

# FARMACI PER LA TERAPIA DELLE EPILESSIE

Nei paesi industrializzati l'epilessia interessa circa 1 persona su 100: si stima che in Europa circa 6 milioni di persone abbiano un'epilessia in fase attiva (cioè con crisi persistenti e/o tuttora in trattamento) e che la malattia interessi in Italia circa 500.000 persone.

L'epilessia è una sindrome cronica caratterizzata dal verificarsi periodico di crisi epilettiche spontanee e imprevedibili.

## CRISI O ACCESSO EPILETTICO

- Scarica occasionale, improvvisa, esagerata, sincrona e ritmica di una popolazione di neuroni cerebrali che provoca una alterazione transitoria del comportamento.
- La manifestazione comportamentale dell'accesso epilettico dipende dalla localizzazione dei neuroni coinvolti.
- L'accesso può essere convulsivo (cioè accompagnato da manifestazioni motorie) oppure presentarsi con diversi sintomi neurologici.

# FOCUS EPILETTICO

E' il punto di partenza della scarica elettrica patologica (non sempre individuabile). Origina dalla corteccia in particolare e la maggior parte delle crisi parziali complesse origina dal lobo temporale. L'attività elettrica anomala può poi diffondersi a tutta la corteccia.

## RECLUTAMENTO DI CIRCUITI A VALLE DEL FOCUS

Nei *periodi interictali* la diffusione dell'attività elettrica anomala è impedita da meccanismi inibitori: i neuroni circostanti sono iperpolarizzati.

La *diffusione* avviene quando la scarica elettrica del focus oltrepassa la soglia per cui i neuroni circostanti vengono a loro volta attivati (*reclutati*) .

**Possano essere reclutati:**

- neuroni in aree contigue al focus
- neuroni coinvolti in circuiti associativi brevi
- neuroni appartenenti a lunghi circuiti associativi.

**TABELLA 21-1** Comuni tipi di crisi\*.**GENERALIZZATE** (sembrano coinvolgere tutto il cervello fin dall'inizio)

<u>Assenza</u> («Piccolo male»)	<b>Attacco</b>	Breve periodo di perdita di coscienza. Il soggetto guarda nel vuoto, le palpebre possono tremare.
	<b>Durata EEG</b>	< di 5 s 3 complessi onda-punta al secondo durante l'attacco, in tutto il cervello
<u>Toniche-cloniche</u> («Grande male»)	<b>Attacco</b>	Perdita di coscienza con convulsioni clonico-toniche drammatiche. Possono essere precedute da un'aura e da un grido e accompagnate da abbondante salivazione, morsicatura della lingua e incontinenza.
	<b>Durata EEG</b>	< di 5 min Scariche a punta costanti in tutto il cervello

**PARZIALI** (almeno inizialmente è coinvolta solo una parte del cervello)

<u>Parziali semplici</u> («Crisi Corticali focali»)	<b>Attacco</b>	Disturbi sensitivi, o segni motori focalizzati (il soggetto è cosciente)
	<b>Durata EEG</b>	Varia Scariche a punta localizzate nell'area neocorticale
<u>Complesse parziali</u> («Agitazione psicomotoria», «Epilessia del lobo temporale»).	<b>Attacco</b>	Può iniziare con un attacco parziale semplice che origina dal lobo temporale, ad esempio un'aura olfattoria, un'aura percettiva (deja vu, distorsione della prospettiva), o un'aura emotiva. In seguito il soggetto perde coscienza, ma sembra ancora cosciente. Durante questo periodo possono sopravvenire degli «automatismi».
	<b>Durata EEG</b>	Varia Scariche localizzate nella neocorteccia temporale o nel sistema limbico.

\*In parentesi i nomi tradizionali.

Ogni tipo di crisi parziale può diventare generalizzata e dare origine a un attacco tonico-clonico con convulsioni. La crisi parziale in questo caso è chiamata un'«aura».

Epilessia primaria o idiopatica 70%  
Epilessia secondaria o sintomatica 30%

## ORIGINI PATOLOGICHE DEL FOCUS:

- genetica, spesso nell'ambito di sindromi complesse (*generalizzate*)  
40%
  - traumatica
  - flogistica
  - neoplastica
  - ischemica
  - ... sconosciuta
- (*parziali 60%*)

In alcuni casi, il trattamento della patologia sottostante può risolvere la situazione. Negli altri casi, si deve instaurare una terapia cronica per prevenire le crisi.

## FATTORI SCATENANTI L'ATTACCO:

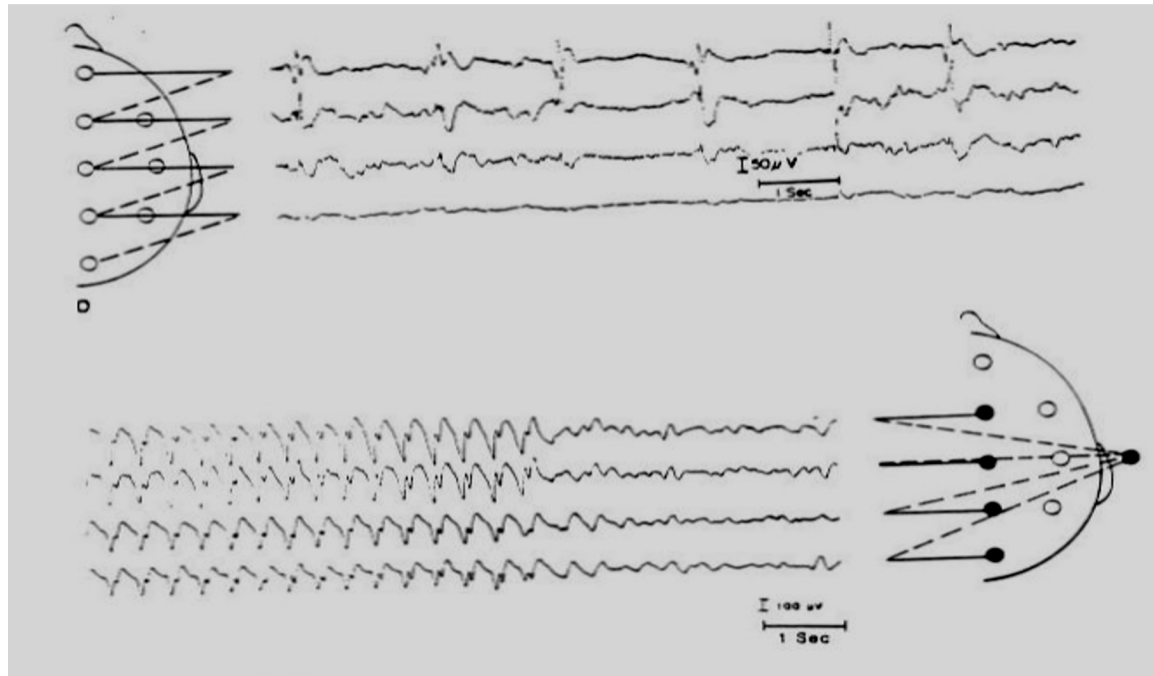
- variazioni di glicemia, pH plasmatico, equilibrio elettrolitico
- anossia
- alterazioni metaboliche o endocrine
- affaticamento
- stress
- carenze nutrizionali
- interventi farmacologici (intossicazione o brusca sospensione di farmaci)
- ... indeterminati

# Elettroencefalogramma (EEG)

- ♦ Rappresentazione grafica dell'attività elettrica corticale, generalmente misurata sulla superficie della testa.
- ♦ Vantaggio: elevata risoluzione temporale, ma povera risoluzione spaziale delle malformazioni corticali.
- ♦ L'EEG è il più importante studio neurofisiologico per la diagnosi, la prognosi e il trattamento dell'epilessia.

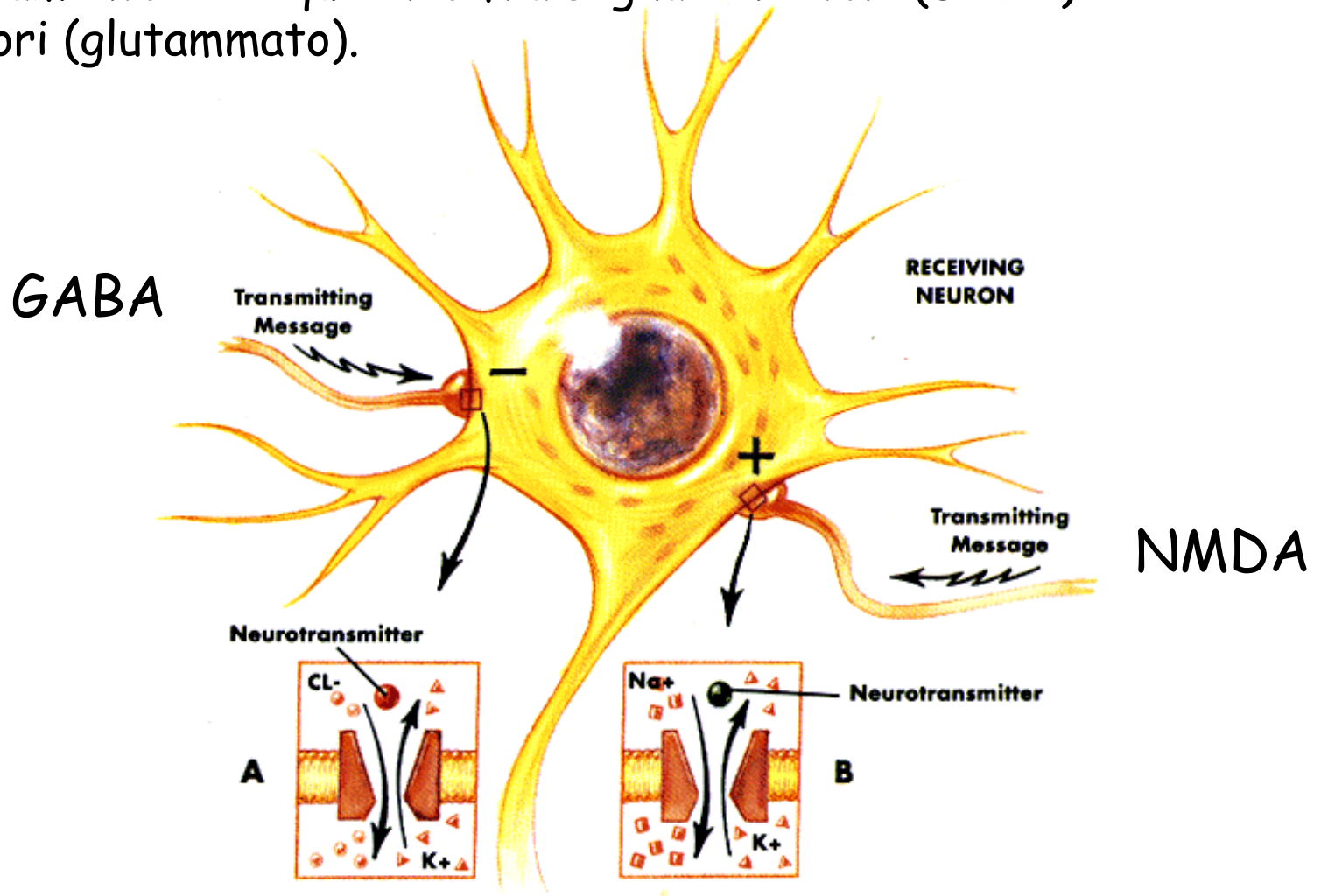
EEG in corso di crisi focale motoria del lato sinistro

Assenza: EEG con attività punta-onda 3 Hz generalizzata



# Patogenesi delle crisi nelle epilessie lesionali

- Alterazioni nelle proprietà intrinseche del neurone: canali ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ).
- Sbilanciamento dell'equilibrio fra segnali inibitori (GABA) ed eccitatori (glutammato).



# ANTIEPILETTICI

## TERAPIA PROFILATTICA

1ª MONO- } TERAPIE (da 1 o 3 somministrazioni/die)  
2ª MULTI- }

SCELTA



**! INTERAZIONI:**

- INDUZIONE
- INIBIZIONE
- SPIAZZAMENTO (LFP)

} METABOLISMO – CYP 450

**AVVERTENZE** : **SOSPENSIONE** → sempre alto rischio di rebound

**GRAVIDANZA** → **!** di teratogenicità con tutti gli antiepilettici.  
Importanti i supplementi di folati e vitamina C

**ALLATTAMENTO** → permesso con terapie a dosi normali (tranne barbiturici, etosuccimide)

**GUIDA** → veto alla conduzione di mezzi pubblici se non dopo 2 anni di assenza di crisi (documentati)

# TERAPIA FARMACOLOGICA

## FARMACO 1<sup>a</sup> SCELTA

## ALTERNATIVE

CRISI  
PARZIALI

CARBAMAZEPINA  
LAMOTRIGINA  
VALPROATO Na<sup>+</sup>  
FENITOINA

GABAPENTINA  
OXICARBAZEPINA  
TRIAGABINA VIGABATRIN  
ACETAZOLAMIDE  
CLOBAZAM CLONAZEPAM

C  
R  
I  
S  
I  
  
G  
E  
N  
E  
R  
A  
L  
I  
Z  
Z  
A  
T  
E

GRANDE  
MALE

FENITOINA  
VALPROATO Na<sup>+</sup>

PRIMIDIONE  
FENOBARBITAL

PICCOLO  
MALE  
(ASSENZE)

ETOSUCCIMIDE  
VALPROATO Na<sup>+</sup>

Un primo bersaglio: il canale del sodio.

MICRO-  
CLONICHE

VALPROATO Na<sup>+</sup>

CLONAZEPAM  
ETOSUCCIMIDE  
LAMOTRIGINA

ASSENZE  
ATIPICHE  
(infanziali)

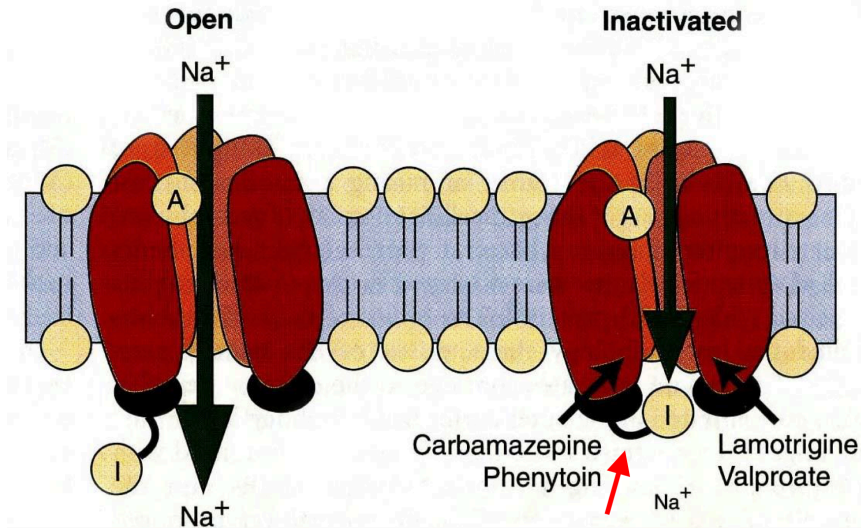
FENITOINA  
VALPROATO Na<sup>+</sup>  
LAMOTRIGINA  
CLANAZEPAM  
ETOSUCCIMIDE  
FENOBARBITAL

ACETAZOLAMIDE  
CORTICOSTEROIDI

# Un primo bersaglio: il canale del sodio.

Alcuni antiepilettici prolungano l'inattivazione dei canali per il sodio, riducendo la capacità dei neuroni di scaricare ad alta frequenza.

FENITOINA  
CARBAMAZEPINA  
OXCARBAZEPINA  
LAMOTRIGINA  
VALPROATO  
FELBAMATO  
TOPIRAMATO  
ZONISAMIDE  
LACOSAMIDE  
RUFINAMIDE  
ESLICARBAZEPINA



## Meccanismo d'azione

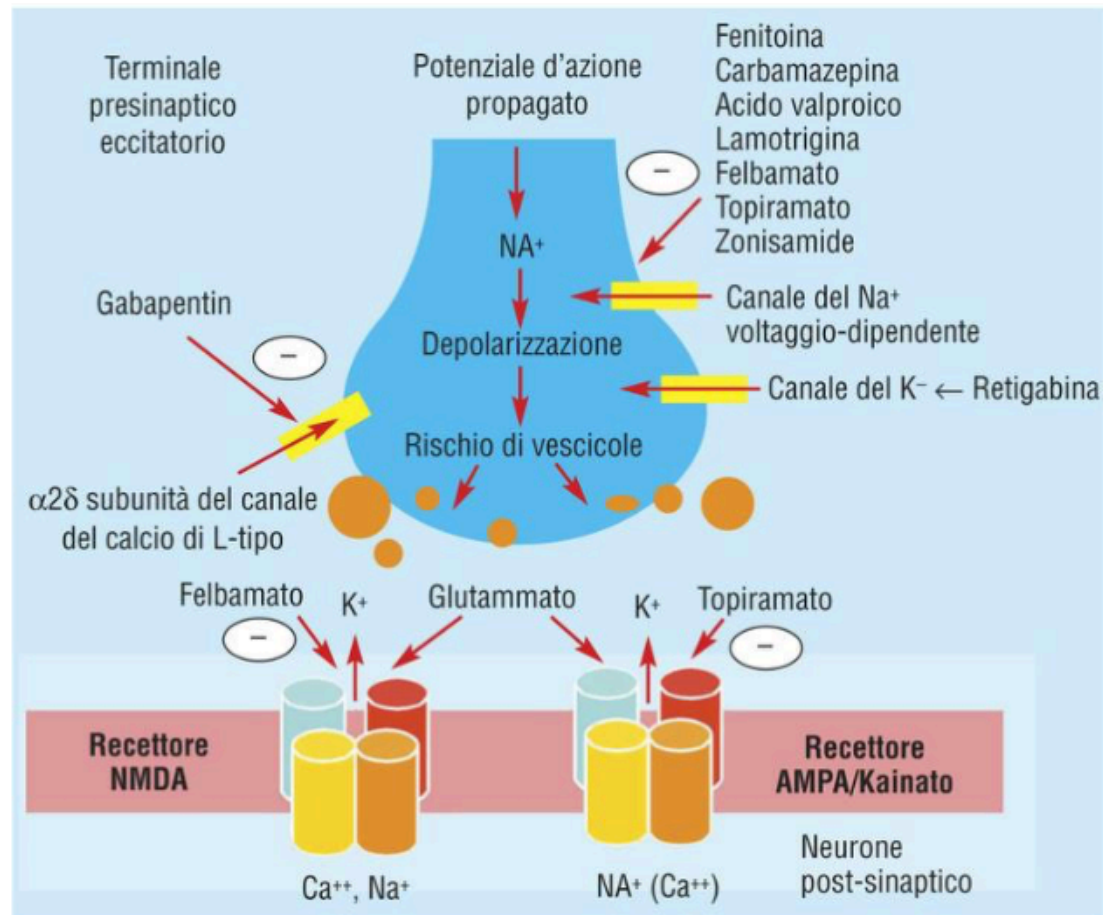
- blocca i canali Na<sup>+</sup> in modo voltaggio- e frequenza-dipendente
- blocco selettivo della scarica neuronale ad alta frequenza; non interferisce con la scarica neuronale fisiologica

crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate

## Secondo bersaglio: il canale del potassio.

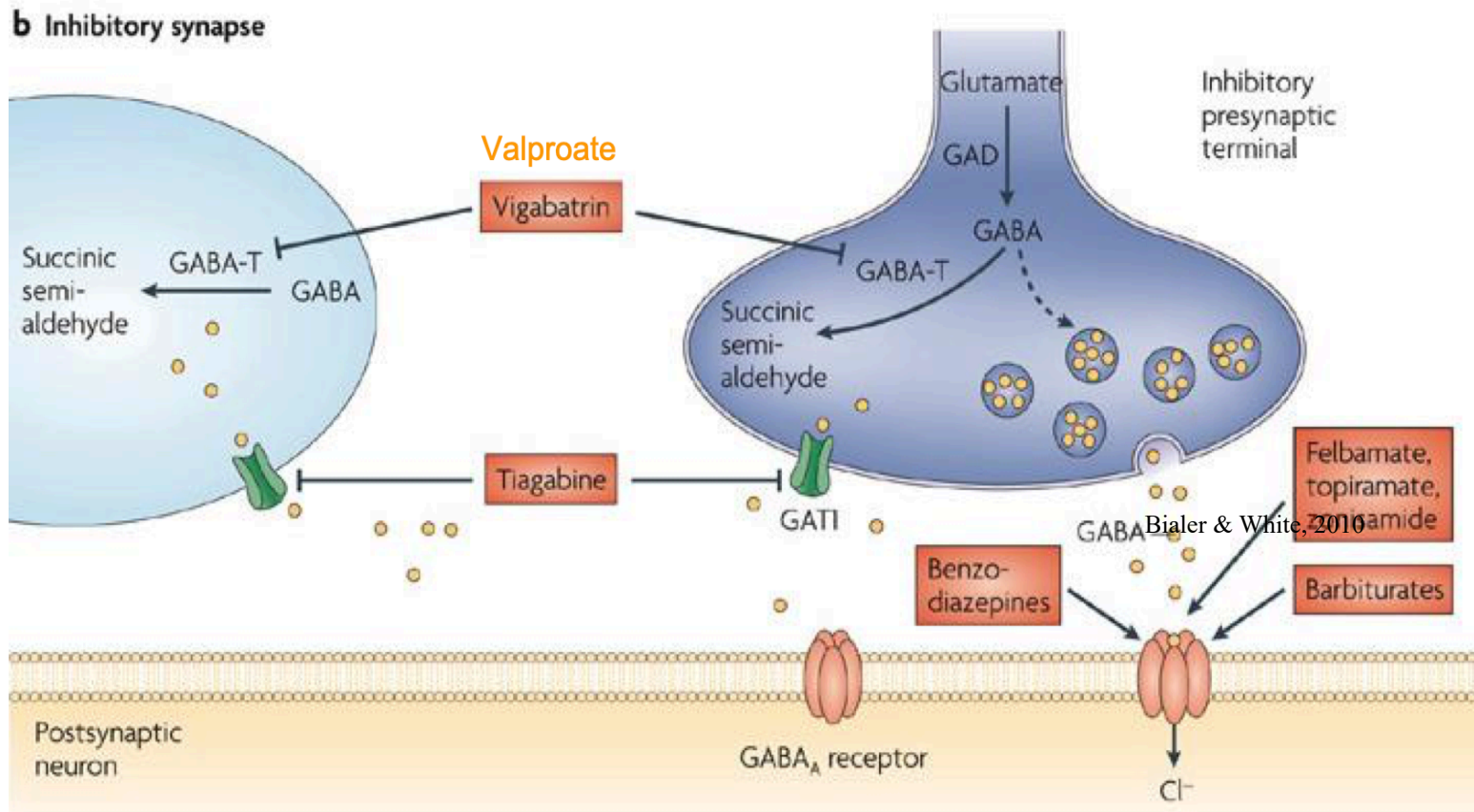
La **RETIGABINA** è un potassium channel opener (canale del potassio neuronale Kv7).

crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate



## Un terzo bersaglio: la sinapsi GABAergica

Alcuni antiepilettici amplificano il segnale GABA, con meccanismi diversi.  
crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate



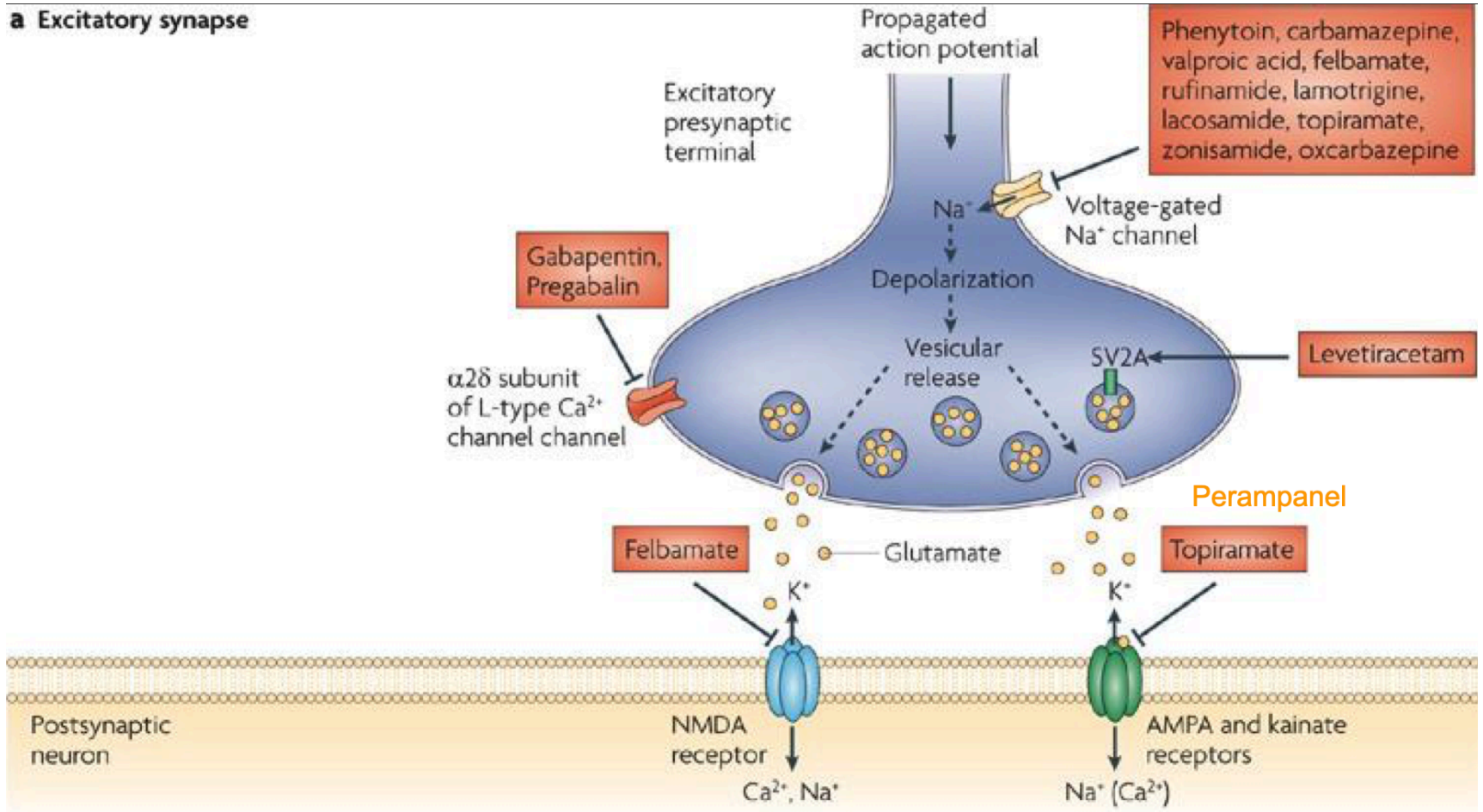
## Un terzo bersaglio: la sinapsi GABAergica

- **BARBITURICI** e **BENZODIAZEPINE** aumentano il segnale GABA sul recettore GABA<sub>A</sub>.
- La **TIAGABINA** inibisce la ricaptazione del GABA in neuroni e cellule gliali.
- Il **VIGABATRIN** ed il **VALPROATO** inibiscono la GABA transaminasi.

## Quarto bersaglio: la sinapsi glutammatergica.

Altri antiepilettici sembrano ridurre il segnale glutammatergico.  
crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate

a Excitatory synapse



## Quarto bersaglio: la sinapsi glutammatergica.

- Il **GABAPENTIN** inibisce il rilascio di glutammato (per interazione con la subunità  $\alpha 2d$  del canale del  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo L e inibizione delle correnti del  $\text{Ca}^{2+}$ ?), senza avere effetti sui recettori GABA.
- Il **FELBAMATO** inibisce le risposte eccitatorie (e potenzia le risposte inibitorie mediate dal GABA).
- Il **TOPIRAMATO** riduce l'attivazione dei recettori glutammatergici (e riduce la velocità di recupero dei canali  $\text{Na}^+$  dall'inattivazione, e potenzia l'attività GABAergica).
- Il **PERAMPANEL** è un antagonista selettivo non competitivo AMPA.

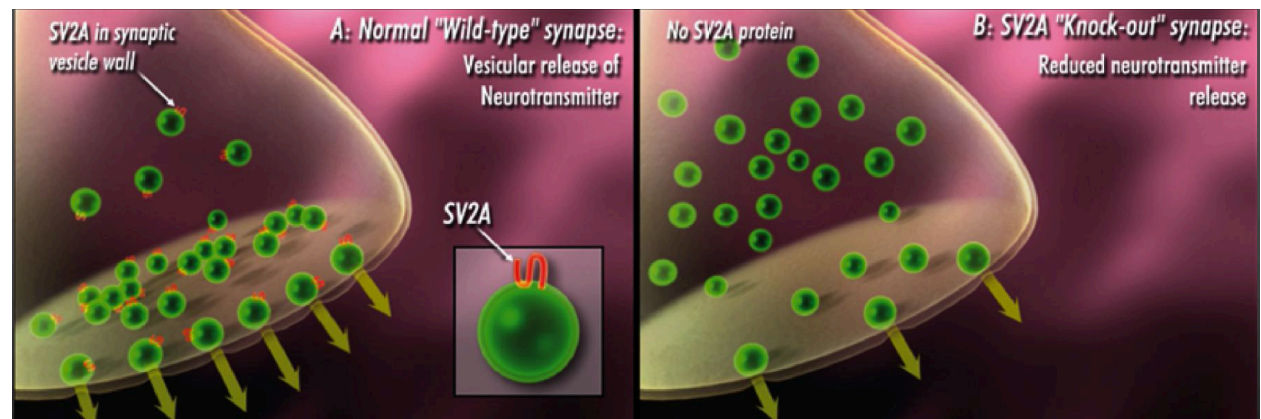
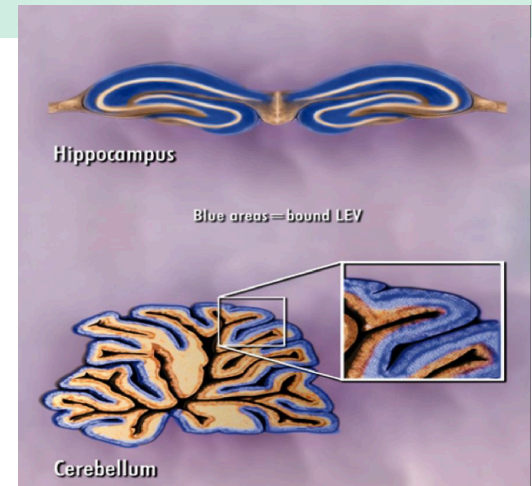
### LEVETIRACETAM

lega (con elevata affinità)  
la proteina synaptic  
vesicle 2A (SV2A).

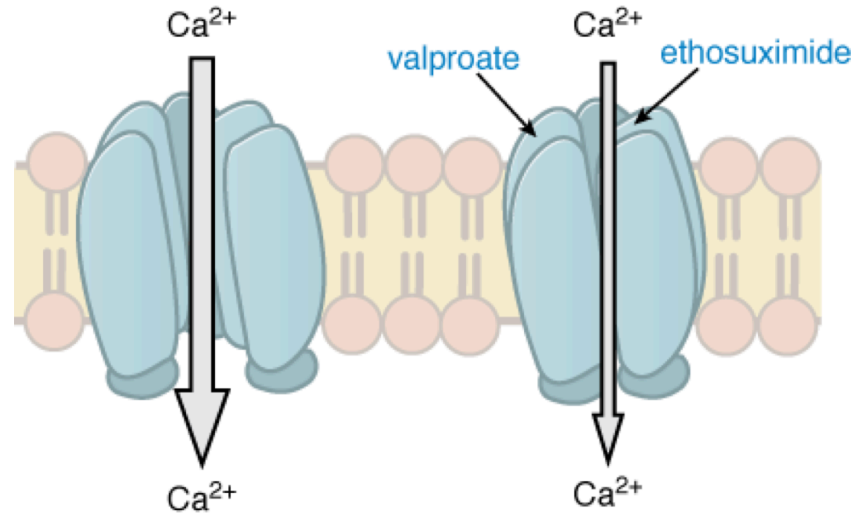
➤ SV2A è una proteina che si trova solo nelle vescicole sinaptiche, ubiquitariamente nel cervello e indipendentemente dal neurotrasmettitore.

• La funzione di SV2A (e il meccanismo dell'effetto del levetiracetam) sono ancora incerti.

• Topi KO per SV2A hanno ridotto release di GABA e glutammato (effetto sulla probabilità di rilascio del trasmettitore?).



## Un altro bersaglio: il canale del calcio di tipo T



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*:  
[www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Antiepilettici attivi sulle crisi di piccolo male  
**ETOSUCCIMIDE, VALPROATO**: riducono la corrente  
del  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo T  
crisi di assenza

# BARBITURICI: fenobarbitale

## Usi terapeutici

E' oggi scarsamente utilizzato

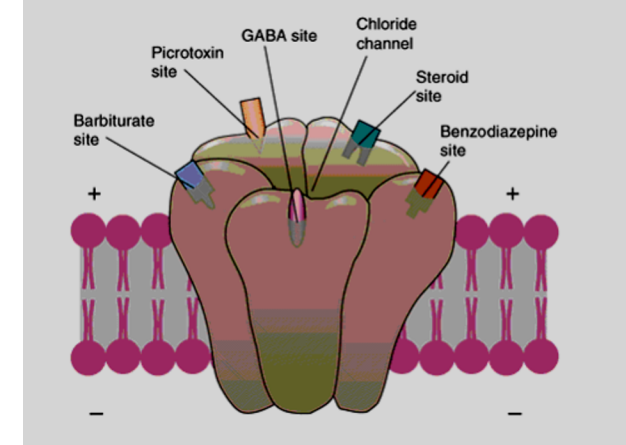
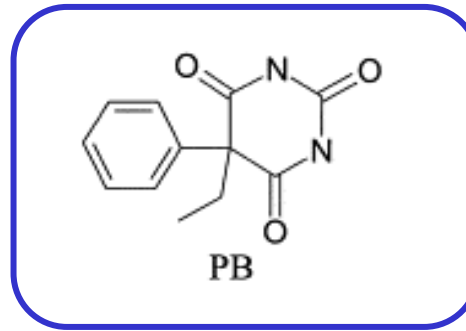
- crisi tonico-cloniche generalizzate
- crisi parziali
- convulsioni febbrili, delirium tremens

## Effetti collaterali

- sedazione
- confusione nell'anziano
- alterazioni cognitive e irritabilità nell'infanzia
- nistagmo, atassia
- effetti gravi da sovradosaggio
- induzione enzimi microsomiali epatici (osteomalacia)

## Analoghi

**PRIMIDONE**: il fenobarbital è un suo metabolita attivo



## Meccanismo d'azione

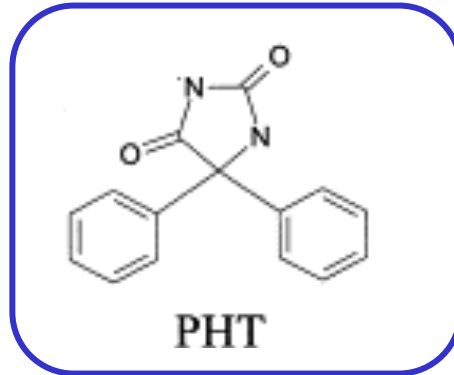
- a basse dosi, potenziamento della trasmissione mediata dal GABA (prolungamento del tempo di apertura del canale GABA<sub>A</sub>)
- ad alte dosi, attivazione diretta del canale GABA<sub>A</sub>
- inibizione delle correnti Ca<sup>2+</sup> e Na<sup>+</sup> e riduzione del rilascio di vari trasmettitori (glutammato)

# IDANTOINE: fenitoina o difenilidantoina

ricerca di analoghi non sedativi del fenobarbitale

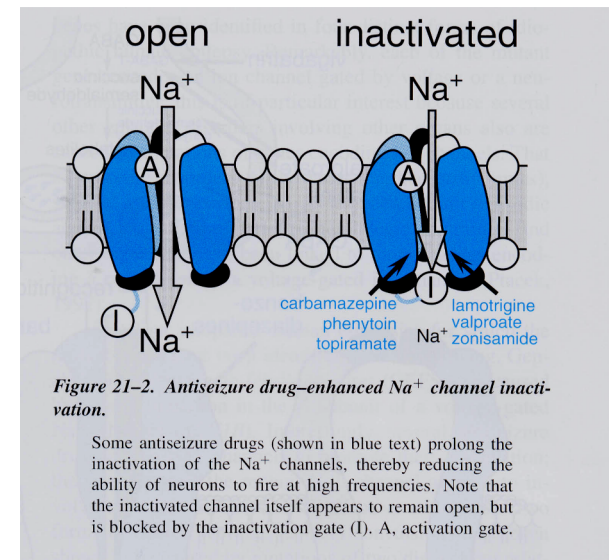
## Usi terapeutici

- crisi parziali
- crisi tonico-cloniche generalizzate
- stato epilettico (i.v.)
- antinevralgico
- non è indicata per le assenze!



## Effetti collaterali

- iperplasia gengivale (20%)
- sedazione inferiore a quella indotta dal fenobarbitale
- nistagmo, diplopia, atassia, vertigini (sintomi cerebello-vestibolari)
- raramente: rash cutanei, discrasie ematiche



## Meccanismo d'azione

- blocca i canali Na<sup>+</sup> in modo voltaggio- e frequenza-dipendente (riduce la velocità di recupero dei canali Na<sup>+</sup> dall'inattivazione)
- blocco selettivo della scarica neuronale ad alta frequenza; non interferisce con la scarica neuronale fisiologica
- riduce il release di neurotrasmettitori

## IMINOSTILBENI: carbamazepina

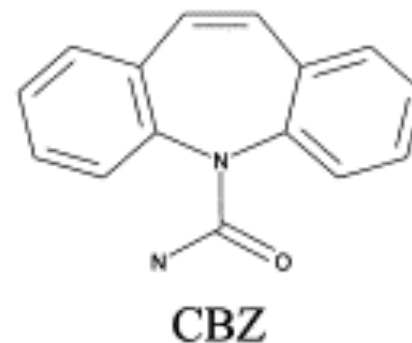
1960: nevralgia del trigemino    1974: efficacia antiepilettica

### Usi terapeutici

- crisi parziali
- crisi tonico-cloniche generalizzate
- depressione bipolare
- non è indicata per le assenze!

### Effetti collaterali

- sonnolenza inferiore a quella indotta dalla fenitoina
- allergia (eruzioni cutanee)
- sintomatologia cerebello-vestibolare, nausea, vomito
- ipofibrinogenemia, piastrinopenia (alte dosi)
- induzione enzimi microsomiali epatici



Struttura triciclica. Si trasforma in un epossido, metabolita attivo

### Meccanismo d'azione

- "fenitoino-simile" di blocco dei canali  $\text{Na}^+$  in modo voltaggio- e frequenza-dipendente

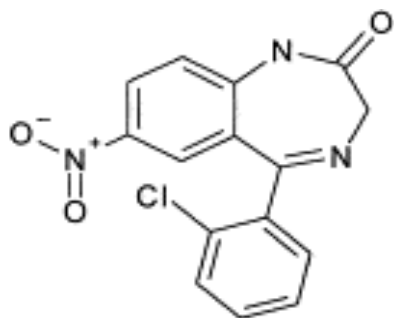
## OXCARBAZEPINA

E' una molecola strutturalmente correlata alla carbamazepina, della quale condivide il meccanismo d'azione. Si trasforma in un metabolita attivo diverso.

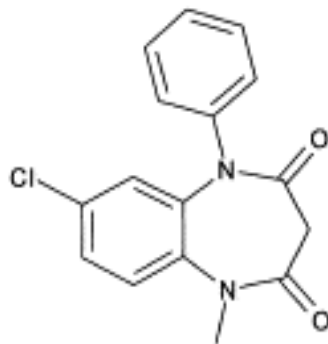
Lo spettro d'azione è sovrapponibile a quello della carbamazepina.

Meno effetti collaterali, migliore farmacocinetica, scarse interazioni farmacologiche.

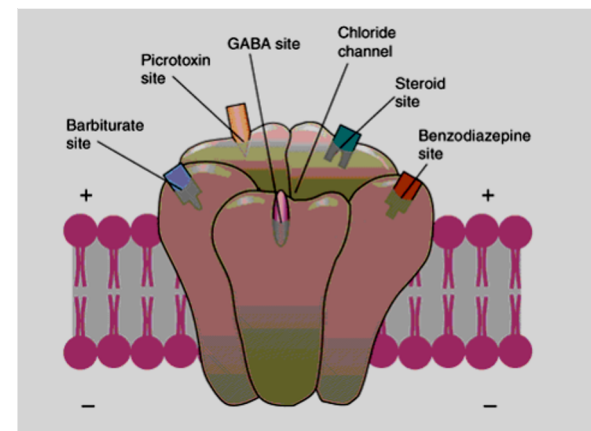
# BENZODIAZEPINE



Clonazepam



Clobazam



## Usi terapeutici

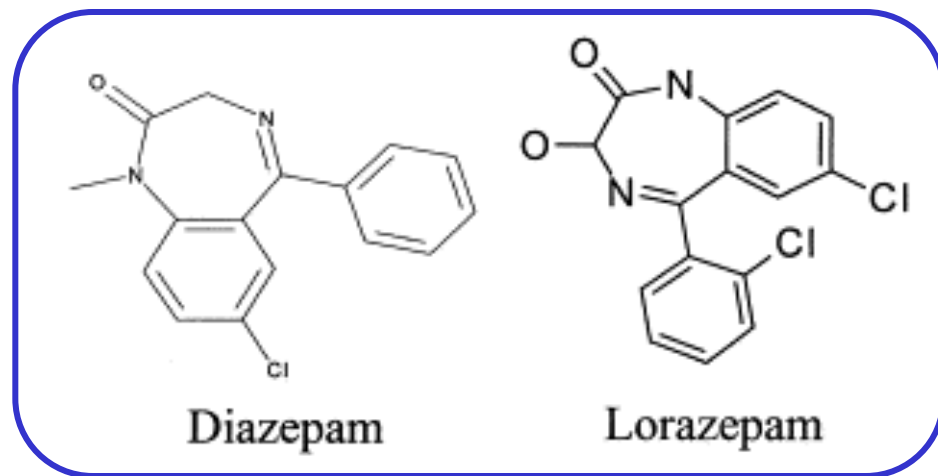
- crisi miocloniche e atoniche
- crisi di assenza resistenti ad altri anticomiziali
- spasmi infantili

## Effetti collaterali

- sedazione
- scialorrea (50% dei casi)
- rallentamento psicomotorio
- amnesia
- alterazioni comportamentali (infanzia)
- tolleranza e dipendenza!

**Meccanismo d'azione:** potenziamento della trasmissione gabaergica tramite interazione allosterica con il recettore GABA<sub>A</sub> (aumento della frequenza di apertura del canale).

# BENZODIAZEPINE



**Uso terapeutico**  
**Pronto intervento**  
i. v. nello stato epilettico  
utilizzato nelle crisi  
epilettiche subentranti  
(stato epilettico)

**Meccanismo d'azione:** potenziamento della trasmissione gabaergica tramite interazione allosterica con il recettore  $GABA_A$  (aumento della frequenza di apertura del canale).

## ACIDO VALPROICO

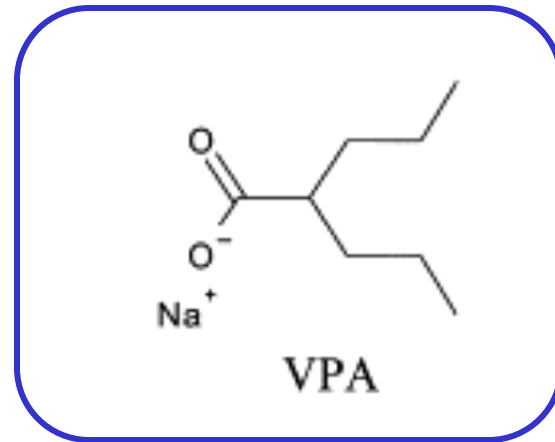
anni '60: veicolo durante la sperimentazione di molecole ad attività antiepilettica

### Usi terapeutici

- crisi di assenza
- crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche
- epilessia mioclonica e atonica

### Effetti collaterali

- ben tollerato
- disturbi gastrointestinali transitori (16%)
- effetti sulla funzionalità epatica (40%)  
controllare la funzionalità epatica!



### Meccanismi d'azione

- stimolo della sintesi e/o inibizione della degradazione di GABA
- blocco "fenitoino-simile" dei canali Na<sup>+</sup>
- riduce la conduttanza al Ca<sup>2+</sup> (correnti tipo T)
- riduzione del rilascio di glutammato

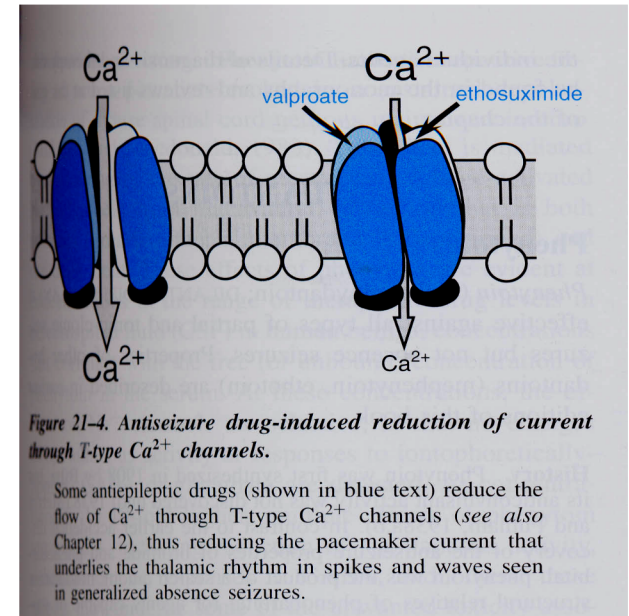
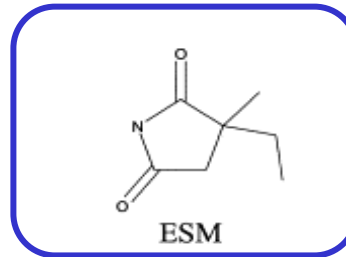
# SUCCINIMIDI: etosuccimide

## Usi terapeutici

- Piccolo male
- farmaco di prima scelta nelle assenze

## Effetti collaterali

- ben tollerato; sviluppo di tolleranza agli effetti collaterali
- disturbi gastrointestinali
- comportamenti psicotici (rari)
- letargia, euforia, vertigine, cefalea singhiozzo, ...
- allergia
- rare reazioni idiosincrasiche



## Meccanismo d'azione

- blocca selettivamente i canali al Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti di tipo T
- sopprime gli spikes dei neuroni talamici in un circuito talamo-corticale coinvolto nella genesi delle assenze epilettiche

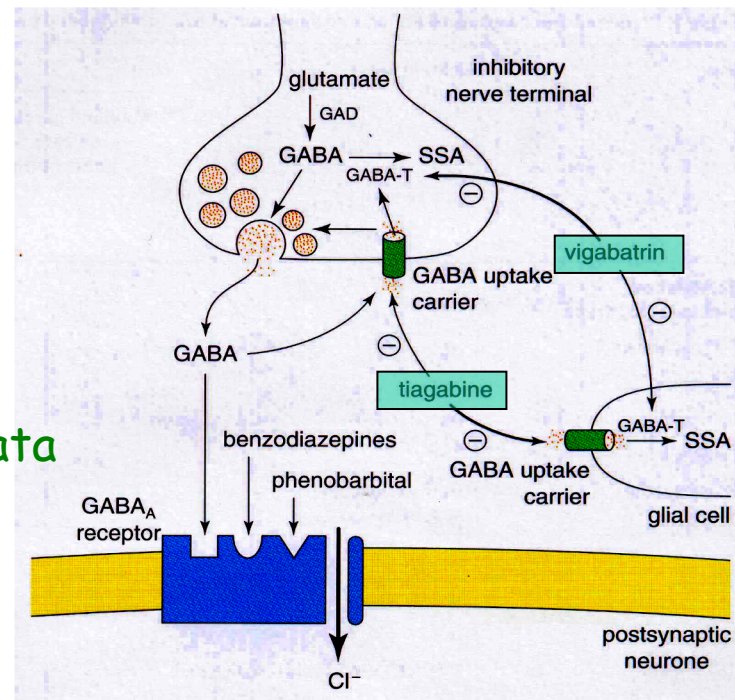
## VIGABATRIN

Derivato sintetico strutturalmente simile al GABA, inibitore irreversibile dell'enzima GABA-transaminasi, previene la degradazione del neurotrasmettitore aumentandone i livelli sinaptici.

Indicato nella terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia parziale e secondariamente generalizzata refrattaria (riduzione delle crisi nel 50% dei pazienti) e negli spasmi infantili.

Efficacia in monoterapia inferiore a quella della carbamazepina

Effetti collaterali di tipo psichiatrico e neurologico (depressione e psicosi); in particolare, provoca restrizione del campo visivo, che ne limita l'uso.



## TIAGABINA

Inibitore irreversibile del trasportatore del GABA, blocca il reuptake del neurotrasmettitore a livello neuronale e gliale, aumentandone la disponibilità sinaptica.

Indicato in terapia aggiuntiva in pazienti con crisi parziali refrattarie ad altri farmaci.

Effetti collaterali di tipo neurologico: confusione mentale, difficoltà di concentrazione e apprendimento. Ssonnolenza, nervosismo, tremori, capogiri (vertigini). Disturbi gastrointestinali.

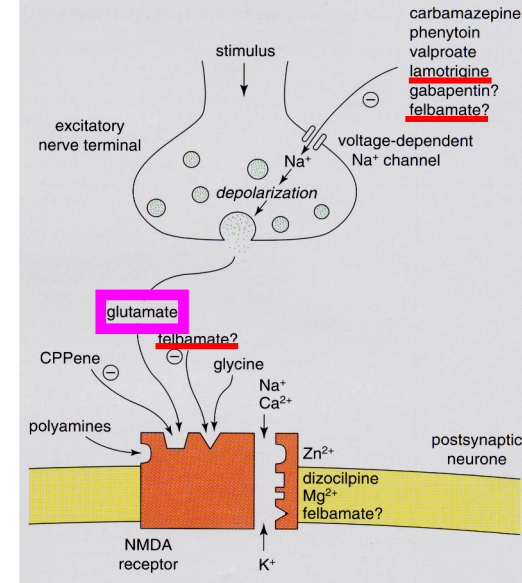
## FELBAMATO

Antagonizza l'attività dei recettori NMDA interagendo in modo allosterico con il sito della glicina. Altri meccanismi d'azione: inibisce i canali al  $\text{Na}^+$  e al  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L, riducendo il rilascio di glutamato.

Ha un ampio spettro di attività antiepilettica:

- da solo o in associazione per crisi parziali e secondariamente generalizzate
- in associazione nei bambini affetti da sindrome di Lennox-Gastaut

Tossicità ematologica e epatica: anemia aplastica (1:2000-1:5000) !!! ; insufficienza epatica acuta



## LAMOTRIGINA

Blocca i canali al  $\text{Na}^+$  e inibisce il rilascio di glutamato, anche tramite l'inibizione di canali al  $\text{Ca}^{2+}$  tipo N e P.

Impiego: crisi parziali e generalizzate (riduzione delle crisi del 50% nel 25% dei pazienti), crisi di assenza

in associazione nella terapia della sindrome di Lennox-Gastaut

Può causare vomito, capogiri, atassia, sonnolenza e rash gravi e pericolosi nello 0.3% degli adulti e nello 1% dei bambini trattati (Stevens-Johnson).

## TOPIRAMATO

Sono descritti diversi possibili meccanismi: blocco di canali al  $\text{Na}^+$  e al  $\text{Ca}^{2+}$ , blocco dei recettori AMPA/kainato, facilitazione GABAergica.

Ha quindi un ampio spettro di attività antiepilettica.

Provoca sonnolenza, capogiri, cefalea; calo ponderale, nervosismo, parestesie, confusione mentale, sindrome oculare (miopia acuta e glaucoma)

## GABAPENTIN

Molecola strutturalmente simile al GABA, che non interagisce con i recettori GABA ma si lega a siti specifici nel SNC (canali al  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L). Possibile meccanismo d'azione: inibisce la trasmissione glutamatergica, potenzia l'inibizione GABAergica, stimolando la sintesi e/o inibendo il metabolismo del GABA.

Efficacia: terapia aggiuntiva di adulti e bambini con crisi parziali e secondariamente generalizzate refrattarie (riduzione delle crisi del 27% dei casi); monoterapia?

Effetti collaterali lievi e transitori: irritabilità, difficoltà di concentrazione e apprendimento; aumento ponderale; sintomi vestibolari; scarse interazioni farmacologiche.

## LEVETIRACETAM

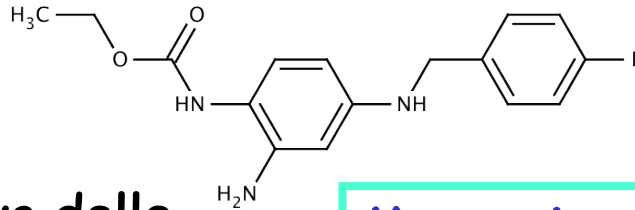
Analogo strutturale del piracetam, farmaco nootropo\*.

Il meccanismo d'azione è tuttora oscuro: non interagisce con i consueti target molecolari.

Efficacia: in monoterapia o terapia aggiuntiva per adulti con crisi parziali; mioclono post-ipossico e post-encefalitico

Farmaco ben tollerato: lievi effetti collaterali di tipo neurologico: sonnolenza, astenia, difficoltà nella coordinazione, alterazioni comportamentali.

# RETIGABINA

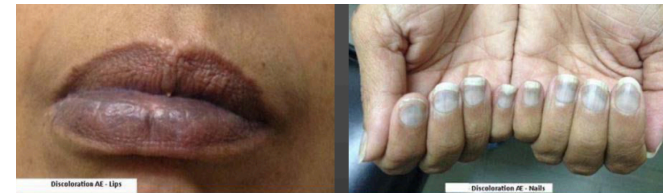


## Usi terapeutici

trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre associazioni appropriate di farmaci si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate

## Meccanismo d'azione

- *potassium channel opener*: modulatore allosterico positivo del canale K<sup>+</sup> (Kv7.2-7.5)
- debole interazione con i recettori GABAA e con i canali Na<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup>



## Effetti collaterali

- per trattamenti prolungati: colorazione blu della pelle (unghie e labbra) e alterazioni dei pigmenti retinici → controlli oculistici periodici (reversibilità?)
- prolungamento dell'intervallo QT → attenzione ai pazienti cardiopatici e monitoraggio ECG

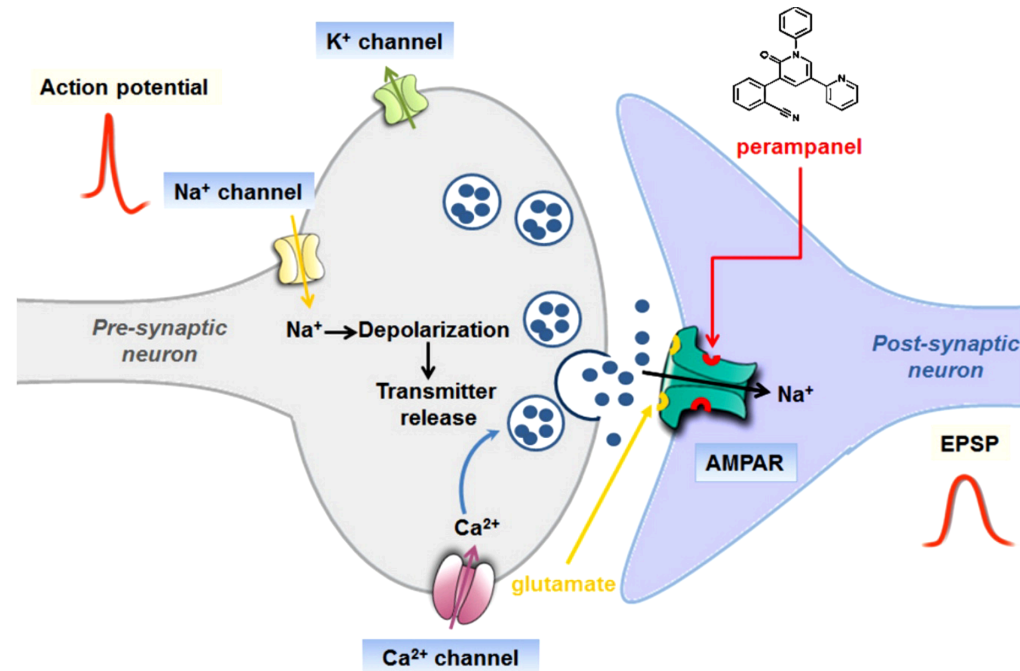
# PERAMPANEL

## Usi terapeutici

- trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore a 12 anni
- non attivo sulle crisi di assenza (in modelli animali)

## Effetti collaterali

- capogiri.
- sonnolenza.
- sensazione di avere la testa leggera.
- nausea
- stanchezza.
- aumento di peso



## Meccanismo d'azione

- antagonista selettivo non competitivo dei recettori AMPA
- non inibisce la trasmissione glutammatergica mediata da recettori NMDA o kainato

# Note generali di terapia antiepilettica

accurata valutazione clinica ed EEGrafica  
rimozione di fattori causali e precipitanti  
protocolli terapeutici da adattare al singolo paziente

- iniziare con il farmaco di prima scelta
- aumentare gradualmente le dosi
- in caso di inefficacia, sostituire gradualmente il farmaco
- aggiungere eventualmente un secondo farmaco
- monitorare i livelli plasmatici dei farmaci
- non modificare bruscamente la terapia
- psicoterapia di supporto

## TERAPIA IN GRAVIDANZA

- L'esposizione fetale a fenitoina, carbamazepina, valproato, fenobarbital e altri anticomiziali di più vecchia generazione è stata associata ad anomalie congenite, quali labiopalatoschisi, spina bifida (ac. valproico), alterazioni cardiache e difetti del tubo neurale.
- Elevate concentrazioni plasmatiche, o multiterapia, aumentano il rischio di malformazioni.
- I farmaci più recenti non sono teratogeni sugli animali.

# DURATA DELLA TERAPIA

- La sospensione della terapia dopo 2 anni senza crisi comporta ricomparsa della crisi in 1/3 dei pazienti.

Il rischio di recidiva negli adulti con epilessia senza crisi convulsive da almeno 2 anni è più alto nei soggetti in cui:

- l'epilessia ha avuto un esordio dopo l'età pediatrica,
- in coloro che impiegavano più farmaci antiepilettici ,
- nei pazienti in cui le crisi convulsive si presentavano mentre erano in trattamento ,
- nei pazienti con convulsioni miocloniche o tonico-cloniche,
- o che hanno avuto alterazioni all'EEG nell'ultimo anno.

## Sospensione dei farmaci antiepilettici

• L'interruzione della terapia antiepilettica dovrebbe essere decisa assieme al Neurologo. Nelle donne che hanno in previsione una gravidanza, modifiche al trattamento dovrebbero essere fatte prima del concepimento.

• **L'interruzione dei farmaci antiepilettici deve essere graduale**. La dose dovrebbe essere ridotta del 10% ogni 2-4 settimane per la Carbamazepina, Lamotrigina, Fenitoina , Valproato di sodio , Vigabatrin , e del 10% ogni 4 settimane per i barbiturici , le benzodiazepine, ed Etosuccimide.

Circa il 30% dei pazienti con epilessia non sono curabili con i farmaci attualmente disponibili. **La resistenza alla terapia farmacologica è comunemente riscontrata in specifiche sindromi epilettiche idiopatiche e sintomatiche.** Si ritiene che i meccanismi biologici che sottendono la resistenza ai farmaci siano molteplici e complessi.

Diverse condizioni possono modificare e ridurre l'efficacia di un farmaco: **(i)** modifiche dell'assorbimento/eliminazione; **(ii)** alterazioni a livello del sito di azione; **(iii)** alterazioni strutturali e funzionali del parenchima cerebrale che interferiscono con l'effetto.