องใช้อาหารคีโตนเป็นการรักษาจำเพาะ ได้แก่

- Glucose transporter 1 (GLUT 1) deficiency ซึ่งเป็นภาวะผิดปกติของการขนส่งกลูโคสเข้าสมองจากการขาด GLUT 1 protein ทำให้กลูโคสในเลือดไม่สามารถผ่าน blood-brain barrier เข้าไปในสมองได้ ทำให้เกิดการชัก พัฒนาการช้า และการเคลื่อนไหวผิดปกติ ซึ่งสามารถวินิจฉัยได้จากภาวะน้ำตาลในน้ำไขสันหลังต่ำ (hypoglycorrhachia) อยู่เสมอโดยที่ไม่มีสาเหตุอื่น เช่น การติดเชื้อมอง หรือภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage) และระดับน้ำตาลในเลือดยังคงปกติ

- Pyruvate dehydrogenase deficiency (PDHD) ซึ่งเป็นภาวะผิดปกติของเมแทบอลิซึมในไมโทคอนเดรีย ทำให้มีภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกคั่งในเลือด (lactic acidosis) เนื่องจาก pyruvate ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น acetyl CoA ได้

ในผู้ป่วยทั้งสองภาวะข้างต้นนั้น ควรใช้อาหารคีโตนเป็นการรักษาหลักเพื่อเป็นแหล่งเชื้อเพลิงสำหรับปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) โดยลัดข้ามความผิดปกติของเอนไซม์ในปฏิกิริยาออกซิเดชันของกลูโคสและทำให้สารคีโตนเข้าสู่ TCA cycle ได้

3. กลุ่มอาการโรคลมชัก (epilepsy syndrome) และภาวะที่ตอบสนองดีเป็นพิเศษ กล่าวคือ มีการตอบสนองมากกว่า ร้อยละ 70 ได้แก่<sup>7</sup>

- Angelman syndrome
- Complex 1 mitochondrial disorders
- Dravet syndrome
- Epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome)
- Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)
- Infantile spasms
- Ohtahara syndrome
- Super-refractory status epilepticus
- Tuberous sclerosis complex

4. นอกจากนี้ ยังมีรายงานของกลุ่มอาการโรคลมชักหรือภาวะที่ตอบสนองต่อการรักษา ประมาณร้อยละ 50 เช่น<sup>7</sup>

- Adenylosuccinate lyase deficiency
- CDKL5 encephalopathy
- Childhood absence epilepsy
- Cortical malformations
- Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
- Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep
- Glycogenosis type V
- Juvenile myoclonic epilepsy
- Lafora body disease
- Landau-Kleffner syndrome
- Lennox-Gastaut syndrome
- Phosphofructokinase deficiency
- Rett syndrome
- Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

## ข้อห้ามใช้ (contraindication) ของอาหารคีโตน

1. Fatty acid oxidation defect ทุกชนิดเช่น medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency, short chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (SCAD) deficiency, long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (LCAD) deficiency เนื่องจากภาวะนี้ไม่สามารถนำไขมันไปใช้ได้จึงอาจเกิดอันตรายรุนแรงถ้าร่างกายถูกจำกัดกลูโคส
2. Carnitine deficiency (primary) ได้แก่ carnitine palmitoyltransferase deficiency, carnitine translocase deficiency, pyruvate carboxylase deficiency, porphyria
3. นอกจากนี้ควรพิจารณาการรักษาวิธีอื่นก่อน ในกรณีที่
  - ผู้ป่วยมีปัญหาทางโภชนาการหรือระบบทางเดินอาหารที่เสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการ
  - ครอบครัวยากจนหรือขาดความพร้อม
  - ผู้ป่วยที่มีจุดกำเนิดการชักชัดเจนและเหมาะที่จะทำการผ่าตัดรักษามากกว่า
  - มีการใช้ propofol ร่วมด้วย (เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงของภาวะ propofol infusion syndrome)

## ประโยชน์ของอาหารคีโตนที่นอกเหนือจากการคุมการชัก

นอกเหนือจากผลในการลดความถี่ของการชัก อาหารคีโตนยังมีข้อดีบางประการที่อาจทำให้ผู้ปกครองตัดสินใจเลือกใช้มากกว่าการรักษาแบบเดิม ส่วนใหญ่ได้แก่ การที่ไม่ทำให้เด็กง่วงหลับตลอดเวลา และมีระดับความรู้สึกตัวมากขึ้นเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยากันชัก ดังเช่นการศึกษาของ Siedel และคณะ<sup>8</sup> พบว่าผู้ปกครองสังเกตว่าเด็กที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารคีโตนมีระดับของความตั้งใจ ความเข้าใจ ความอดทน และระดับของการทำกิจกรรมในแต่ละวันดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 และทำให้ผู้ปกครองบางรายยังคงเลือกที่จะรักษาด้วยวิธีนี้ต่อไป ถึงแม้ว่าความถี่ในการชักจะไม่ลดลง การศึกษาไปข้างหน้าของ Pulsifer และคณะ<sup>9</sup> จากมหาวิทยาลัย Johns Hopkins พบว่าระดับของพัฒนาการ ความตั้งใจและความสามารถในการเข้าสังคมของเด็กที่ได้รับอาหารคีโตนดีขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งผลเหล่านี้อาจเนื่องมาจากการคุมชักที่ดีขึ้น การใช้ยากันชักที่ลดลง หรือผลจากอาหารเองซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาซึ่งระบุได้แน่ชัด

## ผลข้างเคียงจากอาหารคีโตน

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เป็นระบบมากนักเกี่ยวกับผลข้างเคียงของอาหารคีโตน แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผลข้างเคียงที่พบได้แก่

**1. นิ่วในไต (kidney stones)** พบได้ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยอาหารคีโตน<sup>10</sup> พบว่ามีทั้งนิ่วที่เกิดจากกรดยูริก (ร้อยละ 50) และแคลเซียม โดยมีปัจจัยเสี่ยง คือ อายุที่น้อยเมื่อเริ่มต้นการรักษา การมีแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (hypercalciuria) การที่ปัสสาวะเป็นกรด การขับสารซิเตรททางปัสสาวะน้อย การรับประทานน้ำน้อย และโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ได้รับยาในกลุ่ม carbonic anhydrase inhibitors เช่น acetazolamide, topiramate, zonisamide<sup>11</sup> จึงควรต้องมีการตรวจกรองหาเลือดในปัสสาวะทุกสัปดาห์และอาจทำการตรวจเพิ่มเติมด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในรายที่มีความผิดปกติ เด็กเหล่านี้บางรายจะได้รับการรักษาด้วยการสลายนิ่วหรือการผ่าตัด แต่ส่วนใหญ่สามารถรักษาได้ด้วยการเพิ่มปริมาณน้ำที่รับประทาน และทำให้ปัสสาวะเป็นด่างด้วยซิเตรท และยังคงรักษาด้วยอาหารคีโตนต่อไป<sup>12</sup>

**2. ภาวะไขมันสูงในเลือด (hyperlipidemia)** พบได้ประมาณร้อยละ 14-59<sup>13</sup> และสามารถทำให้กลับเป็นปกติได้โดยการปรับสัดส่วนของไขมันในสูตรอาหาร และไม่ต้องหยุดการรักษาด้วยอาหารคีโตนในรายที่ได้ผลในการควบคุมอาการชัก แต่อย่างไรก็ตามผลระยะยาวของการรักษาด้วยวิธีนี้ที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ยังต้องการการศึกษาต่อไป

**3. ภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหาร** เช่น อาเจียน ปวดท้อง ท้องผูก ท้องเสีย พบได้ประมาณร้อยละ 12-50 ซึ่งมักเป็นในระยะเริ่มแรกของการรักษาด้วยอาหารคีโตน อาจเป็นได้จากสัดส่วนของไขมันในอาหารที่สูงหรือในบางรายมีภาวะกระเพาะอาหารอักเสบร่วมด้วย<sup>12</sup> มีรายงานการเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในเด็กเล็ก 7 รายจาก 23 รายซึ่งได้รับอาหารคีโตนเพื่อรักษาโรคลมชักประเภทชักผวา (infantile spasm)<sup>14</sup>

มีรายงานผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 9 ปีเสียชีวิตจากภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันชนิดมีเลือดออก (acute hemorrhagic pancreatitis)<sup>15</sup> ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาอาการชักที่เกิดจาก GLUT1 deficiency ด้วยอาหารคีโตนเป็นระยะเวลานานตั้งแต่อายุขวบปีแรก และพบว่าภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ

นอกจากนี้การใช้สารคีโตนในเด็กทารกที่อายุน้อยมากมีข้อควรระวัง เนื่องจากเด็กเหล่านี้ยังมีการทำงานของเอนไซม์ไลเปส (lipase) จากตับอ่อนที่ยังไม่สมบูรณ์ อาจทำให้มีปัญหาการดูดซึมของไขมันที่ผิดปกติและเลี้ยงไม่โต (failure to thrive) ได้

**4. ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ** Best และคณะ<sup>16</sup> ได้ทำการตรวจค้นเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารคีโตนจำนวน 20 ราย พบว่า 3 รายมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบช่วง QT ยาวกว่าปกติ (prolonged QTc) ซึ่งสัมพันธ์กับการมีระดับไบคาร์บอเนตต่ำในเลือด และ  $\beta$ -hydroxybutyrate ที่สูง โดยในจำนวนนี้มี 1 รายที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโป่งพอง (dilated cardiomyopathy) อย่างรุนแรงร่วมกับ prolonged QTc ซึ่งสามารถกลับเป็นปกติได้หลังหยุดการรักษาด้วยอาหารคีโตน

**5. ปัญหาการเจริญเติบโต** มีหลักฐานซึ่งขัดแย้งกันถึงผลของอาหารคีโตนกับการเจริญเติบโต การศึกษาย้อนหลังของ Williams และคณะ<sup>17</sup> พบว่าร้อยละ 86 ของเด็กซึ่งได้รับการรักษาด้วยอาหารคีโตนมีการเจริญเติบโตช้าลงโดยไม่ขึ้นกับอายุ ระยะเวลาที่ได้รับอาหารชนิดนี้ หรือพลังงานและโปรตีนที่ได้รับต่อน้ำหนักตัว แต่การศึกษาไปข้างหน้าของ Vining และคณะ<sup>18</sup> ในเด็ก 237 คนพบว่า ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของน้ำหนักตัวลดลงในช่วง 3 เดือนแรกและค่อย ๆ กลับมาเป็นปกติ ในขณะที่ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของส่วนสูงอาจลดลงบ้าง แต่ทั้งหมดยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติยกเว้นในเด็กเล็กซึ่งอาจมีการเจริญเติบโตช้าลงอย่างชัดเจน นอกจากนี้การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างอาหารคีโตนแบบคลาสสิก และอาหารคีโตนแบบที่ใช้ MCT พบว่าผลต่อการเจริญเติบโตไม่แตกต่างกัน แม้ว่าเด็กที่ได้รับอาหารคีโตนแบบที่ใช้ MCT จะได้รับโปรตีนมากกว่า<sup>19</sup> การศึกษาในเด็กไทยที่คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยพบว่า เด็กที่ได้รับอาหารคีโตนสามารถเจริญเติบโตได้ใกล้เคียงกับเด็กปกติ แต่ต้องการการติดตามการเจริญเติบโตและปรับปริมาณพลังงานและโปรตีนที่ได้รับอย่างใกล้ชิด<sup>20</sup>

**6. การเสียความแข็งแรงของกระดูก (bone demineralization)** อาจต้องเฝ้าระวังเนื่องจากผู้ป่วยเด็กเหล่านี้มีภาวะเลือดเป็นกรดอยู่ตลอดเวลา

**7. ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจพบได้** เช่น ภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรง และคลื่นไส้อาเจียน หรือระดับความรู้สึกตัวลดลง ภาวะขาดน้ำ ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด ซึ่งมักพบในช่วงแรกของการรักษาและสามารถป้องกันได้ด้วยการเฝ้าระวังเป็นอย่างดีในการเริ่มต้นการรักษาด้วยวิธีนี้

## หลักการและวิธีการรักษา

หลักการและจุดมุ่งหมายในการจัดอาหารคีโตน คือการทำให้เกิดภาวะคีโตซิส (ketosis) และรักษาภาวะนี้ไว้ตลอดเวลาเพื่อผลในการควบคุมการชัก โดยวิธีการ คือ การค่อย ๆ เปลี่ยนสัดส่วนของอาหารปกติซึ่งมีสัดส่วนของไขมันต่ออาหารที่ไม่ใช่ไขมันประมาณ 1:3 ให้กลายเป็น ketogenic diet ซึ่งมีสัดส่วนของสารก่อคีโตน [ketogenic (K)] ได้แก่ กลุ่มไขมันต่อสารต้านการก่อคีโตน [antiketogenic (AK)] ซึ่งรวมกลุ่มคาร์โบไฮเดรตและโปรตีน (K:AK) ประมาณ 3:1 ถึง 4:1 ในระยะเวลาประมาณ 4-5 วันเพื่อให้ร่างกายเกิดการปรับตัวต่อภาวะ ketosis โดยจัดให้มีปริมาณพลังงานและโปรตีนเพียงพอกับความต้องการของร่างกาย ซึ่งจะพบว่าในทารกและเด็กเล็กจะต้องการสัดส่วนของไขมันที่ต่ำกว่าเด็กโตในการทำให้เกิดภาวะ ketosis และต้องการสัดส่วนของโปรตีนมากกว่าเพื่อใช้ในการเจริญเติบโต

**รูปแบบของอาหารคีโตนที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันมี 2 รูปแบบใหญ่ ๆ<sup>1</sup> ได้แก่**

**1. Classic ketogenic diet** ไขมันทั้งหมดที่ให้เป็นไตรกลีเซอไรด์สายยาว (long chain triglyceride) ที่ได้จากอาหารตามธรรมชาติ รูปแบบนี้มีสัดส่วนเป็นกรัมของไขมันต่ออาหารที่ไม่ใช่ไขมันอยู่ระหว่าง 3:1 ถึง 4:1 ดังนั้นจะประกอบด้วยไขมันสูงถึงประมาณร้อยละ 90 ของพลังงานทั้งหมด

**2. MCT ketogenic diet** ประกอบด้วยไตรกลีเซอไรด์สายกลางประมาณร้อยละ 60 ของพลังงานที่ได้รับทั้งหมด มีข้อดีคือ MCT สามารถทำให้เกิดภาวะ ketosis ได้ดีกว่าไขมันชนิดอื่น ๆ ทำให้สามารถให้สัดส่วนของคาร์โบไฮเดรตและโปรตีนได้มากกว่า classic ketogenic diet แต่อาจมีผลระยะยาวเคียงต่อทางเดินอาหารมากกว่า และอาจทำให้มีปัญหาปวดท้อง ท้องเสีย หรืออาเจียนได้ จึงนำมาสู่การใช้ MCT ketogenic diet แบบดัดแปลง (modified MCT diet) ซึ่งประกอบด้วย MCT ประมาณร้อยละ 30 ของพลังงานที่ได้รับทั้งหมดและแทนที่ไขมันที่เหลือด้วย LCT ดังนั้นในการจัดอาหารอาจเริ่มต้นด้วย MCT ประมาณร้อยละ 40-50 และปรับเพิ่มในช่วงการติดตามการรักษาเพื่อให้ได้ภาวะ ketosis ที่ดีที่สุดโดยเกิดการระคายเคืองต่อทางเดินอาหารน้อยที่สุด

จากการศึกษาเปรียบเทียบโดย Neal และคณะ<sup>3</sup> พบว่าทั้ง 2 รูปแบบของอาหารคีโตนนี้ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของประสิทธิภาพการรักษาและการยอมรับของผู้ป่วย ดังนั้นอาจสามารถเลือกใช้ได้ตามความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

## การประเมินและการให้คำปรึกษาก่อนการให้การรักษาด้วยอาหารคีโตน

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินว่ามีโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกที่อาจเป็นข้อห้ามในการรักษาด้วยอาหารคีโตน และหาสภาวะที่อาจทำให้การจัดอาหารคีโตนมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงสูงขึ้น เช่น การมีนิ่วในไต ไขมันในเลือดสูง โรคตับ ภาวะเลี้ยงไม่โต โรคกรดไหลย้อน ความผิดปกติของการกิน ท้องผูก การมีภาวะเลือดเป็นกรด และโรคกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อม (cardiomyopathy) เป็นต้น รวมถึงทบทวนสัดส่วนคาร์โบไฮเดรตในยาต่าง ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ และเปลี่ยนเป็นยาซึ่งมีปริมาณคาร์โบไฮเดรตต่ำที่สุดที่เป็นไปได้ ในการประเมินก่อนเริ่มการรักษานี้ควรมีการให้คำแนะนำปรึกษาแก่ผู้ปกครองเกี่ยวกับความคาดหวังในแง่ของการลดการชักหรือประโยชน์ด้านพฤติกรรม และประเมินว่าครอบครัวสามารถจัดการกับลักษณะอาหารซึ่งเข้มงวดได้หรือไม่

ที่ขาดไม่ได้ คือ ควรต้องมีการประเมินภาวะทางโภชนาการทั้งน้ำหนักและส่วนสูง การชั่งประวัติอาหารย้อนหลัง ลักษณะอาหารที่ชอบหรือที่ต้องหลีกเลี่ยง การได้รับอาหารทางสายและประวัติการแพ้อาหาร เพื่อประโยชน์ในการตัดสินใจเลือกรูปแบบของอาหารคีโตนที่เหมาะสม

## วิธีการเริ่มการรักษาด้วยอาหารคีโตน

มีรายละเอียดปลีกย่อยที่แตกต่างกันไปตามแต่ละสถาบัน แต่ส่วนใหญ่แนะนำให้เริ่มต้นการรักษาในโรงพยาบาล โดยระยะเวลาของการนอนโรงพยาบาลโดยเฉลี่ยประมาณ 4-5 วันเพื่อให้มีเวลาเพียงพอที่จะสามารถเฝ้าระวังผู้ป่วยขณะที่มีการปรับตัวต่อการเกิดภาวะ ketosis และผลแทรกซ้อนต่าง ๆ ขณะเริ่มการรักษา และเพื่อให้ผู้ดูแลเด็กสามารถเข้าใจการจัดเตรียมอาหารและดูแลให้เด็กรับประทานตามเมนูอย่างเคร่งครัด รวมถึงสามารถเฝ้าติดตามการคงไว้ซึ่งภาวะ ketosis ได้ด้วยตนเอง

ก่อนเริ่มต้นการให้อาหารคีโตน ผู้ป่วยมักทำการอดอาหาร (fasting) เป็นเวลาอย่างน้อย 12-48 ชั่วโมงเพื่อให้เกิดการปรับตัวทางเมแทบอลิกต่อภาวะ ketosis ทั้งนี้การอดอาหารมักพิจารณาทำในกรณีที่ต้องการให้เกิดภาวะ ketosis อย่างรวดเร็ว แต่ไม่จำเป็นต้องทำในทุกราย โดยเฉพาะในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี โดยมักจะเริ่มทำการอดอาหารในเย็นวันที่นัดผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาล ระหว่างนี้ให้ดื่มได้แต่น้ำและเครื่องดื่มที่ไม่มีน้ำตาล หรืออาจให้รับประทานเจลลาตินที่ไม่มีน้ำตาลได้บ้าง และต้องมีการเฝ้าระวังภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำโดยการเจาะเลือดปลายนิ้ว ทุก 6 ชั่วโมงหรือเมื่อมีอาการ ในกรณีที่พบว่าผู้ป่วยมีอาการของภาวะน้ำตาลต่ำ หรือระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 30 มก./ดล. ให้ดื่มน้ำหวานหรือน้ำผลไม้ประมาณ 30 มล. และเจาะเลือดซ้ำ และควรทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อเป็นพื้นฐานก่อนเริ่มการรักษาโดยตรวจนับจำนวนเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต กลีโธแร่ แคลเซียม ฟอสฟอรัส วิตามินดี และระดับไขมันในเลือดขณะอดอาหาร

หลังจากผู้ป่วยเริ่มมีการปรับตัวทางเมแทบอลิกโดยพิจารณาจากการมีสารคีโตนออกมาในปัสสาวะ ให้เริ่มต้นอาหารคีโตนอย่างค่อยเป็นค่อยไป (วิธีคำนวณสัดส่วนของอาหารดังแสดงตัวอย่างในตารางที่ 1 และ 2) โดยทั่วไปอาจเริ่มด้วยการจำกัดพลังงานประมาณร้อยละ 80-90 ของพลังงานที่เด็กควรได้รับตามอายุและเพศ และมักจำกัดปริมาณสารน้ำที่ได้รับประมาณร้อยละ 90 ของปกติ อย่างไรก็ตามเนื่องจากไม่มีหลักฐานว่าการจำกัดพลังงานและสารน้ำมีประโยชน์ที่ชัดเจนในการทำให้เกิดคีโตนในเลือด ปัจจุบันในหลายสถาบันจึงไม่ได้จำกัดพลังงานและสารน้ำ ทั้งนี้ต้องติดตามการเจริญเติบโตอย่างใกล้ชิด และในเด็กที่น้ำหนักตัวน้อยควรเริ่มด้วยพลังงานที่เหมาะสมกับน้ำหนักปัจจุบัน และค่อย ๆ ปรับเพิ่มอย่างช้า ๆ

**ตารางที่ 1** ตัวอย่างการคำนวณสัดส่วนของคาร์โบไฮเดรต โปรตีนและไขมันใน classic ketogenic diet

ขั้นตอนที่ 1	ไขมัน 1 กรัม = 9 แคลลอรี่ และโปรตีนหรือคาร์โบไฮเดรต 1 กรัม = 4 แคลลอรี่ หนึ่งหน่วยของสัดส่วน 3:1* = $27(3 \times 9) + 4(1 \times 4)$ หรือ 31 แคลลอรี่ต่อหน่วย
ขั้นตอนที่ 2	ความต้องการพลังงาน (แคลลอรี่ต่อวัน)/31 = จำนวนหน่วยต่อวัน
ขั้นตอนที่ 3	จำนวนหน่วยต่อวัน $\times$ 27 แคลลอรี่ของไขมันต่อหนึ่งหน่วย = แคลลอรี่ที่ต้องการจากไขมันต่อวัน
ขั้นตอนที่ 4	แคลลอรี่ที่ต้องการจากไขมันต่อวัน/9 แคลลอรี่ต่อกรัม = ปริมาณไขมันที่ต้องการ (กรัมต่อวัน)
ขั้นตอนที่ 5	น้ำหนักผู้ป่วยเป็นกิโลกรัม (ideal body weight) $\times$ 1-2** = ความต้องการโปรตีน (กรัมต่อวัน)
ขั้นตอนที่ 6	ความต้องการโปรตีน (กรัมต่อวัน) $\times$ 4 = แคลลอรี่ที่ต้องการจากโปรตีนต่อวัน
ขั้นตอนที่ 7	ความต้องการพลังงาน (แคลลอรี่ต่อวัน) - (แคลลอรี่จากไขมันต่อวัน+แคลลอรี่จากโปรตีนต่อวัน) = แคลลอรี่ที่ต้องการจากคาร์โบไฮเดรตต่อวัน
ขั้นตอนที่ 8	แคลลอรี่จากคาร์โบไฮเดรตต่อวัน/4 = ปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่ต้องการ (กรัมต่อวัน)

\* ในกรณีที่ต้องการ ketogenic ratio (K:AK) 3:1

\*\*คิดจาก dietary reference intake ตามอายุและเพศ และตามภาวะโภชนาการของผู้ป่วย



ตารางที่ 2 ตัวอย่างการคำนวณสัดส่วนของคาร์โบไฮเดรต โปรตีนและไขมันใน MCT ketogenic diet

ขั้นตอนที่ 1	ความต้องการพลังงาน (แคลลอรี่ต่อวัน) $\times 0.5^*$ = แคลลอรี่ที่ต้องการจาก MCT
ขั้นตอนที่ 2	แคลลอรี่ที่ต้องการจาก MCT/8.3 = ปริมาณ MCT ที่ต้องการ (กรัมต่อวัน)
ขั้นตอนที่ 3	น้ำหนักผู้ป่วยเป็นกิโลกรัม (ideal body weight) $\times 1-2^{**}$ = ความต้องการโปรตีน (กรัมต่อวัน)
ขั้นตอนที่ 4	ความต้องการโปรตีน (กรัมต่อวัน) $\times 4$ = แคลลอรี่ที่ต้องการจากโปรตีนต่อวัน
ขั้นตอนที่ 5	ความต้องการพลังงาน (แคลลอรี่ต่อวัน) $\times 0.1^*$ = แคลลอรี่ที่ต้องการจากคาร์โบไฮเดรต
ขั้นตอนที่ 6	ความต้องการพลังงาน (แคลลอรี่ต่อวัน) - (แคลลอรี่จาก MCT ต่อวัน + แคลลอรี่จากโปรตีนต่อวัน + แคลลอรี่จากคาร์โบไฮเดรต) = แคลลอรี่ที่ต้องการจากไขมันชนิด LCT ต่อวัน
ขั้นตอนที่ 7	แคลลอรี่จากคาร์โบไฮเดรตต่อวัน/4 = ปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่ต้องการ (กรัมต่อวัน)
ขั้นตอนที่ 8	แคลลอรี่จาก LCT ต่อวัน/9 = ปริมาณ LCT ที่ต้องการ (กรัมต่อวัน)

\* ในกรณีต้องการ MCT ร้อยละ 50 ของพลังงานทั้งหมดและคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 10 ของพลังงานทั้งหมด

\*\*คิดจาก dietary reference intake ตามอายุและเพศ และตามภาวะโภชนาการของผู้ป่วย

LCT, long chain triglyceride; MCT, medium chain triglyceride

การเพิ่มภาวะ ketosis มี 2 วิธีคือ 1) ค่อย ๆ เพิ่มสัดส่วนของ K:AK จากประมาณ 1:1 จนถึง 3:1 หรือ 4:1 ในเวลาประมาณ 3-4 วัน หรือ 2) เริ่มอาหารคีโตนที่คำนวณสัดส่วนของ K:AK ที่ต้องการ (3:1 หรือ 4:1) ในปริมาณประมาณ 1 ใน 3 หรือ 1 ใน 4 ของที่คำนวณได้ และค่อย ๆ เพิ่มจนได้ปริมาณที่ต้องการในเวลา 3-4 วัน เพื่อให้ผู้ป่วยค่อย ๆ ค้นเคยกับลักษณะของอาหาร และเพื่อหลีกเลี่ยงอาการอันไม่พึงประสงค์จากการที่มีภาวะ ketosis เร็วและมากเกินไป ซึ่งเด็กจะแสดงอาการโดยคลื่นไส้ อาเจียน ซึม อ่อนเพลีย ไม่ยอมรับประทานอาหาร หรือหายใจหอบลึก โดยถ้าระหว่างการรักษาเด็กมีอาการดังกล่าวร่วมกับตรวจพบสารคีโตนในปัสสาวะในปริมาณมาก (มากกว่า 160 มิลลิโมล/ดล. โดยใช้แถบตรวจปัสสาวะ) อาจให้เครื่องดื่มหรือสารน้ำที่มีน้ำตาลได้เล็กน้อย และให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่จัดให้ต่อไป

ในสถาบันที่ใช้วิธีที่สองเชื่อว่าทำให้ผู้ป่วยอดอาหารร่วมกับจำกัดปริมาณน้ำและพลังงานที่ได้รับในช่วงแรก จะทำให้เกิดภาวะ ketosis ได้ง่ายขึ้น<sup>11</sup> และสามารถคุมอาการชักได้เร็วกว่า ซึ่งอาจมีประโยชน์ในกรณีที่ต้องการการตอบสนองต่อการรักษาทันที<sup>21</sup> แต่ในปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาบางการศึกษาที่พบว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำการอดอาหารและจำกัดพลังงานในช่วงแรกก็สามารถเกิดภาวะ ketosis ได้ในระยะเวลาใกล้เคียงกัน และอาจเกิดผลข้างเคียงในเรื่องของน้ำตาลในเลือดต่ำ และเลือดเป็นกรดน้อยกว่า<sup>22</sup>

หลังจากเวลาประมาณ 4-5 วัน เมื่อผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารคีโตินได้ทั้งหมดและสามารถคงไว้ซึ่งภาวะ ketosis ตามที่ต้องการ กล่าวคือปริมาณสารคีโตินในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 80-160 มิลลิโมล/ดล. สามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ โดยระหว่างอยู่ในโรงพยาบาลบิดามารดา หรือผู้ดูแลเด็กจะได้รับการสอนเกี่ยวกับหลักการของอาหารคีโติน การคำนวณและการชั่งน้ำหนักอาหาร การจัดเมนูอาหารโดยยึดหลักเมนูอาหารแลกเปลี่ยน การตรวจสอบสารคีโตินในปัสสาวะ และการดูแลเกี่ยวกับอาหารเมื่อเด็กมีภาวะเจ็บป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยปกครองมีความมั่นใจที่จะกลับไปจัดอาหารคีโตินที่บ้านได้

## การใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารคีโติน

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดถึงปฏิสัมพันธ์ของอาหารคีโตินกับยากันชัก และผลของ ketosis ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเหล่านี้ อย่างไรก็ตามมีข้อควรระวังเกี่ยวกับ secondary carnitine deficiency เมื่อใช้ร่วมกับ valproic acid ซึ่งเป็น short chain fatty acid<sup>23</sup> และเนื่องจากอาหารคีโตินสามารถทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดได้ การใช้ร่วมกับยากกลุ่ม carbonic anhydrase inhibitors (topiramate และ zonisamide) อาจทำให้ภาวะนี้รุนแรงขึ้นรวมถึงอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วเพิ่มขึ้น<sup>13</sup>

นอกจากนี้ข้อควรระวังที่สำคัญเกี่ยวกับการให้ยาที่มีน้ำตาลหรือคาร์โบไฮเดรตอื่นเป็นส่วนประกอบ เนื่องจากอาจทำให้ ketosis ลดลง และมีผลเสียต่อการคุมการชัก โดยถ้าสามารถทำได้ให้เลือกยากันชักและยาอื่น ๆ ที่ไม่มีคาร์โบไฮเดรตเป็นส่วนประกอบเสมอ และเด็กที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้ควรได้รับการเสริมวิตามินรวมทั้งไม่มีน้ำตาล แร่ธาตุรวม แคลเซียม วิตามินดี เหล็ก และกรดโฟลิก เพื่อป้องกันภาวะการขาดวิตามินและแร่ธาตุเหล่านี้ เนื่องจากความจำกัดของอาหาร

## การติดตามการรักษา

ในเด็กที่ได้รับการรักษาด้วยอาหารคีโติน ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดทั้งจากทีมแพทย์ระบบประสาท และแพทย์โภชนาการอย่างน้อยทุก 1-3 เดือนในปีแรก และบ่อยครั้งขึ้นโดยเฉพาะในเด็กเล็ก หรือในเด็กมีปัญหาในการจัดอาหาร หรือการคงไว้ซึ่งภาวะ ketosis

### สิ่งที่ควรทำในการติดตามการรักษา ได้แก่

1. ปรับสัดส่วนของอาหารเพื่อคงไว้ซึ่งภาวะ ketosis ควรตรวจสอบสารคีโตินในปัสสาวะทุกวันให้อยู่ระหว่าง 80-160 มิลลิโมล/ดล. เพื่อตรวจสอบว่าได้ปฏิบัติตามคำแนะนำ และเพื่อให้ได้ผลในการควบคุมอาการชักมากที่สุด การตรวจหา serum  $\beta$ -hydroxybutyrate ควรทำในกรณีที่มีข้อสงสัยเกี่ยวกับผลของสารคีโตินในปัสสาวะซึ่งไม่สัมพันธ์กับประวัติ compliance หรือการชัก โดยทั่วไปอาหารคีโตินในรูปแบบของอาหารเหลวที่ให้ทางสาย

ให้อาหารและในทารกสามารถจัดได้ง่าย และผู้ป่วยมี compliance ดีกว่าในรูปแบบของอาหารที่รับประทานทางปากมาก

2. สัดส่วนของ K:AK ใน classic ketogenic diet และร้อยละของน้ำมัน MCT ใน MCT diet สามารถปรับเปลี่ยนเพิ่มขึ้นในกรณีที่ ketosis ลดลง หรือการคุมชั๊กแย่งลง และสามารถปรับลดลงในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร ไขมันสูงมากในเลือด การเจริญเติบโตช้า หรือซีมมากเนื่องจากมีภาวะคีโตนในเลือดสูงเกินไป

3. ปรับปริมาณพลังงานและโปรตีนที่เด็กได้รับให้เพียงพอกับการเจริญเติบโต โดยต้องเผื่อระวังไม่ให้เด็กมีน้ำหนักที่เพิ่มมากขึ้นหรือน้อยผิดปกติ และอาจต้องมีการปรับทุกเดือนในเด็กทารก หรือ 2-4 ครั้งต่อปีในเด็กโต

4. เผื่อระวังภาวะแทรกซ้อนที่กล่าวมาข้างต้นโดยติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจนับจำนวนเม็ดเลือด การทำงานของตับและไต เกลือแร่ แคลเซียม ฟอสฟอรัส วิตามินดี และระดับไขมันในเลือด ขณะอดอาหารเป็นระยะ ๆ ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดนิ่วในไต หรือมีภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (hypercalciuria) ควรพิจารณาให้เกลือซิเตรทเพื่อให้อาหารเป็นต่าง

5. ในเด็กที่มีความเสี่ยงต่อภาวะขาดน้ำ เช่น เด็กทารก อยู่ในภาวะอากาศร้อน มีไข้ ควรได้รับคำแนะนำให้เผื่อระวังการได้รับสารน้ำให้เพียงพอ หรือดูความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะให้ไม่น้อยกว่า 1.015

6. ถ้ามีภาวะเจ็บป่วยให้เพิ่มปริมาณเครื่องดื่มที่ไม่มีคาร์โบไฮเดรต เช่น น้ำมะนาวที่ไม่มีน้ำตาลเป็นเวลา 24-48 ชั่วโมง และพยายามหลีกเลี่ยงการให้สารละลายกลูโคสทางหลอดเลือดดำ หรือเครื่องดื่มที่มีน้ำตาลปริมาณสูงถ้าไม่จำเป็น เนื่องจากอาจกระตุ้นให้เกิดอาการชัก และรายที่มีภาวะอาเจียนหรือท้องเสียร่วมด้วยอาจจำเป็นต้องลดปริมาณของไขมัน หรือหยุดน้ำมัน MCT ชั่วคราว และค่อย ๆ เพิ่มเข้าสู่ปริมาณเดิมในเวลา 4-5 วัน

โดยส่วนใหญ่ผลของอาหารคีโตนในการควบคุมอาการชักจะเห็นได้ชัดเจนหลังจากเริ่มการรักษาด้วยวิธีนี้ประมาณ 2-4 สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ตามควรประเมินผลการรักษาหลังจากได้อาหารคีโตนต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน<sup>7</sup> ถ้าไม่ได้ผลในการควบคุมอาการชักหลังจาก 3 เดือน แพทย์ผู้ดูแลอาจพิจารณาร่วมกับผู้ปกครองเกี่ยวกับความสมัครใจในการรักษาด้วยอาหารคีโตนต่อ เนื่องจากพบว่าเมื่อระยะเวลาผ่านไปผู้ป่วยและผู้ปกครองมักจะมีปัญหาในการจัดอาหารคีโตน เนื่องจากรสชาติที่ไม่ดีและความจำเจของอาหารทำให้ผู้ป่วยที่เป็นเด็กยอมรับได้ยาก และจากการศึกษาพบว่าผู้ปกครองและเด็กจะยอมรับอาหารชนิดนี้ได้ดีต่อเมื่ออาหารได้ผลดีในการควบคุมอาการชัก

ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองดีอาการชักลดลงมากกว่าร้อยละ 50 อาจพิจารณาหยุด อาหารคีโตนหลังการรักษาประมาณ 2 ปีในลักษณะเดียวกับการพิจารณาหยุดยากันชัก อาจพิจารณาตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram, EEG) ก่อนหยุดอาหารคีโตนเพื่อช่วยประเมินการชักซ้ำ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางกลุ่มที่การตอบสนองดีมาก (การชักลดลงมากกว่าร้อยละ 90) และมีผลข้างเคียงน้อย อาหารคีโตนอาจมีประโยชน์ในระยะเวลายาวนานได้ถึง 6-12 ปี<sup>24</sup>

เมื่อผู้ป่วยครองและทีมแพทย์ผู้รักษาตัดสินใจที่จะหยุดการรักษาด้วยอาหารคีโตน ควรเริ่มปรับลดสัดส่วน K:AK ลงจาก 4:1 เป็น 3:1 และ 2:1 ในระยะเวลา 2-3 เดือน ต่อมาจึงอนุญาตให้ผู้ป่วยเพิ่มพลังงานและสารน้ำ ได้อิสระ เมื่อตรวจไม่พบสารคีโตนในปัสสาวะแล้วจึงเริ่มอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ คาร์โบไฮเดรตในอาหารอย่างรวดเร็ว หรือการลดลงของระดับสารคีโตนในเลือดสามารถกระตุ้นให้เกิดอาการชักได้ หากอาการชักแย่งสามารถปรับสัดส่วนของ K:AK หรือร้อยละของ MCT กลับไปสู่สัดส่วนเดิมก่อนหน้านี้ได้

## การให้อาหารคีโตนทางหลอดเลือดดำ (parenteral ketogenic diet หรือ ketogenic parenteral nutrition)

เนื่องจากในปัจจุบันมีการใช้อาหารคีโตนอย่างแพร่หลายมากขึ้น และได้มีการใช้อาหารคีโตนในภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) บ่อยขึ้น พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่มีภาวะ status epilepticus และอยู่ในภาวะวิกฤตนี้ บางส่วนไม่สามารถรับอาหารทางลำไส้ได้ ไม่ว่าจะมีความผิดปกติจากยากันชักในขนาดสูงทำให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะหลับลึกมาก หรือจากความผิดปกติของทางเดินอาหาร เช่น จากภาวะช็อก ทำให้ต้องพิจารณาการจัดการอาหารคีโตนในรูปแบบของการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำเพื่อเริ่มทำให้เกิด (induction) ภาวะ ketosis แทน นอกจากนี้ผู้ป่วย บางรายที่ได้รับอาหารคีโตนอยู่แล้ว อาจไม่สามารถรับอาหารคีโตนผ่านทางเดินอาหารระหว่างภาวะเจ็บป่วย เช่น เลือดออกในทางเดินอาหารหรือรับการผ่าตัด

ประสพการณ์ในประเทศไทยจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย<sup>25</sup> ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะชักต่อเนื่องที่ไม่ตอบสนองต่อยา (super-refractory status epilepticus) จำนวน 18 ราย พบว่าการให้อาหารคีโตนทางหลอดเลือดดำสามารถทำได้อย่างปลอดภัยในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต และมีประสิทธิภาพในการคุมอาการชักโดยเฉพาะในภาวะชักต่อเนื่องที่ไม่ตอบสนองต่อยา (super-refractory status epilepticus) ได้ดี และทำให้เกิดภาวะคีโตนในเลือดขึ้นได้เร็วกว่าการให้อาหารคีโตนทางลำไส้ ผลข้างเคียงที่พบเหมือนกับการศึกษาในต่างประเทศ คือ ไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด แต่กลับเป็นปกติในเวลาไม่นานหลังจากลดการให้อาหารคีโตนทางหลอดเลือดดำ และเปลี่ยนกลับไปให้อาหารคีโตนทางลำไส้เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้น ทั้งนี้มีข้อแทรกซ้อนที่อันตรายถึงแก่ชีวิตที่ควรระวัง และพบรายงานในต่างประเทศด้วยเช่นกัน คือ propofol infusion syndrome โดยเฉพาะเมื่อให้ propofol ในขนาดสูงร่วมกับอาหารคีโตนทางหลอดเลือดดำ

## อาหารต้านการชัก (antiepileptic diet) ชนิดอื่นๆ

เนื่องจากข้อจำกัดในแง่ความเข้มงวดของการจัดการอาหารคีโตน ได้มีการศึกษาต่อมาถึงอาหารชนิดอื่น ๆ ที่มีผลต่อการควบคุมอาการชัก แต่มีความจำกัดน้อยกว่า และไม่ต้องชั่งน้ำหนักอาหาร หรือรับไว้บนโรงพยาบาลใน

ช่วงแรกของการรักษา จากคำแนะนำโดย International Ketogenic Diet Study Group พ.ศ. 2561<sup>7</sup> ได้มีการกล่าวถึง modified Atkins diet และอาหารดัชนีน้ำตาลต่ำ (low glycemic index diet) โดยมีการศึกษาเพิ่มเติมในช่วงประมาณ 10 ปีที่ผ่านมา พอสรุปได้ดังนี้

### Modified Atkins diet

มีความคล้ายคลึงกับ classic ketogenic diet ในแง่ส่วนประกอบ แต่มี ketogenic ratio ประมาณ 1:1 ถึง 1.5:1 โดยในช่วงแรกจะคำนวณปริมาณคาร์โบไฮเดรตประมาณ 10-15 กรัมต่อวันคล้ายกับในช่วงเริ่มต้นของการจัด Atkins diet เพื่อการลดน้ำหนัก แต่จะสามารถเพิ่มขึ้นได้จนถึง 20 กรัมต่อวันหลังผ่านช่วง 1-3 เดือนแรก และไม่มีการจำกัดปริมาณโปรตีน สารน้ำและพลังงาน ทำให้มีความสะดวกสำหรับครอบครัวในการจัดเตรียม และให้ความเป็นอิสระกับผู้ป่วยมากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กโตหรือวัยรุ่นซึ่งไม่สามารถรับข้อจำกัดของอาหารคีโต การศึกษาแบบแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial) พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดการชักในเด็กที่มีโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านชัก (refractory epilepsy) ได้ใกล้เคียงกับ classic ketogenic diet อย่างไรก็ตามยังไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี

### Low glycemic index diet

หลักการ คือ ยอมให้ปริมาณคาร์โบไฮเดรตต่อวันสูงถึง 40-60 กรัม แต่ควบคุมชนิดของคาร์โบไฮเดรตเป็นประเภทที่มีดัชนีน้ำตาลต่ำกว่า 50 ซึ่งเชื่อว่าอาจทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดคงที่ตลอดเวลา และอาจมีผลดีต่อการคุมอาการชัก มีการศึกษาขนาดเล็กที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาการชักในเด็กกลุ่ม refractory epilepsy อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized control trial ในผู้ป่วยจำนวนมากถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียง

## สรุป

อาหารคีโตเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่สามารถพิจารณาใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่ต่อการรักษา โดยการปรับสัดส่วนของอาหารให้มีไขมันในปริมาณสูง ร่วมกับจำกัดคาร์โบไฮเดรตเพื่อให้ร่างกายเกิดการปรับตัวในการเผาผลาญไขมัน และเกิดภาวะ ketosis ซึ่งพบว่ามีผลในการควบคุมอาการชัก ในปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาโรคลมชักในเด็กเป็นจำนวนมาก และพบว่าได้ผลใกล้เคียงกัน

แม้ว่าอาหารคีโตจะได้ผลในการรักษาโรคลมชัก ทำให้สามารถลดผลข้างเคียงจากยากันชักได้เป็นจำนวนมาก หรืออาจทำให้ผู้ป่วยหยุดยากันชักได้ แต่การรักษาด้วยวิธีนี้มีความยุ่งยากเกี่ยวกับการจัดอาหาร และการยอมรับของผู้ป่วยและครอบครัว รวมถึงลักษณะความจำกัดของอาหารเองสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงได้หลายประการ

ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาให้มากขึ้นในประเทศไทยถึงประสิทธิภาพ และรูปแบบการจัดอาหารซึ่งครอบครัวไทย จะยอมรับได้ในระยะยาว รวมทั้งควรอยู่ในที่ที่สามารถติดตามผลและผลข้างเคียงจากการรักษาได้เป็นอย่างดี การ รักษาด้วยวิธีนี้จึงจะประสบความสำเร็จได้ผลสูง

## เอกสารอ้างอิง

1. Nordli DR, DeVivo D. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia* 1997; 38: 743-9.
2. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102: 1358-63.
3. 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: 1109-17.
4. Kankirawatana P, Jirapinyo P, Kankirawatana S, Wongarn R, Thamanasiri N. Ketogenic diet: an alternative treatment for refractory epilepsy in children. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 1027-1032.
5. Chomtho K, Suteerajtrakool O, Chomtho S. Effectiveness of Medium Chain Triglyceride Ketogenic Diet in Thai Children with Intractable Epilepsy. *J Med Assoc Thai* 2016; 99: 159-65.
6. กฤษณชัย ชมโท. Non-pharmacological treatment for childhood epilepsy. ใน: ศิริวรรณ วนานุกูล, วรณช จงศรีสวัสดิ์, สุชีรา ฉัตรเพริตพราย, อังคนีย์ ชะนะกุล, บรรณาธิการ. *Pediatric practice towards the future excellence*. กรุงเทพมหานคร: ปิยอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2557. หน้า 241-7.
7. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018; 3: 175-92.
8. Siedel WT, Davis K, Lin M, Mitchell WG, Chen LS. Ketogenic diet: seizure outcome and parental reports. *Epilepsia* 1997; 38: s196-7.
9. Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, Vining EP, Freeman JM. Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 301-6.
10. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 125-8.
11. Nordli D. The ketogenic diet: uses and abuses. *Neurology* 2002; 58: S21-4.
12. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 2007; 22: 375-8.
13. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1116-23.

14. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002; 109: 780-3.
15. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2001; 16: 682.
16. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000; 54: 2328-30.
17. Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R. Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 405-7.
18. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 796-802.
19. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics* 2008 ;122: e334-40.
20. Santiworakul C, Chomtho K, Chomtho S. Growth and nutritional status of pediatric patients treated with the ketogenic diet. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2021; 30: 231-237.
21. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, et al. When do seizures usually improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 2008; 49: 329-33.
22. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005; 46: 1810-9.
23. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. 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: 358-65.
24. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 978-81.
25. Chomtho S, Uaariyapanichkul J, Chomtho K. Outcomes of parenteral vs enteral ketogenic diet in pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure* 2022; 96: 79-85.

