

SIMON SHORVON

# **TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA**

III EDIZIONE

Edizione Italiana a cura di  
**ROBERTO MUTANI – GIORGIO CAPIZZI**



EDIZIONI MINERVA MEDICA

*Edizione originale pubblicata con il titolo:*  
S. Shorvon  
*Handbook of Epilepsy Treatment – 3<sup>rd</sup> edition*  
©2010 by Blackwell Publishing Ltd.

Questo volume è stato pubblicato con l'autorizzazione della Blackwell Publishing Ltd. La traduzione è stata effettuata a cura delle Edizioni Minerva Medica S.p.A. dal testo originale in lingua inglese. Le Edizioni Minerva Medica S.p.A. dichiarano di aver dedicato la massima attenzione nel curare la traduzione italiana del presente volume e sollevano da ogni responsabilità la Blackwell Publishing Ltd.

Nessuna parte di questo libro può essere riprodotta in nessuna forma senza il permesso scritto del proprietario originale del copyright, Blackwell Publishing Ltd.

Curatori dell'edizione italiana:

**ROBERTO MUTANI**

*Professore Emerito di Neurologia, Università degli Studi di Torino*

**GIORGIO CAPIZZI**

*Professore associato di Neuropsichiatria Infantile, Università di Torino, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche*

Traduzione del testo a cura delle Dott.sse:

E. Montalenti

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

E. Rainò, R. Vittorini

*Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche*

ISBN 978-88-7711-762-5

© 2013 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.P.A. – CORSO BRAMANTE 83/85 – 10126 TORINO

*Sito Internet:* [www.minervamedica.it](http://www.minervamedica.it) / e-mail: [minervamedica@minervamedica.it](mailto:minervamedica@minervamedica.it)

---

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

# Presentazione all'edizione italiana

Siamo lieti di presentare l'edizione italiana della nota opera di Simon Shorvon " *Handbook of Epilepsy Treatment, III Ed.* ". Il professor Shorvon è noto agli epilettologi quale eminente clinico e ricercatore nel campo dell'epilessia, docente di Neurologia all'University College di Londra e consulente neurologo al *National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, Londra*. Questo testo rappresenta la versione ridotta, e quindi più agile, del ponderoso testo scritto da più autori e edito con grande successo da Emilio Perucca, Jerome Engel e dallo stesso Shorvon per la medesima casa editrice. Proprio il fatto che tale riduzione sia stata eseguita da un unico autore assicura una visione di insieme omogenea ed equilibrata, non sempre presente nelle opere scritte a più mani. È stato inoltre mantenuto il massimo aggiornamento nell'esposizione relativamente ai più recenti dati epidemiologici, alla classificazione ILAE delle crisi e delle sindromi epilettiche e ai vari meccanismi operativi neurobiologici, sia di tipo neurofisiologico che genetico e biologico-molecolare.

Grande rilevanza è stata giustamente data agli aspetti clinici e terapeutici dell'epilessia in gruppi specifici di popolazione: donne, anziani e bambini. Rispetto a questi ultimi, in particolare, i dati proposti risultano interessanti, considerati i limiti operativi ed etici delle sperimentazioni cliniche nell'infanzia.

L'opera offre una trattazione completa dei principi cinetici e dinamici della terapia con i farmaci antiepilettici, sia classici che di nuova e nuovissima generazione, e dei criteri di scelta terapeutica in soggetti di nuova diagnosi, in quelli con epilessia cronica attiva o in remissione e, infine, nello stato di male. Molto apprezzabile per la sua rilevanza, ormai ampiamente riconosciuta, è il capitolo relativo alla presenza di disturbi psichiatrici nei soggetti con epilessia e dei conseguenti problemi terapeutici. Un ampio capitolo è, infine, dedicato ai pazienti farmacoresistenti, suscettibili di valutazione e approccio chirurgico (sia nel caso di lesione dimostrata che non dimostrata alle indagini di neuroimmagine) o stimolazione vagale.

Le citazioni bibliografiche sono accurate e recenti e le posizioni personali dell'autore, in qualche aspetto talora divergenti dall'opinione corrente o emergente, vengono sempre proposte con modalità dialettiche costruttive che invitano il lettore, sia epilettologo di esperienza che neofita, ad apprezzare il valore del ragionamento e della discussione critica. È anche per quest'ultimo aspetto, oltre che per la modernità dell'opera, che abbiamo accettato con piacere di curarne l'edizione italiana.

ROBERTO MUTANI, GIORGIO CAPIZZI

# Prefazione alla terza edizione

Questa monografia fa parte di una serie di manuali prodotti in associazione ai testi di riferimento, redatti da più autori, pubblicati da Wiley-Blackwell. La terza edizione del testo di riferimento *Terapia dell'epilessia* (di cui siamo stati editori io stesso, Emilio Perucca e Jerome Engel) è stata pubblicata nel 2009 ed ora anche questo manuale è arrivato alla sua terza edizione.

Entrando nella seconda decade dell'era di internet, la prima domanda da porsi quando si progetta un testo scritto è una questione fondamentale: sono ancora necessari libri di questo tipo? In un'era in cui le informazioni sono prontamente disponibili con un click su Google, un libro, i cui contenuti e la cui forma non sono continuamente aggiornati, ha ancora una funzione o, come qualcuno potrebbe sostenere, è un resto fossile di una vita passata?

La mia opinione è chiara: i libri che concentrano e filtrano le informazioni sono necessari e consigliabili, nel campo della terapia dell'epilessia come in qualsiasi altro argomento, per almeno tre motivi:

1. l'accuratezza dell'informazione: Internet è onnicomprensivo ma non accurato. In rete ci sono molte informazioni fasulle, selvagge ed irresponsabili, molti dati non accurati o non accreditati, e molte opinioni che non hanno nulla a che vedere con la scienza medica. Un libro può evitare queste trappole;
2. il riassunto delle informazioni in una forma breve, concisa e facilmente accessibile: questo è ciò che ho cercato di fare, evitando ripetizioni, ridondanze e verbosità. Il successo del lavoro verrà giudicato dal lettore, ma l'aggregazione delle informazioni in un libro è sicuramente di vantaggio rispetto alla ricerca senza limiti dell'informazione in rete;
3. coerenza nella visione e nell'approccio: questo libro è scritto con un unico punto di vista: quello del neurologo clinico specializzato in epilessia. Non è un libro scientifico, teoretico o populista, ma un testo medico. Il pubblico a cui è rivolto sono i medici che vedono e trattano pazienti con epilessia. La rete, per la sua natura onnicomprensiva, non può avere questo approccio specifico.

Queste sono le giustificazioni per aver affrontato una terza edizione. Le prime due furono pubblicate rispettivamente 10 e 4 anni fa, furono accolte generosamente e, spero, soddisfecero almeno in parte il proposito di informare e far progredire le conoscenze sulla terapia dell'epilessia. Come in tutti i campi della medicina, tuttavia, le terapie cambiano, le conoscenze sono aumentate e molte informazioni nuove sono arrivate sulle scrivanie dei medici. Compilare una terza edizione è un'opportunità di aggiornare le conoscenze oltre, ovviamente, di correggere i difetti delle precedenti edizioni.

Come notai nell'edizione precedente, questo libro contiene più o meno tutte le mie conoscenze sulla terapia dell'epilessia. È preoccupante pensare che tutto il proprio sapere professionale possa essere contenuto in un paio di Megabyte (la prima bozza dell'intero libro occupava meno di cinque megabyte e poteva essere salvata in una "pennetta" più piccola di un'unghia, ma questa è l'umiliante realtà). Un'ulteriore preoccupazione è il fatto che il testo di un autore singolo presenti il pericolo di inserire preconcetti ed errori. A mia difesa, sostengo che questo svantaggio debba essere confrontato con i vantaggi di una maggiore coerenza e l'assenza di omissioni o ripetizioni. Evitare questi difetti è stata una preoccupazione costante nello scrivere questo libro.

Lo scopo di questa edizione è esattamente quello delle precedenti e quindi cito testualmente dalla seconda edizione:

*"Il fine è quello di riassumere i numerosi e vari trattamenti dell'epilessia in modo conciso, chiaro, equilibrato e pratico. Sono state trattate le terapie mediche e chirurgiche, così come la terapia nell'adulto e nel bambino. Vengono affrontati sia i problemi clinici frequenti che quelli che si incontrano raramente, le terapie utilizzate di frequente così come le terapie applicate di rado. Vuole essere un testo maneggevole che guidi la pratica clinica ed una terapia ra-*

zionale, ed essere una riferimento facilmente accessibile, un catalogo della terapia dell'epilessia. Sono state enfatizzate le informazioni accertate e dimostrate, che ho cercato di fornire in modo semplice e con parsimonia ma che comunque desse al lettore una chiara idea delle basi scientifiche della pratica corrente. La visione scientifica è importante e, dove e quando possibile quanto affermato ha tentato di essere basato su scienza ed evidenza. In alcune aree di terapia, tuttavia, mancano dati basati sull'evidenza (soprattutto nel campo della terapia chirurgica) e non sono disponibili dati relativi ai risultati a lungo termine, rischi e benefici. In questi campi il libro inevitabilmente riflette il giudizio e le esperienze aneddotiche dell'autore".

Il testo è strettamente legato alla mia esperienza professionale, ormai trentennale, nel campo dell'epilessia, svolta a Londra, al *National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square* ed è pesantemente influenzato da questa. Il libro riflette anche il lavoro della Lega Internazionale Contro l'Epilessia, al cui comitato esecutivo partecipo da più di 17 anni. Questi fattori determinano il contesto ed una visione specifica dell'argomento che spero aggiungano coerenza ed interesse.

Nella precedente edizione ho considerato tre aree di sviluppo nella terapia dell'epilessia che si sono verificate nel periodo fino al 2005 e che ritengo meritino particolare menzione. La prima è stata la genetica molecolare, sebbene, cinque anni dopo, si debba ammettere che l'impatto in area terapeutica è stato inferiore al previsto. L'obiettivo di una terapia specifica per il corredo genómico individuale, che cinque anni orsono venne sbandierata da alcuni colleghi e che sembrava essere vicino, ora sembra irrealizzabile nel futuro a breve termine. La seconda è stata la pleora di linee guida (torrente che continua a scorrere) i cui aspetti deteriori ora, nella mia opinione personale, superano i vantaggi. La moda delle linee guida rischia di stancare e portare ad un atteggiamento uniforme. Il pubblico logorato ha veramente bisogno di un'ulteriore imposizione di linee guida? Il terzo filone della terapia attuale identificato nella precedente edizione è l'importanza del coinvolgimento del paziente nelle decisioni mediche che lo riguardano. Questo rimane un punto importante ed anche in questa edizione verrà enfatizzato il valore della comunicazione medico-paziente.

Ci sono numerosi cambiamenti significativi in questa edizione, che spero migliorino il testo. Innanzitutto è cambiata la struttura, riflettendo la maggior attenzione per l'eziologia e le sindromi epilettiche (ora descritte in capitoli separati), l'aumento dei dettagli sui principi di terapia ed una maggiore enfasi data alle tabelle, per riassumere ed estrarre dati.

Dal momento dell'uscita della scorsa edizione, sono arrivati sul mercato almeno cinque nuovi farmaci antiepilettici e numerosi nuovi farmaci sono in via di sviluppo. La carestia nel campo della terapia dell'epilessia, largamente predetta negli anni scorsi, non si è assolutamente verificata. Addirittura, è probabilmente vero che sono in via di sviluppo più terapie nuove e promettenti nel breve periodo intercorso tra l'uscita dell'ultima edizione ed ora che mai nella storia della terapia dell'epilessia. Non è esagerato, spero, pensare che questi farmaci abbiano significativamente migliorato le terapie di molti pazienti. Infine, sono aumentate le conoscenze scientifiche relative alla terapia farmacologica, grazie allo sviluppo della chimica clinica e molecolare, e queste informazioni sono state inserite, dove possibile, nel testo. Gli sviluppi della chirurgia dell'epilessia sono stati meno evidenti, ma anche in questo caso ci sono alcuni argomenti nuovi e degni di nota.

Come nella scorsa edizione, sono state prese alcune decisioni editoriali che devono essere rimarcate. Il riassunto di alcune informazioni in forma di tabella (per facilitare la consultazione) è una scelta deliberata, ma va segnalato che, soprattutto relativamente ai dati farmacologici e farmacocinetici, le informazioni possono essere ancora contraddittorie. Ci possono essere pertanto motivi di discussione, ma le tabelle includono i dati che ritengo essere più affidabili. In secondo luogo, è stato deliberatamente scelto di omettere citazioni bibliografiche, per facilitare la leggibilità del testo. Nell'era di PubMed e Medline, la bibliografia può essere facilmente rintracciata e le citazioni possono comunque essere trovate nei capitoli del libro di testo associato al manuale. Al loro posto è stata inserita una sezione, chiamata "Lecture ulteriori", in cui sono stati inseriti articoli importanti e di revisione e libri, scelti tra i più recenti; questa scelta mi è sembrata avere una maggiore utilità. Infine, il Lettore deve sapere che questo libro, come le edizioni che lo hanno preceduto, è concettualmente ed effettivamente un riassunto del testo redatto da più autori (Terapia dell'Epilessia a cura di SD Shorvon, E. Perucca, e J. Engel, Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2009). Molte delle informazioni contenute in questo manuale hanno le loro basi in questo testo. La scelta dei riferimenti è stata spesso pesante, talora parola per parola e assolutamente influenzata da quest'opera. Voglio cogliere l'occasione per ringraziare

i miei co-editori, il Professor Emilio Perucca ed il Prof. Pete Engel ad anche tutti coloro che hanno contribuito alla stesura dei capitoli (la cui lista è contenuta nella sezione “ringraziamenti”), senza i quali questo manuale non avrebbe potuto essere scritto. Il testo suddetto rimane una pietra miliare nella bibliografia della terapia dell'epilessia.

Ulteriori ringraziamenti vanno all'equipe di produzione della Wiley-Blackwell, Rebecca Huxley e Martin Sudgen per la loro guida ed assistenza da esperti e Lynne e Mathew, ai quali la stesura di questo libro è costata molte notti di lavoro.

In ultimo, ci tengo a ripetere l'avviso già dato nella seconda edizione: sebbene ogni sforzo sia stato fatto per assicurare la correttezza dei dettagli, è possibile che alcuni errori non siano stati rilevati (ad es. relativamente ai dati farmacologici e farmacocinetici). Il lettore è pregato di riferirsi alle informazioni fornite dalle ditte farmaceutiche e di controllare, attraverso la lettura di lavori di riferimento, l'accuratezza dei dati.

SIMON SHORVON

# Indice

|  |     |  |    |
|--|-----|--|----|
| <i>Presentazione all'edizione italiana</i> .....   | V   | Epilessie come risultato di anomalie dello sviluppo cerebrale (le "displasie corticali") ..... | 52 |
| <i>Prefazione alla terza edizione</i> .....  | VII | <b>EPILESSIA SINTOMATICA DA CAUSE ACQUISITE</b> .....  | 56 |
| <b>1. DEFINIZIONI ED EPIDEMIOLOGIA</b> .....   | 1   | Trattamento dell'epilessia sintomatica da cause acquisite .....                                | 57 |
| Definizioni .....  | 1   | Sclerosi ippocampale .....   | 57 |
| Frequenza dell'epilessia e caratteristiche nella popolazione .....   | 3   | Danno prenatale e perinatale .....   | 58 |
| <b>2. TIPO I DI CRISI E LOCALIZZAZIONE ANATOMICA</b> .....   | 7   | Paralisi cerebrale .....   | 58 |
| <b>TIPI DI CRISI</b> .....   | 7   | Encefalopatia post-vaccinazione .....  | 58 |
| Crisi parziali .....   | 8   | Malattie degenerative e demenza .....  | 59 |
| Crisi generalizzate .....  | 10  | Epilessia post-traumatica .....  | 59 |
| Contesto clinico dei diversi tipi di crisi .....   | 13  | Epilessia dopo neurochirurgia .....  | 60 |
| <b>CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI PARZIALI IN BASE AL SITO ANATOMICO DI ESORDIO</b> .....   | 14  | Tumori cerebrali .....   | 61 |
| Crisi parziali ad origine nel lobo temporale .....   | 14  | Infezioni del sistema nervoso centrale .....   | 62 |
| Epilessia parziale ad esordio da strutture extratemporali .....  | 16  | Patologia cerebrovascolare .....   | 67 |
| <b>3. SINDROMI EPILETTICHE</b> .....   | 21  | Altri disturbi neurologici .....   | 69 |
| Classificazione ILAE delle epilessie e delle sindromi epilettiche .....  | 21  | Malattie infiammatorie e immunologiche del sistema nervoso .....                               | 69 |
| Epilessie e sindromi sede-correlate .....  | 22  | <b>CRISI PROVOCATE</b> .....   | 70 |
| Sindromi epilettiche .....   | 23  | Fattori precipitanti le crisi .....  | 71 |
| Epilessia generalizzata idiopatica .....   | 24  | Crisi indotte da fattori metabolici, tossici e farmacologici .....                             | 73 |
| Epilessia mioclono-astatica (piccolo male mioclono-astatico) .....   | 26  | Epilessia riflessa .....   | 75 |
| Epilessia parziale benigna con punte centro temporali .....  | 26  | <b>5. PRINCIPI DI TERAPIA</b> .....  | 79 |
| Epilessia dell'infanzia con parossismi occipitali (epilessia occipitale benigna; epilessia occipitale idiopatica tipo Gastaut) ..... | 27  | <b>PERCHÉ CURARE L'EPILESSIA? GLI SCOPI DELLA TERAPIA</b> .....                                | 79 |
| Epilessia occipitale benigna ad esordio precoce (sinonimo: sindrome di Panayiotopoulos) .....  | 28  | Controllo delle crisi .....  | 79 |
| Altre epilessie parziali benigne .....   | 28  | Evitare gli effetti collaterali .....  | 79 |
| Crisi febbrili .....   | 28  | Evitare le conseguenze sociali dell'epilessia e dell'handicap secondario .....                 | 79 |
| Sindrome di West .....   | 30  | Soppressione dell'attività epilettica subclinica .....   | 79 |
| Sindrome di Lennox-Gastaut .....   | 31  | Riduzione di mortalità e morbilità .....   | 80 |
| Sindrome dello stato epilettico elettrico durante sonno lento (ESES) .....   | 32  | Prevenzione dell'epilettogenesi .....  | 80 |
| Sindrome di Landau-Kleffner .....  | 33  | Miglioramento della qualità di vita .....  | 80 |
| <b>4. CAUSE DELL'EPILESSIA</b> .....   | 35  | Prevenzione dell'epilessia .....   | 80 |
| <b>EPILESSIA IDIOPATICA</b> .....  | 36  | <b>RISCHI CONNESSI ALL'EPILESSIA E AL SUO TRATTAMENTO</b> .....                                | 80 |
| Epilessie pure come risultato di disordini monogenici .....  | 36  | Rischi connessi all'epilessia .....  | 80 |
| Epilessie pure come ereditarietà complessa (presunta poligenica) .....   | 38  | Rischi della terapia con farmaci antiepilettici .....  | 83 |
| <b>EPILESSIA SINTOMATICA DI ORIGINE GENETICA O CONGENITA</b> .....   | 38  | <b>SCELTA DEL FARMACO ANTIEPILETTICO BASATA SUL TIPO DI CRISI</b> .....                        | 84 |
| Epilessia mioclonica progressiva .....   | 44  | Crisi tonico-cloniche generalizzate .....  | 85 |
| Sindromi neuro-cutanee .....   | 48  | Crisi parziali .....   | 85 |
| Epilessia nei disordini cromosomici .....  | 51  | Crisi generalizzate di assenza .....   | 86 |
|  |     | Crisi miocloniche .....  | 87 |
|  |     | Assenze atipiche, crisi atoniche e toniche .....   | 87 |
|  |     | Altri fattori che influiscono sulla scelta del farmaco .....                                   | 88 |
|  |     | <b>TERAPIA DI SPECIFICHE SINDROMI EPILETTICHE</b> .....  | 93 |
|  |     | Crisi neonatali .....  | 93 |
|  |     | Epilessie generalizzate idiopatiche (IGE) .....  | 93 |
|  |     | Sindromi di epilessia parziale benigna dell'infanzia .....                                     | 94 |
|  |     | Crisi febbrili .....   | 95 |
|  |     | Sindrome di West .....   | 96 |

|   |     |  |     |
|---|-----|--|-----|
| Sindrome di Lennox-Gastaut .....  | 97  | Teratogenicità degli antiepilettici .....                          | 138 |
| Sindrome di Landau-Kleffner e ESES .....  | 98  | Gravidanza .....   | 140 |
| Epilessia mioclonica severa dell'infanzia<br>(sindrome di Dravet) .....                     | 99  | Travaglio e puerperio .....  | 143 |
| <b>PRINCIPI DI TRATTAMENTO DEI PAZIENTI DI NUOVA DIAGNOSI</b> .....                         | 99  | <i>Counselling</i> e revisione della terapia preconcezionali ..... | 144 |
| Fattori che influenzano la decisione di trattare .....                                      | 99  | <b>7. PRINCIPI FARMACOCINETICI DELLA TERAPIA</b>                   |     |
| Protocollo terapeutico per i pazienti mai trattati .....                                    | 101 | <b>ANTIEPILETTICA</b> .....  | 145 |
| <b>PRINCIPI DI TERAPIA IN PAZIENTI CON</b>  |     | Assorbimento del farmaco .....                                     | 145 |
| <b>EPILESSIA CRONICA ATTIVA</b> .....   | 103 | Distribuzione dei farmaci .....                                    | 146 |
| Protocollo terapeutico in pazienti con epilessia<br>cronica attiva .....                    | 104 | Eliminazione dei farmaci<br>(metabolismo ed escrezione) .....      | 148 |
| Accertamenti .....  | 104 | Monitoraggio dei livelli plasmatici .....                          | 151 |
| Terapia .....   | 105 | Quando è necessario misurare il livello plasmatico? .....          | 153 |
| <b>TERAPIA DEI PAZIENTI CON EPILESSIA IN REMISSIONE</b> .....                               | 107 | <b>8. FATTORI ANTIEPILETTICI</b> .....                             | 155 |
| <b>DISTURBI PSICHIATRICI IN EPILESSIA</b> .....   | 109 | <b>CARBAMAZEPINA</b> .....   | 155 |
| Depressione e ansia .....   | 109 | Caratteristiche fisico-chimiche .....                              | 156 |
| Psicosi .....   | 113 | Meccanismo d'azione .....  | 156 |
| Disturbi di personalità .....   | 115 | Farmacocinetica .....  | 156 |
| Episodi acuti psicotici e depressivi indotti<br>dai farmaci antiepilettici .....            | 116 | Effetti collaterali .....  | 160 |
| Disturbi psichiatrici e modificazioni di personalità<br>dopo chirurgia dell'epilessia ..... | 116 | Efficacia antiepilettica .....                                     | 165 |
| <b>REAZIONI IDIOSINCRASICHE PERICOLOSE PER LA VITA DOVUTE</b>                               |     | Utilizzo clinico nell'epilessia .....                              | 166 |
| <b>ALLA TERAPIA ANTIEPILETTICA</b> .....  | 117 | <b>CLOBAZAM</b> .....  | 167 |
| Prevenzione .....   | 119 | Farmacocinetica .....  | 168 |
| Trattamento .....   | 119 | Effetti collaterali .....  | 169 |
| <b>TERAPIA COMPLEMENTARE E ALTERNATIVA NELLA EPILESSIA</b> ..                               | 119 | Efficacia antiepilettica .....                                     | 170 |
| <b>COUNSELLING GENETICO IN EPILESSIA</b> .....  | 121 | Impiego clinico nell'epilessia .....                               | 171 |
| Disordini monogenici .....  | 122 | <b>CLONAZEPAM</b> .....  | 172 |
| Disordini genetici complessi multigenici .....  | 123 | Farmacocinetica .....  | 173 |
| <i>Counselling</i> genetico in specifiche sindromi non<br>mendeliane di epilessia .....     | 124 | Effetti collaterali .....  | 174 |
| <i>Counselling</i> genetico in specifiche sindromi<br>epiletiche mendeliane .....           | 125 | Effetto antiepilettico .....                                       | 174 |
| <i>Counselling</i> genetico nelle sindromi di epilessia<br>mioclonica progressiva .....     | 126 | Uso clinico per l'epilessia .....                                  | 175 |
| <b>6. TERAPIA DELL'EPILESSIA IN POPOLAZIONI</b>   |     | <b>ESLICARBAZEPINA ACETATO</b> .....                               | 175 |
| <b>SPECIFICHE</b> .....   | 127 | Farmacocinetica .....  | 176 |
| <b>TERAPIA DELL'EPILESSIA NEI BAMBINI</b> .....   | 127 | Effetti collaterali .....  | 177 |
| Considerazioni generali .....   | 127 | Uso clinico per l'epilessia .....                                  | 177 |
| Terapia delle diverse sindromi epilettiche .....  | 127 | <b>ETOSUCCIMIDE</b> .....  | 177 |
| Terapie specifiche delle diverse eziologie .....  | 127 | Farmacocinetica .....  | 178 |
| Terapia con farmaci antiepilettici .....  | 127 | Effetti collaterali .....  | 179 |
| <b>TERAPIA DELL'EPILESSIA IN PAZIENTI CON HANDICAP</b>                                      |     | Effetto antiepilettico .....                                       | 180 |
| <b>AGGIUNTIVI</b> .....   | 129 | <b>GABAPENTIN</b> .....  | 181 |
| Terapia farmacologica antiepilettica .....  | 129 | Farmacocinetica .....  | 182 |
| Terapia chirurgica .....  | 131 | Effetti collaterali .....  | 183 |
| Scelta del farmaco .....  | 131 | Effetto antiepilettico .....                                       | 184 |
| Istituzionalizzazione .....   | 131 | Uso clinico per l'epilessia .....                                  | 184 |
| <b>EPILESSIA NELL'ANZIANO</b> .....   | 132 | <b>LACOSAMIDE</b> .....  | 185 |
| Diagnosi .....  | 132 | Farmacocinetica .....  | 186 |
| Aspetti generali del trattamento .....  | 132 | Effetti collaterali .....  | 186 |
| Principi di terapia farmacologica .....   | 133 | Efficacia .....  | 187 |
| I farmaci antiepilettici nell'anziano .....   | 134 | Ruolo nella terapia attuale .....                                  | 188 |
| <b>TERAPIA DELL'EPILESSIA NELLA DONNA</b> .....   | 135 | <b>LAMOTRIGINA</b> .....   | 188 |
| Effetti sulla fertilità e ormonali .....  | 135 | Farmacocinetica .....  | 189 |
| Contraccezione .....  | 137 | Effetti collaterali .....  | 190 |
| Mestruazione ed epilessia catameniale .....   | 138 | Effetto antiepilettico .....                                       | 192 |
|   |     | Uso clinico in epilessia .....                                     | 194 |
|   |     | <b>LEVETIRACETAM</b> .....   | 195 |
|   |     | Farmacocinetica .....  | 196 |
|   |     | Effetti collaterali .....  | 197 |
|   |     | Effetto antiepilettico .....                                       | 198 |



|  |     |   |     |
|--|-----|---|-----|
| Uso clinico in epilessia.....  | 200 | ACETAZOLAMIDE.....  | 265 |
| <b>OXCARBAZEPINA</b> .....   | 200 | Farmacocinetica.....  | 265 |
| Farmacocinetica.....   | 202 | Effetti collaterali.....  | 266 |
| Effetti collaterali.....   | 202 | Effetto antiepilettico.....   | 266 |
| Effetto antiepilettico.....  | 204 | Uso clinico in epilessia.....   | 267 |
| Uso clinico nell'epilessia.....                                      | 204 | <b>BENZODIAZEPINE</b> .....   | 267 |
| <b>FENOBARBITAL</b> .....  | 205 | Diazepam.....   | 267 |
| Farmacocinetica.....   | 206 | Clorazepato.....  | 268 |
| Interazioni farmacologiche.....                                      | 208 | Nitrazepam.....   | 269 |
| Effetti collaterali.....   | 208 | <b>CORTICOSTEROIDI ED ACTH</b> .....                                  | 269 |
| Effetto antiepilettico.....  | 210 | Farmacocinetica.....  | 270 |
| Uso clinico in epilessia.....  | 212 | Effetti collaterali.....  | 270 |
| <b>FENITOINA</b> .....   | 213 | Uso clinico in epilessia.....   | 270 |
| Farmacocinetica.....   | 214 | <b>FELBAMATO</b> .....  | 270 |
| Interazioni farmacologiche.....                                      | 216 | Effetti collaterali.....  | 271 |
| Effetti collaterali.....   | 218 | Effetto antiepilettico.....   | 272 |
| Effetto antiepilettico.....  | 221 | Uso clinico in epilessia.....   | 272 |
| Uso clinico in epilessia.....  | 222 | <b>PIRACETAM</b> .....  | 272 |
| <b>PREGABALIN</b> .....  | 223 | Farmacocinetica.....  | 273 |
| Farmacocinetica.....   | 224 | Effetti collaterali.....  | 273 |
| Effetti collaterali.....   | 225 | Utilizzo nel miocloni.....  | 274 |
| Effetto antiepilettico.....  | 225 | Uso clinico in epilessia.....   | 275 |
| Uso clinico in epilessia.....  | 226 | <b>STIRIPENTOLO</b> .....   | 275 |
| <b>PRIMIDONE</b> .....   | 227 | Farmacocinetica.....  | 275 |
| Farmacocinetica.....   | 228 | Effetti collaterali.....  | 276 |
| Effetti collaterali.....   | 229 | Effetto antiepilettico.....   | 276 |
| Effetti antiepilettici.....  | 229 | Uso clinico in epilessia.....   | 276 |
| Uso clinico in epilessia.....  | 229 |   |     |
| <b>RUFINAMIDE</b> .....  | 229 | <b>9. TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA IN URGENZA</b> .....                 | 277 |
| Farmacocinetica.....   | 230 | COME COMPORTARSI IN CASO DI CRISI EPILETTICA.....                     | 277 |
| Effetti collaterali.....   | 231 | Provvedimenti generali.....   | 277 |
| Effetto antiepilettico.....  | 231 | Terapia antiepilettica d'urgenza.....                                 | 277 |
| Uso clinico in epilessia.....  | 231 | Precauzioni necessarie per la somministrazione                        |     |
| <b>TIAGABINA</b> .....   | 232 | parenterale di benzodiazepine.....                                    | 278 |
| Farmacocinetica.....   | 233 | Crisi seriate.....  | 278 |
| Effetti collaterali.....   | 234 | Crisi a grappolo.....   | 278 |
| Effetto antiepilettico.....  | 235 | Trattamento profilattico intermittente.....                           | 278 |
| Uso clinico in epilessia.....  | 236 | <b>STATO EPILETTICO</b> .....   | 279 |
| <b>TOPIRAMATO</b> .....  | 237 | Classificazione dello stato epilettico.....                           | 279 |
| Farmacocinetica.....   | 238 | Farmacocinetica e farmacodinamica nello stato                         |     |
| Effetti collaterali.....   | 239 | epilettico.....   | 279 |
| Effetto antiepilettico.....  | 241 | Caratteristiche cliniche dello stato epilettico                       |     |
| Uso clinico in epilessia.....  | 244 | tonico-clonico.....   | 281 |
| <b>VALPROATO</b> .....   | 245 | La terapia in emergenza dello stato epilettico                        |     |
| Farmacocinetica.....   | 246 | tonico-clonico: misure generali.....                                  | 285 |
| Effetti collaterali.....   | 248 | La terapia in urgenza dello stato epilettico                          |     |
| Efficacia antiepilettica.....  | 252 | tonico-clonico: terapia farmacologica.....                            | 287 |
| Uso clinico in epilessia.....  | 253 | Caratteristiche cliniche e trattamento delle altre                    |     |
| <b>VIGABATRIN</b> .....  | 254 | forme di stato epilettico.....  | 292 |
| Farmacocinetica.....   | 255 | <b>FARMACI ANTIEPILETTICI UTILIZZATI NELLO STATO EPILETTICO</b> ..... | 297 |
| Effetti collaterali.....   | 256 |   |     |
| Effetto antiepilettico.....  | 257 | <b>10. TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'EPILESSIA</b> .....                | 305 |
| Uso clinico in epilessia.....  | 259 | VALUTAZIONE PRECHIRURGICA: PUNTI PRINCIPALI.....                      | 306 |
| <b>ZONISAMIDE</b> .....  | 260 | Selezione dei pazienti.....   | 306 |
| Farmacocinetica.....   | 261 | Approccio al percorso di valutazione.....                             | 309 |
| Effetti collaterali.....   | 262 | <b>TERAPIA CHIRURGICA PER L'EPILESSIA DEL LOBO</b>                    |     |
| Effetti antiepilettici.....  | 263 | <b>TEMPORALE MESALE</b> .....   | 311 |
| Uso clinico in epilessia.....  | 264 | Quali pazienti devono essere valutati?.....                           | 312 |
| <b>ALTRI FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA</b> ..... | 264 | <i>Outcome</i> della chirurgia del lobo temporale mesiale.....        | 325 |

|  |     |  |     |
|--|-----|--|-----|
| Differenti approcci chirurgici sul lobo temporale .....  | 328 | Procedura chirurgica.....  | 347 |
| LA CHIRURGIA NELL'EPILESSIA DELLE REGIONI EXTRATEMPORALI<br>E DELLA NEOCORTECCIA TEMPORALE .....               | 329 | Risultati.....   | 347 |
| Eziologia.....   | 330 | TRANSEZIONE SUBPIALE MULTIPLA .....  | 349 |
| Valutazione prechirurgica .....  | 335 | STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO .....  | 350 |
| DISPLASIA CORTICALE<br>(MALFORMAZIONI DELLO SVILUPPO CORTICALE).....   | 340 | Procedura operatoria e parametri di stimolazione .....   | 350 |
| LA CHIRURGIA NEI CASI IN CUI NON CI SONO LESIONI<br>APPARENTI ALLA NEUROIMMAGINE<br>("CASI RM-NEGATIVI") ..... | 342 | Efficacia della stimolazione vagale.....   | 350 |
| EMISFERECTOMIA, EMISFEROTOMIA E ALTRE AMPIE RESEZIONI  | 343 | Sicurezza e tollerabilità della stimolazione<br>del nervo vago .....                                   | 351 |
| Accertamenti preoperatori .....  | 343 | Ruolo clinico della stimolazione vagale.....   | 352 |
| Tecniche chirurgiche e <i>outcome</i> .....  | 344 | ALTRE PROCEDURE CHIRURGICHE FUNZIONALI .....   | 353 |
| Altre ampie resezioni.....   | 346 | ORGANIZZAZIONE DELLA TERAPIA CHIRURGICA DELL'EPILESSIA:<br>CENTRO PER LA CHIRURGIA DELL'EPILESSIA..... | 354 |
| La sindrome di Sturge-Weber.....   | 346 | <b>FARMACOPEA</b> .....  | 357 |
| CALLOSOTOMIA (SEZIONE DEL CORPO CALLOSO, .....   | 347 | <b>LETTURE CONSIGLIATE</b> .....   | 371 |
| Indicazioni .....  | 347 | <b>INDICE ANALITICO</b> .....  | 405 |
| Valutazione pre-operatoria.....  | 347 |  |     |

# Terapia dell'epilessia in gruppi specifici

## Terapia dell'epilessia nei bambini

### ■ Considerazioni generali

La terapia dell'epilessia nell'infanzia e nei primi anni di vita differisce in modo significativo da quella nell'adolescenza e nell'adulto.

#### *Contesto clinico*

La eziologia, le caratteristiche cliniche e le risposte alla terapia in epilessia sono molto diverse. Sia le crisi che i farmaci possono influenzare il comportamento, l'apprendimento, la scolarità e lo sviluppo sociale ed emozionale. Occorre prestare particolare attenzione allo sviluppo generale sia mentale che neurologico. Circa il 20-30% dei bambini con epilessia ha disabilità di apprendimento e, in molti casi, occorre essere più attenti al deficit intellettuale che all'epilessia. È necessaria un'attenta valutazione psicologica per identificare i problemi e adattare di conseguenza la terapia e i programmi di apprendimento.

#### *Impatto sociale dell'epilessia*

Molto diverso rispetto all'adulto può essere l'impatto sociale dell'epilessia nel bambino (vedi Tab. 5.13 nel capitolo 5). Crescere con le crisi influisce sullo sviluppo della personalità e può interferire con molti aspetti della vita quotidiana, scolarità e scelta professionale. Importante parte del trattamento è, quindi, la presa in carico del bambino e della sua famiglia, dedicando tempo a fornire informazioni e consigli: vi sono poche aree ove il *counseling* è così importante. I bambini con epilessia devono avere uno stile di vita il più normale possibile e va discussa con i genitori (e di proposito evitata) la tendenza comune all'iperprotezione. Modesti aumenti di rischio sono da preferirsi a proibizioni rilevanti.

#### *Epilessia con crisi di caduta*

In caso di epilessia con crisi di caduta (come ad es. nella sindrome di Lennox-Gastaut), sono necessarie speciali precauzioni. Vi è interferenza inevitabile con le attività quotidiane: sono pertanto necessarie precauzioni scolastiche e protezione del viso e del capo con un casco.

### ■ Terapia delle diverse sindromi epilettiche

La diagnosi di sindrome epilettica è molto più importante nel bambino rispetto all'adulto a causa della maggiore eterogeneità dell'epilessia nell'infanzia. Il tipo e gli effetti della terapia e la prognosi variano considerevolmente a seconda delle diverse sindromi. Le terapie specifiche delle sindromi più comuni sono esposte a pp.93-99.

### ■ Terapie specifiche delle diverse eziologie

Ci sono varie terapie mediche specifiche che devono essere prese in considerazione nei vari disturbi metabolici genetici alla base di epilessie infantili. Alcune di esse sono elencate nella tabella 6.1.

### ■ Terapia con farmaci antiepilettici

Il trattamento farmacologico del bambino non solo è diverso da quello dell'adulto ma cambia a seconda dell'età del bambino. L'assorbimento dei farmaci è in genere più veloce nel bambino rispetto all'adulto e la loro emivita è elevata nelle prime 1-3 settimane per ridursi successivamente. Il metabolismo dei farmaci è rapido nell'infanzia e rallenta nell'adolescenza fino ai valori dell'adulto. Pertanto, il bambino richiede dosi più elevate per unità di peso e tali dosi variano nel tempo.

Anche la farmacodinamica dei farmaci è diversa. Un esempio è dato dall'effetto paradossale dei barbiturici e della benzodiazepine, che provoca sedazione nell'adulto ma eccitazione nel bambino.

Gli effetti collaterali sono difficili da riconoscere nella prima infanzia e i bambini con deficit di apprendimento possono avere difficoltà a comunicare i loro sintomi, rendendo così necessaria un'ipersorveglianza.

Nei bambini in età scolare è opportuno evitare l'assunzione tre volte al dì poiché la seconda dose viene spesso dimenticata e l'assunzione a scuola può essere imbarazzante per il bambino. L'assunzione due volte al dì è stata resa possibile dalle preparazioni a lento rilascio di valproato e carbamazepina che consentono di mantenere un adeguato livello plasmatico.

**Tabella 6.1** Disordini infantili che si presentano con crisi epilettiche per le quali vi è terapia specifica, senza uso di antiepilettici

| Disordine                             | Test diagnostico   | Terapia            |
|---------------------------------------|--|--------------------|
| Deficit tipo 1 (Glut-1) del trasporto | Rapporto glucosio CSF/plasma <0,5, mutazione gene <i>Glut 1</i>  | Dieta chetogena    |
| Deficit di biotinidasi                | Biotinidasi ematica  | Biotina            |
| Deficit di piridossina                | Effetto della terapia. Deidrogenasi semialdeide alfa-amino-adipica urinaria. Mutazione gene <i>antiquitina</i> | Piridossina        |
| Deficit di piridossal-5-fosfato       | Effetto della terapia. Neurotrasmettitori CSF  | Piridossal-fosfato |
| Deficit di sintesi della serina       | Bassa serina CSF, attività enzimatica fibroblasti  | Serina             |
| Deficit di ossidazione acidi grassi   | Acidi organici urinari, acilcarnitina ematica  | Dieta              |
| Deficit di sintesi della creatinina   | MRS. Acido guanidinoacetico urinario   | Creatinina         |

AED, farmaci antiepilettici; CSF, liquor; MRS, spettroscopia in risonanza magnetica.

L'uso di farmaci antiepilettici appena usciti è stato meno studiato nei bambini rispetto agli adulti e, pertanto, tali farmaci non dovrebbero essere usati come farmaci di prima scelta se non in situazione speciali (come ad es. il vigabatrin nella sindrome di West associata alla sclerosi tuberosa). Nel Capitolo 8 sono esposti in dettaglio gli studi dei singoli farmaci nei bambini.

### Dieta chetogena

È una dieta iperlipidica e ipoglicidica, introdotta in epilessia negli anni '20 e oggetto di recente nuovo interesse. Il suo uso è limitato all'epilessia severa farmaco-resistente dell'infanzia e non dell'età adulta, ove il suo uso è difficile e pericoloso.

La dieta consente una adeguata dose di proteine. L'apporto calorico deriva da 1 g/kg di proteine e 5-10 g di carboidrati/die e per il resto (usualmente il 75% di quanto consentito giornalmente) sotto forma di trigliceridi a catena lunga. La dieta deve essere seguita strettamente, compito spesso arduo e difficile sia per il bambino che per i genitori.

L'esatto meccanismo dell'indubitabile effetto antiepilettico è sconosciuto. La dieta mima le modificazioni biochimiche del digiuno prolungato (bassa assunzione glicidica) con passaggio dal metabolismo aerobico a quello chetogeno e produzione di corpi chetogeni nel fegato. Essi vengono trasportati nel cervello da un acido monocarbossilico e sono utilizzati al posto del glucosio per produrre energia. Questa modificazione metabolica ha un marcato effetto antiepilettico, come dimostrato nell'animale e nell'uomo. Ottenere la modifica metabolica richiede però la difficile dedizione ad una dieta spesso sgradevole.

La dieta è in genere riservata ai bambini con sindrome

di West o di Lennox-Gastaut oppure altre forme di epilessia severa. Un'indicazione specifica è nei bambini con deficit di trasportatore di glucosio (GLUT-1) e deficit di piruvato-deidrogenasi, nei quali la dieta è la terapia di prima scelta e può consentire la sopravvivenza. I candidati ideali sono i portatori di cannula gastrostomica. La dieta è potenzialmente pericolosa e deve essere evitata nel deficit di piruvato-carbossilasi, porfiria, deficit di carnitina, deficit di ossidazione di acidi grassi e disordini mitocondriali (Tab. 6.2).

La esatta costituzione della dieta va individualmente calcolata per ogni paziente. Il rapporto grassi/glicidi-

**Tabella 6.2** Indicazioni e controindicazioni della dieta chetogena

#### Indicazioni

Epilessia refrattaria nei bambini  
 Deficit della proteina trasportatrice di glucosio (GLUT-1)  
 Deficit di piruvato-decarbossilasi  
 Encefalopatie epilettiche (ad es. sindrome di West o di Gastaut)  
 Sclerosi tuberosa e altre epilessie con displasia corticale  
 Epilessia mioclonica severa dell'infanzia (SMEI, sindrome di Dravet)  
 Nutrizione artificiale nei neonati (latte) e nei bambini (gastrostomia)  
 Alcuni disordini mitocondriali

#### Controindicazioni

Deficit di piruvato-carbossilasi  
 Porfiria  
 Deficit primario di carnitina  
 Deficit di ossidazione di acidi grassi

**Tabella 6.3** Effetti collaterali della dieta chetogena

|  |
|--|
| Costipazione   |
| Peggioramento di reflusso gastro-esofageo                                  |
| Deficit di vitamine idro-solubili (se non aggiunte)                        |
| Aumento ematico di colesterolo, trigliceridi e colesterolo a bassa densità |
| Calcoli renali   |
| Perdita di peso  |
| Peggioramento di acidosi con conseguenti patologie                         |
| Fratture ossee   |
| Deficit di vitamina D e selenio  |
| Cardiomiopatia   |

proteine è basato su età, statura, peso e attività del paziente. Nella prima infanzia tale rapporto è spesso di 3/1 per fornire proteine addizionali, mentre nei bambini di maggiore età è di 4/1. Nei bambini obesi e negli adolescenti il rapporto è 3/1. L'apporto calorico è il 75% di quello raccomandato giornalmente per l'età. L'apporto di liquidi deve essere regolare e viene raccomandata l'aggiunta di magnesio, zinco, vitamine C, D e B, e calcio.

Gli effetti sull'epilessia possono essere rilevanti. I primi studi degli anni '20 e '30 avevano indicato ottimi risultati che sono stati confermati di recente da studi compiuti in accordo con gli standard attuali. Lo studio della Johns Hopkins University ha mostrato, a un anno, la riduzione delle crisi (>50%) nel 50% dei 150 bambini trattati e la riduzione del 90% nel 27% di essi. Dopo 3-6 anni il 44% manteneva il miglioramento. La dieta consente, inoltre, la riduzione della terapia concomitante. Altri benefici includono il miglioramento del comportamento sia in presenza che in assenza di autismo. La dieta può essere continuata per mesi o anni, e l'usuale periodo di trattamento è di 1-2 anni quando essa dà buoni risultati all'inizio. Circa il 10% dei bambini continua la dieta per quattro o più anni ed è stato descritto un paziente che la ha mantenuta per 15 anni senza importanti effetti collaterali. La sospensione della dieta deve essere graduale nell'arco di 3-6 mesi.

Gli effetti avversi non sono inusuali (Tab. 6.3). All'inizio compaiono transitoriamente vomito, disidratazione e rifiuto del cibo. Talora si ha costipazione, reflusso gastroesofageo e acidosi. L'effetto sull'accrecimento è un problema: una recente revisione sulla dieta in 237 bambini ha mostrato che l'indice di aumento del peso era calato dopo tre mesi, ma era poi rimasto costante fino a tre anni. Vi è anche un effetto sull'altezza. Nel 5-8% dei soggetti compaiono calcoli renali. L'ipercolesterolemia è comune. Rari effetti avversi sono: cardiomiopatia, pancreatite, deficit vita-

minico, ipoproteinemia, acidosi tubulare renale di Fanconi e intervallo Q-T prolungato. Negli adulti, nei quali la dieta è sconsigliata, è stata descritta coronaropatia con infarto del miocardio e ipercolesterolemia.

## Terapia dell'epilessia in pazienti con handicap aggiuntivi

Nella terapia di questi pazienti vi sono vari motivi di complicazione (Tab. 6.4). Essi sono rappresentati da difficoltà di memoria e di comunicazione, coesistenza di patologie mentali, decisioni prese dai familiari o badanti, possibili aspetti inusuali dell'epilessia, minori capacità di adattamento e sociali, aggiuntive difficoltà di linguaggio e talora aspetti comportamentali. Vi è, inoltre, una tendenza alquanto nichilistica, alla quale occorre opporsi, a non approfondire gli aspetti specifici dell'epilessia.

### ■ Terapia farmacologica antiepilettica

Il 25-50% dei soggetti con deficit severi di apprendimento ha l'epilessia, spesso associata a comorbilità

**Tabella 6.4** Problemi specifici di diagnosi e terapia in soggetti con handicap

#### Problemi di diagnosi

|  |
|--|
| Comunicazione  |
| Difficoltà di memoria  |
| Aspetti inusuali dell'epilessia                                    |
| Distinzione fra crisi epilettiche e psicogene                      |
| Distinzione fra epilessia e manierismi-stereotipie                 |
| Identificazione di sintomi indotti da neurolettici e altri farmaci |
| Comorbilità psichiatrica o di altro genere                         |

#### Problemi di terapia

|  |
|--|
| Comunicazione gestita dai familiari o badanti  |
| Disturbi intercritici  |
| Difficile riconoscimento degli effetti collaterali (ad es. sedazione, alterazioni comportamentali) |
| Effetti avversi inusuali   |
| Peggioramento delle crisi indotto dagli antiepilettici   |
| Andamento imprevedibile dell'epilessia e tendenza allo stato di male                               |
| Evitare il danno cerebrale indotto dalle crisi   |
| Terapia delle comorbilità e "penombre diagnostiche"  |
| Attitudine dei familiari e badanti   |
| Rischi di iperterapia  |
| Scelta inusuale di farmaci o di formulazioni farmacologiche  |

fisiche e comportamentali che influenzano la terapia farmacologica. In questi soggetti, inoltre, l'epilessia è spesso severa e resistente ai farmaci. Si applicano comunque gli usuali principi della terapia farmacologica, ma alcuni punti necessitano di essere sottolineati.

### *Trascurare le crisi epilettiche e il ruolo dei disturbi intercritici*

Brevi crisi non epilettiche possono passare inosservate. Problemi comportamentali possono essere una manifestazione di attività critica o intercritica e, in particolare, il comportamento autistico può essere correlato all'attività epilettica. Occasionalmente, pertanto, la terapia farmacologica dell'EEG può essere giustificata. Nella sindrome di Landau-Kleffner le caratteristiche autistiche, anche in assenza di crisi cliniche, possono essere la manifestazione di attività epilettica. In altre sindromi, quali quella di Lennox-Gastaut, dati non controllati suggeriscono che i disturbi comportamentali possono migliorare se l'attività intercritica viene ridotta dalla terapia farmacologica.

### *Trascurare gli effetti collaterali*

La vigilanza relativa agli effetti collaterali è particolarmente importante, dato che in presenza di danno cerebrale gli effetti collaterali farmacologici tendono ad essere più frequenti, a comparire a bassi livelli plasmatici e ad assumere aspetti inusuali. Esempi sono la confusione, sintomi neurologici, modifiche comportamentali e deterioramento mentale, encefalopatia e aumento di peso attribuibile ai neurolettici e all'inattività. I bambini ipotonici sono ipersensibili all'azione muscolo-rilassante delle benzodiazepine; distonia e atassia possono comparire in pazienti con preesistenti deficit motori.

L'incapacità di comunicare significa che gli effetti collaterali non vengano riferiti e possano essere trascurati; la frustrazione stessa di non riuscire a comunicare può potenziare i disturbi comportamentali. È dovere ineludibile del medico curante vigilare sui possibili effetti collaterali, onde prevenire disagio e danno.

### *Diagnosi sbagliata di epilessia*

Vari manierismi ripetitivi, bruxismo, dondolamento del capo e altre stereotipie comuni nella disabilità di apprendimento possono essere erroneamente diagnosticati come epilettici. Nella sindrome di Rett vari fenomeni non epilettici, quali iperventilazione, manovre di Valsalva, sincopi e stereotipie, possono essere confusi con l'epilessia.

### *Peggioramento delle crisi indotto dagli antiepilettici*

Un problema sottostimato è costituito dal fatto che, in alcuni soggetti con deficit di apprendimento, molti farmaci possono causare l'aumento, anche severo, delle crisi epilettiche. In molti pazienti i sedativi potenziano le crisi e sono, pertanto, da evitarsi. In genere la sonnolenza peggiora le crisi e occorre ridurre la dose di qualsiasi farmaco inducente sonnolenza.

Carbamazepina e oxcarbazepina possono peggiorare le crisi generalizzate "minori", assenze atipiche e crisi miocloniche o atoniche. Le benzodiazepine scatenano o peggiorano le crisi toniche, mentre vigabatrin e tiagabina esacerbano le assenze, le crisi toniche e miocloniche e possono causare uno stato di male non convulsivo. La lamotrigina potenzia le crisi dell'epilessia mioclonica severa dell'infanzia e il levetiracetam causa nuove crisi tonico-cloniche in soggetti con deficit di apprendimento. La fenitoina può peggiorare crisi e funzionamento di soggetti con malattia di Unverricht-Lundborg. In pazienti con epilessie miocloniche (compresa la sindrome di Lennox-Gastaut) le crisi possono essere peggiorate da carbamazepina, oxcarbazepina, tiagabina e vigabatrin.

### *Crisi seriate e raggruppate, episodi di stato di male*

Questi fenomeni sono comuni nei pazienti con epilessia severa e deficit di apprendimento. Problemi apparentemente minori, quali infezioni intercorrenti o semplici cambi di ambiente, possono assumere valore scatenante. La terapia di emergenza (vedi p. 277) va instaurata molto più precocemente e frequentemente rispetto ai soggetti senza handicap. Talora occorre modificare il regime terapeutico poiché i soggetti con handicap hanno spesso particolare sensibilità ai comuni farmaci. Per ciascun soggetto è bene definire programmi terapeutici di emergenza, sulla base dell'esperienza precedente, e metterli per iscritto, onde renderli disponibili a coloro che seguono il paziente e ai servizi di emergenza.

### *Eccesso di terapia*

Nei soggetti con handicap ed epilessia resistente l'eccesso di terapia può essere un problema. Le ragioni sono molte e complesse: severità dell'epilessia, necessità di una terza persona che decida la terapia a tutela del disabile, difficoltà di comunicare gli effetti collaterali e tendenza dei familiari/badanti all'iperprotezione. È vitale opporsi a tale tendenza: con la riduzione del carico farmacologico antiepilettico si ottengono spesso grandi benefici, senza perdere il controllo delle crisi.

### *Prevenzione del danno cerebrale indotto dalle crisi*

Vi sono alcune prove che in particolari circostanze le crisi possano danneggiare lo sviluppo cerebrale. L'esempio migliore è dato dal deterioramento motorio a gradini che può insorgere nella sindrome di Sturge-Weber a seguito di episodi di crisi severe e, pertanto, in questa sindrome lo stato di male e le crisi prolungate devono essere prontamente trattati in modo aggressivo. La prognosi della sindrome di Down è migliore in caso di controllo precoce delle crisi. Le resezione chirurgica precoce di lesioni focali, in specie displasie corticali, migliora molto lo sviluppo delle funzioni cerebrali se produce controllo delle crisi.

### *Considerazioni psichiatriche*

La presenza di disordini affettivi o altri problemi mentali è doppiamente probabile nei soggetti con epilessia e deficit di apprendimento. La depressione può passare inosservata, in quanto attribuita al deficit di apprendimento ("penombra diagnostica"), e deve essere trattata come nei soggetti senza handicap. Gli attacchi non epilettici sono molto frequenti nei soggetti con handicap cognitivo, forse anche a causa delle limitate capacità comunicative con le quali esprimere i conflitti emozionali.

## ■ Terapia chirurgica

La terapia chirurgica può essere utile a pochi pazienti con epilessia e la presenza di handicap non pone di per sé alcun veto. Tuttavia la valutazione prechirurgica deve essere fatta in centri specializzati: i problemi da affrontare riguardano il guadagno di qualità di vita e il consenso informato.

## ■ Scelta del farmaco

In genere è bene usare antiepilettici ad ampio spettro, possibilmente in monoterapia e dando la preferenza a farmaci non sedativi. In questi pazienti la scelta cade su lamotrigina, valproato, topiramato e zonisamide, mentre fenitoina, barbiturici e pregabalin vengono evitati. Il levetiracetam può essere utile ma va utilizzato con cautela, vista la sua tendenza a peggiorare il comportamento in senso aggressivo. La carbamazepina è un farmaco eccellente nei soggetti con disabilità di apprendimento: deve però essere evitata in caso di crisi generalizzate a causa della sua nota tendenza a peggiorare le assenze atipiche o le crisi miocloniche.

Gli antiepilettici possono avere effetti specifici nei pazienti con disabilità di apprendimento. La lamotrigina ha azione stabilizzante sul tono dell'umore e produce

effetti benefici sul comportamento sociale nei soggetti con sindrome di Lennox-Gastaut e altre condizioni con disabilità di apprendimento, attraverso l'aumento di attenzione e vigilanza. Tuttavia essa può produrre iperattività, irritabilità, peggioramento delle crisi miocloniche, blefarospasmo e sintomi ticcosi tipo sindrome di Gilles de la Tourette. Il rischio di tossicità da valproato è elevato in soggetti con ritardo di sviluppo e difetti congeniti del metabolismo, in specie disordini mitocondriali. Questi ultimi possono non essere stati diagnosticati e, pertanto, è buona norma usare cautela nel somministrare valproato a bambini con disabilità di apprendimento. In questi soggetti l'uso del gabapentin è stato associato ad aggressività, mioclono, ipereccitabilità, turbe caratteriali e motorie di tipo coreico. Un aspetto importante è la formulazione del farmaco nei soggetti incapaci di deglutire le compresse o nutriti per via parenterale.

## ■ Istituzionalizzazione

In generale, fra i soggetti istituzionalizzati, il 30-50% ha l'epilessia. L'epilessia è presente nel 50% di coloro che hanno un QI <20 e nel 35% di coloro con QI di 35-50. Le crisi sono comuni nei soggetti con danno cerebrale postnatale. La frequenza di handicap nei soggetti con epilessia è difficile da accertare. In uno studio del 1983 su 223 adulti con epilessia in Finlandia, il 30% aveva un QI <50, il 20% era istituzionalizzato e il 15% era totalmente dipendente. Uno studio più recente, sempre finlandese, ha trovato la presenza di handicap nel 20% dei bambini con epilessia, rispetto all'1% dei controlli. Le necessità di soggetti con handicap multipli sono complesse e il trattamento è difficile sul piano organizzativo. Nei soggetti con epilessia severa le crisi rappresentano il problema maggiore ma, in altri, i problemi dell'epilessia sono secondari agli altri handicap. L'epilessia aggiunge una dimensione alla quale chi provvede le cure trova spesso difficile fare fronte. La responsabilità di avere a che fare con crisi potenzialmente fatali è sentita come troppo grande da molte, peraltro competenti, autorità. È quindi spesso difficile trovare sistemazioni residenziali, diurne o al bisogno, per i soggetti con epilessia. Poche istituzioni specializzate forniscono valida assistenza per l'epilessia e, benché esse rappresentino un ambiente sicuro dal punto di vista dell'epilessia, possono essere distanti e determinare distacco familiare. Tutte le istituzioni che si occupano di epilessia devono poter usufruire di consulti specialistici e la mancanza di monitoraggio dell'epilessia rappresenta una negligenza grave. È necessario un lavoro di squadra, con possibilità di terapia ambulatoriale e con ricovero, e con buona comunicazione fra le differenti figure professionali e con la famiglia. L'assistenza deve essere

ripartita fra l'istituzione e la famiglia e, in entrambi gli ambienti, è necessario un buon equilibrio fra iperprotezione e negligenza. Tale equilibrio è difficile da stabilire e non vi è un'unica posizione giusta. I pazienti necessitano di soluzioni individualizzate ed i vari punti (e i rischi associati) devono essere esplicitamente discussi ed accettati dai pazienti, dai familiari e dalle varie figure professionali.

## ■ Epilessia nell'anziano

Nell'anziano l'epilessia è un problema frequente e sottostimato. L'incidenza annua evidenziata da un recente studio è di 87 per 100.000 nel gruppo di 65-69 anni, 147 per 100.000 nel gruppo 70-79 anni, di 159 per 100.000 nel gruppo 80-89 anni; circa il 30% dei nuovi casi si verifica nelle persone >65 anni. La prevalenza nelle persone >70 anni di epilessia in terapia è circa doppia di quella dei bambini. Circa lo 0,7% della popolazione anziana è in cura per epilessia: nell'anziano l'epilessia è ora la terza patologia neurologica, dopo demenza e ictus. Con l'aumentare dell'aspettativa di vita, il numero di anziani da curare per epilessia sta pertanto aumentando e di ciò i servizi assistenziali dovranno tenere conto in modo adeguato. La patologia vascolare ne è responsabile per il 30-50% dei casi, spesso in modo occulto. L'epilessia può essere la prima manifestazione di una patologia cerebrovascolare silente: in circa il 15% di coloro che presentano un'epilessia tardiva apparentemente idiopatica vi è evidenza alla TC o alla RM di patologia vascolare. L'insorgenza di crisi nell'anziano può essere predittiva di futuro ictus: un recente studio ha indicato che, in 4709 soggetti con epilessia comparso dopo i 60 anni, l'incidenza di ictus successivo aumentava di 2,89 volte (IC 95%, 2,45-3,41). In effetti la comparsa di crisi era associata a un rischio di ictus maggiore di un livello elevato di colesterolo o ipertensione. Anche l'ictus è seguito da crisi con la frequenza del 6% in fase acuta e dell'11% entro cinque anni dall'ictus ischemico. L'ematoma subdurale è un'altra causa sottodiagnosticata di epilessia dell'anziano, la quale è dovuta nel 5-15% dei casi alla presenza di tumori. Il 10% delle epilessie tardive è causato da fattori metabolici, quali alcol, ipertermia, infezioni, disidratazione e disfunzione epatica o renale. Nell'anziano l'epilessia può essere facilmente provocata da farmaci (spesso l'anziano è in politerapia), anche a causa della cinetica complessa propria dell'età.

### ■ Diagnosi

Può essere difficile differenziare l'epilessia dalle molte altre cause di "crisi" dell'anziano. Fino al 10% della

popolazione anziana è colpita da sincopi, ipoglicemia, attacchi ischemici transitori (fra i quali l'amnesia globale transitoria, vertigine e disequilibrio aspecifico). La sincope può avere cause cardiache, ipertensive, da deficit dei riflessi vascolari posturali e, spesso, ipersensibilità del seno carotideo. Gli stati confusionali acuti o i deficit mentali fluttuanti (che possono avere decorso critico, postcritico oppure essere espressione di stato di male non convulsivo) sono spesso erroneamente interpretati come manifestazioni di patologia funzionale psichiatrica, demenza o patologia vascolare. Rispetto al giovane, l'anamnesi può essere meno definita, le caratteristiche differenziali meno nette e vi può essere coesistenza di varie patologie.

Vi sono spesso modificazioni EEGrafiche che possono essere interpretate come epilettiche. Dopo i 50 anni sono frequenti brevi sequenze di attività lenta temporale, specie a sinistra, che sono semplici varianti della norma. Nei soggetti sopra i 50 anni e senza alcuna rilevanza epilettologica, si osserva talora la comparsa di scariche di attività temporo-parietale [scariche EEGrafiche (ritmiche subcliniche nell'adulto) SREDA]. La patologia cerebrovascolare produce modificazioni EEGrafiche focali e bilaterali in sede temporale, spesso interpretate erroneamente in senso epilettico, che non sono di alcun aiuto nel determinare quale paziente vascolare svilupperà o no crisi epilettiche cliniche.

### ■ Aspetti generali del trattamento

Rilevante è l'impatto delle crisi nell'anziano. Gli stati postcritici possono essere prolungati: a seguito del 14% delle crisi dell'anziano può verificarsi uno stato confusionale per più di 24 ore e, in qualche caso per più di una settimana. La paresi postcritica di Todd compare più spesso che nel giovane e le crisi possono essere erroneamente interpretate come un ictus. Un rischio potenziale è rappresentato dalle fratture e dai traumi cranici. Una caduta a seguito di crisi può rappresentare un momento di passaggio nella vita di una persona anziana, dopo il quale vi è un rapido deficit di autonomia. L'anziano può volontariamente confinarsi nella propria casa, avendo perso fiducia in se stesso e temendo ulteriori cadute. Tale perdita di fiducia può sommarsi ad altri elementi quali lo stigma dell'epilessia, la sensazione di essere arrivato alla conclusione della vita, la reazione degli amici e della famiglia, la rinuncia alle varie attività, la marginalizzazione, la perdita della patente di guida e la percezione di una riduzione dello spazio vitale. Di cruciale importanza è la rassicurazione che le crisi di solito non indicano la presenza di tumore cerebrale, disturbo psichiatrico o demenza e che possono essere prevenute dalla terapia.



La gestione del paziente spesso coinvolge altre figure professionali. Occorre ridare sicurezza e mobilità e rivedere l'organizzazione familiare. Sono spesso necessari il consiglio e l'intervento dei servizi sociali e dei terapisti occupazionali. Il sopralluogo a casa è utile ad identificare eventuali fonti di pericolo. Molto utile è un dispositivo di allarme personale, così come una nota scritta per i familiari e gli amici. Occorre anche che vengano evitate le condizioni facilitanti le crisi, quali alcol, ipoglicemia e carenza di sonno.

Il mancato controllo delle crisi è particolarmente pericoloso nell'anziano. Le crisi convulsive sono molto rischiose in soggetti con patologie cardio-respiratorie e il paziente anziano e fragile è più suscettibile a fratture legate alle cadute dovute alle crisi.

### ■ Principi di terapia farmacologica

I principi generali sono analoghi a quelli della terapia negli adulti più giovani, ma vi sono alcuni aspetti specifici da menzionare.

#### Differenze farmacocinetiche

Rispetto al giovane adulto, il rapporto fra dose e livelli plasmatici è molto variabile e i valori plasmatici di riferimento, espressi in letteratura come valori medi, non ne esprimono l'ampia variabilità nell'anziano. Sia la concentrazione delle albumine che il legame proteico sono ridotti, così come lo è la *clearance* a causa del deficit di funzione epatica e di filtrazione glomerulare (Tab. 6.5), mentre il volume di distribuzione dei farmaci liposolubili è spesso aumentato. Per tutti questi motivi l'emivita di molti farmaci risulta aumentata nell'anziano. La terapia, inoltre, può complicarsi a causa dell'interazione di molti farmaci, dovuta a competizione per l'assorbimento, legame proteico, metabolismo epatico e *clearance* renale. Negli USA le persone ultrasessantacinquenni sono il 13% della popolazione ma ricevono il 32% dei farmaci prescritti. In un recente studio su pazienti ultrasessantacinquenni con epilessia, ogni paziente assumeva circa tre farmaci oltre ai farmaci antiepilettici.

#### Differenze farmacodinamiche

Fra il giovane adulto e l'anziano vi sono differenze farmacodinamiche. Dati aneddotici suggeriscono che l'anziano è più sensibile agli effetti avversi neurologici e anche che dosi più basse sono sufficienti a controllare le crisi. Gli effetti avversi possono assumere aspetti inusuali, quali confusione, cattiva salute, alterazioni dell'umore, disturbi motori e comportamentali. Pertanto, il "range terapeutico" definito per il giovane adulto non è necessariamente valido nell'an-

**Tabella 6.5** Alterazione media della clearance orale dei vecchi e nuovi antiepilettici nell'anziano

| Farmaci antiepilettici | Riduzione della clearance nell'anziano rispetto al giovane adulto (%) |
|------------------------|---|
| Carbamazepina          | 25-40   |
| Felbamato              | 10-20   |
| Fenitoina              | ca. 25**  |
| Fenobarbital           | ca. 20  |
| Gabapentin             | ca. 30-50   |
| Lacosamide             | ca. 10-35   |
| Lamotrigina            | ca. 35  |
| Levetiracetam          | ca. 20-40   |
| Oxcarbazepina          | ca. 25-35*  |
| Tiagabina              | ca. 30  |
| Topiramato             | ca. 20  |
| Valproato              | ca. 40°   |
| Vigabatrin             | ca. 50-85°°   |

Acetazolamide, clobazam, clonazepam: clearance diminuita in modo non preciso

Eslicarbazepina, etosuccimide, pregabalin, zonisamide: dati non definitivi

Primidone (derivato fenobarbital): come fenobarbital

Piracetam, rufinamide: clearance immodificata nell'anziano (in assenza di disfunzione epatica/renale)

\* MHD, metabolita attivo

\*\* La clearance della quota libera può ridursi maggiormente

° Riduzione della quota libera (quella totale può non cambiare)

°° Pazienti affetti da varie patologie e preselezionati al fine di rappresentare vari tipi di disfunzione renale

ziano e deve, spesso, essere spostato verso il basso. È importante essere attenti alla comparsa di effetti avversi inusuali sia neurologici che metabolici.

#### Effetti avversi sistemici

I farmaci stabilizzatori di membrana (ad es. fenitoina, carbamazepina, lamotrigina) hanno un rischio di produrre aritmia e ipotensione più elevato nell'anziano, anche se di entità non determinata. Un altro effetto avverso nell'anziano, particolarmente nelle donne in postmenopausa e causato dai farmaci induttori enzimatici (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), è rappresentato dal depauperamento osseo. Nei soggetti con disfunzione autonoma fenitoina e carbamazepina pongono problemi e devono essere usate con cautela. La carbamazepina ha effetto anticolinergico e può scatenare ritenzione urinaria.

#### Aderenza terapeutica (compliance)

Essa può essere ridotta a causa di deficit di memoria o cognitivo o di confusione e, in questi casi, la somministrazione va monitorata. Può essere utile consi-

gliare l'uso di un contenitore settimanale di compresse. Altri metodi migliorativi l'aderenza al trattamento sono la semplificazione del regime terapeutico, fornire istruzioni scritte, farmaci con etichette ben leggibili e confezioni adatte all'anziano, utilizzare l'assistenza di familiari, e badanti e controlli domiciliari o telefonici da parte di personale addetto.

### **Dose e regime dei farmaci**

Per tutte le ragioni dette sopra, l'inizio della terapia nell'anziano deve avvenire con dosi minori rispetto a quelle del giovane adulto e avendo prima controllato la funzionalità epatica e renale e misurato la concentrazione delle proteine plasmatiche. Il livello plasmatico dei farmaci usati deve avvenire a intervalli regolari, fino al raggiungimento dello stadio di stabilizzazione. Ove possibile occorre evitare la politerapia, poiché nell'anziano la monoterapia presenta vantaggi ancora superiori a quelli presentati nel giovane adulto.

## ■ I farmaci antiepilettici nell'anziano

Va ribadito che la maggior parte dei farmaci non sono stati oggetto di rigorose sperimentazioni nell'anziano. I dati sono controversi e, pertanto, vi è ancora forte necessità di nuovi studi.

### **Carbamazepina**

È l'usuale farmaco di inizio terapia nell'epilessia parziale. Questa preferenza è, fino a un certo punto, sostenuta dalla metanalisi (cinque sperimentazioni su 1265 pazienti anziani) che aveva mostrato la tendenza non significativa della carbamazepina (rispetto al valproato) ad un migliore controllo delle crisi. Nonostante l'ampio uso della carbamazepina, vi sono dati scarsi sulla modificazioni cinetiche di tale farmaco correlate all'età. Uno studio su un piccolo numero di pazienti anziani ha mostrato la riduzione del 40% della *clearance* e l'aumento dell'emivita (rispetto al giovane adulto), mentre uno studio su volontari normali non ha mostrato alcuna modificazione correlata all'età dell'area sotto la curva concentrazione-tempo, delle costanti di eliminazione e della concentrazione di 10,11-epossido di carbamazepina. Gli effetti avversi più comuni o fastidiosi nell'anziano sono la iponatriemia e, in modo minore, l'osteoporosi. L'anziano è più suscettibile a effetti indotti dal farmaco, quali disequilibrio, tremore nei movimenti e posturale ed altri effetti meno evidenti.

In genere nei soggetti ultrasessantacinquenni la terapia viene iniziata a piccole dosi e incrementata con cautela. È bene usare la formulazione a lento rilascio, al fine di ridurre gli effetti collaterali. Un approccio ra-

gionevole sarebbe quello di iniziare con 100 mg/die, potenziare la dose di 100 mg ogni due settimane e raggiungere la dose di mantenimento di 400 mg/die (che può essere aumentata secondo le indicazioni cliniche).

### **Gabapentin**

Viene assorbito da un meccanismo di trasporto saturabile, sul quale l'effetto dell'età è sconosciuto. Poiché non viene metabolizzato ed il legame proteico è minimo, non vi dovrebbero essere mutamenti età-correlati di distribuzione e metabolismo. Dato che la riduzione della funzione renale legata all'età aumenta la *clearance* del gabapentin, la dose dovrebbe essere ridotta in caso di deficit di funzionalità renale (vedi p. 183). Per tutte queste ragioni l'uso del farmaco non dovrebbe modificarsi con l'età, sempre che la funzione renale sia normale, e pertanto il farmaco dovrebbe essere sicuro nell'anziano. La sua efficacia è stata dimostrata in una delle poche sperimentazioni su soggetti anziani: la sua azione non potente lo rende adatto in caso di forme lievi di epilessia frequenti nell'anziano.

### **Lamotrigina**

È stata studiata nell'anziano in modo alquanto esteso. Uno studio randomizzato in doppio cieco in pazienti anziani con epilessia di nuova insorgenza ha mostrato più basse percentuali (18%) di uscita dallo studio con lamotrigina rispetto a carbamazepina (42%), senza alcuna differenza di efficacia. Vi sono differenze cinetiche di biodisponibilità nell'anziano. La *clearance* plasmatica è ridotta di un terzo rispetto al giovane adulto. Il legame proteico è di circa il 55%, vi è esteso metabolismo epatico e vi è interazione con altri farmaci antiepilettici, tutte cose che possono indurre modificazioni cinetiche età-correlate.

È opportuno iniziare la terapia a dosi più basse che nel giovane adulto. Le dosi di mantenimento raccomandate sono 100 mg in monoterapia, 50-100 mg insieme al valproato e 200 mg in associazione ad altri farmaci antiepilettici induttori enzimatici. Controlli del livello plasmatico devono essere eseguiti con regolarità fino al raggiungimento di una terapia stabilizzata.

### **Levetiracetam**

Nonostante la mancanza di studi specifici di tale farmaco nell'anziano, la mancanza di interazioni e la cinetica semplice rendono il levetiracetam adatto all'uso nell'anziano. Dati aneddotici indicano che il farmaco è efficace e sicuro, anche se occorre prestare attenzione all'insorgenza di effetti comportamentali. Le modificazioni età-correlate della funzione renale modificano la *clearance* del farmaco e, pertanto, le dosi vanno opportunamente ridotte (vedi p. 196). Si raccomanda la

dose iniziale di 125 mg, con incrementi di 125-250 mg fino al raggiungimento della dose iniziale di mantenimento di 750-1500 mg/die.

### Fenobarbital

Un tempo era un farmaco ampiamente usato nell'anziano, ma recentemente non viene più usato con la stessa frequenza, visti gli effetti avversi neurologici e psichiatrici. Viene in parte eliminato per via renale e, dato che l'escrezione renale si riduce con l'età, ci si aspetterebbe la presenza di concentrazioni ematiche di fenobarbital più elevate nell'anziano. Ci sono però (e sorprendentemente) pochi studi specifici in tale classe di età sull'assorbimento, metabolismo, eliminazione e nessuno studio sulle interazioni. Questa è un'omissione grave sia perché il farmaco è stato usato ampiamente per molti anni, sia perché vi sono studi importanti sugli aspetti cinetici del fenobarbital in altri gruppi di età. Dati aneddotici suggeriscono che l'anziano è più sensibile all'azione sedativa del farmaco, specie in associazione alle benzodiazepine.

Sembrerebbe ragionevole usare dosi inferiori a quelle del giovane adulto. La dose di inizio è di solito 30-60 mg la sera. A causa dell'ipersensibilità dell'anziano al fenobarbital, l'incremento di dose va fatto con cautela ed attento monitoraggio onde evitare gli effetti avversi neurologici.

### Fenitoina

Nonostante la sua complessa cinetica, la fenitoina è ampiamente somministrata agli anziani. In effetti negli USA è l'antiepilettico più prescritto, anche se la raccomandazione ufficiale è quella di non usarlo né come prima scelta né in associazione. Il suo metabolismo è saturabile e, pertanto, il calo di volume e funzione del fegato in rapporto all'età diviene rilevante. Gli studi specifici pubblicati sono, però, inadeguati e i risultati conflittuali. I primi studi indicano che la quota libera del farmaco aumenta con l'età, altri che vi è un aumento della *clearance* (in parte attribuibile alla riduzione della concentrazione delle albumine), altri ancora che non vi sono differenze di eliminazione fra l'anziano e il giovane adulto. La saturazione metabolica della fenitoina tende a prodursi a dosi più basse nell'anziano rispetto al giovane. Il quadro appare, pertanto, confuso e dare consigli è difficile. Appare comunque consigliabile iniziare la terapia con cautela a basse dosi (dose di mantenimento iniziale di 200 mg/die), con piccoli incrementi di 50 mg in base alle indicazioni cliniche. Sono essenziali frequenti controlli del livello plasmatico. La valutazione della quota libera non è di routine: è bene, comunque, eseguirla in soggetti malati o debilitati nei quali la concentrazione delle albumine plasmatiche è ridotta.

### Topiramato

Gli studi nell'anziano sono scarsi, ma certamente ha buona efficacia e tollerabilità. In presenza di deficit epatico o renale la *clearance* è ridotta. Gli effetti avversi neurologici sono ridotti dalla titolazione lentamente progressiva. Per questi motivi la dose deve essere inferiore a quella del giovane adulto. La dose iniziale raccomandata è 25 mg alla sera, con successivi incrementi di 25 mg fino alla dose iniziale di mantenimento di 50-100 mg/die in monoterapia.

### Valproato

È ampiamente usato nell'anziano, specie in caso di crisi generalizzate tonico-cloniche verso le quali è efficace quanto la carbamazepina. Nell'anziano vi sono differenze cinetiche rispetto al giovane. La quota libera del valproato è aumentata; uno studio ha mostrato che la sua percentuale è del 10,7% rispetto al 6,4% nel giovane adulto. Un altro studio ha indicato la riduzione del 65% della *clearance*, l'aumento del 67% della quota libera e il raddoppio dell'emivita nell'anziano. Altri studi hanno mostrato effetti inferiori, con evidente variabilità fra i soggetti. Il valproato ha in genere scarse interazioni a livello epatico: questo è un vantaggio rispetto ad altri antiepilettici convenzionali, poiché l'anziano spesso assume molti farmaci per varie patologie. Se vi è insufficienza epatica è bene non usare il valproato. Sembra che gli effetti avversi di tipo encefalopatico siano frequenti nell'anziano e, pertanto, essi vanno monitorati con attenzione.

Per tutti questi motivi, la dose iniziale di valproato deve essere inferiore rispetto al giovane adulto. La dose iniziale raccomandata è di 200 mg/die, da incrementarsi di 200 mg per volta fino alla dose di mantenimento iniziale di 600 mg. Non è chiaro se la formulazione a lento rilascio ("crono") abbia qualche reale vantaggio.

## Terapia dell'epilessia nella donna

Vengono trattati i vari aspetti specifici della terapia nella donna con epilessia.

### ■ Effetti sulla fertilità e ormonali

#### Fertilità

Nella donna con epilessia in terapia la fertilità è ridotta rispetto a una popolazione di controllo comparabile per età. In uno studio di popolazione generale su 2.052.922 soggetti in Inghilterra e Galles, il tasso generale di fertilità era 47.1 (IC 95% 42.3-52.2) nati vivi/1000 donne

# Principi farmacocinetici della terapia antiepilettica

Per usare i farmaci in modo efficace, il lettore deve essere a conoscenza dei principi farmacocinetici, alcuni dei quali sono qui elencati (vedi anche farmacopea, p. 357). L'ignoranza di tali aspetti di semplice farmacologia espone il paziente a rischi e inefficienze.

## ■ Assorbimento del farmaco

### *Assorbimento orale*

Questo processo dipende sia dalle proprietà fisico-farmacologiche del farmaco sia da quelle biologiche del paziente. Le proprietà fisiche sono la formulazione delle compresse, la liposolubilità, il legame e il grado di ionizzazione ai livelli di pH del tratto gastrointestinale (GI). Le soluzioni vengono assorbite in genere prima delle compresse e capsule.

Il passaggio dal tratto GI al plasma è, per la maggior parte dei farmaci, un processo passivo che dipende da vari fattori:

- il gradiente di concentrazione attraverso la parete GI;
- la liposolubilità del farmaco: poiché la forma non ionizzata è in genere quella più liposolubile, l'assorbimento più rapido è quello dei farmaci non ionizzati al pH fisiologico;
- l'area di assorbimento e il tempo di contatto con la superficie di assorbimento: benché i farmaci non acidi vengano meno ionizzati nello stomaco rispetto al tenue, la maggior parte dei farmaci assunti per via orale (sia acidi che basici) è assorbita prevalentemente dal tenue, che presenta una vasta area di assorbimento.

Molti antiepilettici sono assorbiti mediante trasporto attivo (ad es. gabapentin, pregabalin e forse fenitoina). Il meccanismo di assorbimento del gabapentin è a capacità limitata e può essere, quindi, saturato da dosi elevate, con conseguente scarso aumento dell'assorbimento per aumento della dose. La glicoproteina-P (vedi sotto) è ampiamente distribuita nel tratto GI e può avere un ruolo nell'assorbimento degli antiepilettici. L'efficacia dei farmaci può essere aumentata o inibita da altri farmaci, molti dei quali sono inibitori o induttori degli enzimi CYP3A4 del citocromo P450; alcuni degli effetti cosiddetti enzimatici epatici pos-

sono, in realtà, essere dovuti ad alterazioni dell'assorbimento orale.

Per qualsiasi farmaco da somministrare per via orale è importante conoscere i seguenti parametri.

### *pK<sub>a</sub>*

Il pK<sub>a</sub> è il pH al quale vi è ionizzazione massima. L'equazione  $\text{pH} = \text{pK}_a + \log(\text{farmaco ionizzato}/\text{farmaco totale})$  fornisce la concentrazione del farmaco disponibile per l'assorbimento nei vari tratti GI e ai diversi pH corrispondenti. Alcuni farmaci hanno differenti proprietà strutturali a diversi livelli di pH e possono avere differenti pK<sub>a</sub> a seconda del sottotipo strutturale (ad es. clonazepam, gabapentin).

### *Biodisponibilità orale*

È la percentuale della dose orale assorbita e, pertanto, disponibile per l'azione farmacologica. La biodisponibilità viene modificata in modo vario da fattori quali età, genere e cibo assunto con il farmaco. Nel caso dei farmaci con assorbimento attivo, la biodisponibilità si riduce con l'aumentare della dose e conseguente saturazione del sistema (ad es. gabapentin). Poiché l'assorbimento dipende dalla motilità intestinale, i farmaci a bassa biodisponibilità tendono ad avere un assorbimento diverso da dose a dose. La motilità viene ridotta in alcune malattie gastrointestinali e in patologie acute. Alcuni farmaci interagiscono con gli antiepilettici riducendone l'assorbimento, ad es. l'interazione degli antiacidi e della fenitoina. Sarebbe bene che passassero varie ore fra l'assunzione dei vari farmaci potenzialmente interattivi a livello di assorbimento. Il cibo in genere interagisce con vari antiepilettici, ma ciò riveste significato clinico solo per la tiagabina (che deve sempre essere assunta alla fine del pasto: il paziente deve essere avvisato che l'assunzione non associata ai cibi può determinare livelli plasmatici più alti con effetti avversi transitori). Per la maggior parte degli antiepilettici la biodisponibilità si avvicina al 100%. Fanno eccezione carbamazepina (75-85%), clonazepam (80%) e gabapentin (in rapporto alla saturazione può scendere sotto il 60%); questi farmaci sono soggetti ad assorbimento variabile. La biodisponibilità della fenitoina varia con le diverse formulazioni della stessa e può talora avere rilevanza clinica.

$T_{max}$

È il tempo occorrente fra l'assunzione orale e il raggiungimento del livello plasmatico di picco corrispondente. Esso riflette l'equilibrio fra assorbimento, distribuzione ed eliminazione: in effetti, è l'attimo nel quale l'eliminazione inizia a prevalere sull'assorbimento. Ai fini pratici, comunque, il fattore più importante è il tasso di assorbimento. Quando il livello plasmatico è stabilizzato, i farmaci che sono soggetti ad autoinduzione raggiungono il  $T_{max}$  prima rispetto alla fase iniziale della terapia. L'importanza di ciò è evidente per la carbamazepina:  $T_{max}$  di 4-8 ore (inizio terapia) e 1-3 ore a livelli stabilizzati.

### Formulazioni a rilascio modificato

L'assorbimento della preparazione standard di molti antiepilettici è relativamente veloce. Le formulazioni a lento rilascio possono essere usate per rallentare l'assorbimento, per prolungare l'effetto oppure per avere minori fluttuazioni del livello plasmatico. Le formulazioni a lento rilascio vengono ottenute dotando la parete delle compresse di una superficie insolubile in ambiente acido, oppure aumentando il calibro delle particelle di farmaco o immergendo il farmaco in una matrice. La biodisponibilità di tale formulazione può essere differente da quella del farmaco non modificato: la carbamazepina a lento rilascio, ad esempio, ha una biodisponibilità minore della preparazione standard.

### Formulazioni generiche

Il farmaco generico deve avere la stessa biodisponibilità del farmaco registrato. Tuttavia, anche se l'entità dell'assorbimento non cambia, può essere diversa la velocità dello stesso. Per la maggior parte dei pazienti e dei farmaci può andare bene la formulazione generica. Va però ricordato che in pazienti suscettibili, e soprattutto in quelli liberi da crisi, il passare da una formulazione ad un'altra comporta rischi di modifiche cinetiche e di ricorrenza delle crisi.

### Somministrazione rettale

Alcuni farmaci sono prontamente assorbiti dalla mucosa rettale, che è una via importante in condizioni di emergenza vista la rapidità di assorbimento. Le soluzioni vengono assorbite meglio delle supposte, ricche di lipidi. La preparazione di diazepam denominata Miconoan® è un ottimo esempio di preparazione liquida, che ha consentito un miglioramento della terapia delle crisi febbrili rispetto alle supposte di diazepam, ricche di cera e di lento assorbimento rettale.

### Somministrazione parenterale

In situazioni acute (ad es. stato di male, crisi acute) e per temporanea sostituzione della terapia orale (ad es. malattie acute o in occasione di interventi chirurgici), può essere utilizzata la via parenterale. La maggior parte degli antiepilettici non può essere data per via intramuscolare, che implica entità e velocità di assorbimento inadeguate. Solo il fenobarbital o il midazolam, in situazioni di emergenza, possono essere somministrati per via i.m. La fenitoina cristallizza a pH tissutale e può causare necrosi muscolare. Per la maggior parte degli antiepilettici è possibile la via i.v. e, al fine di minimizzare la tromboflebite o altre complicazioni locali, sono disponibili formulazioni speciali (ad es. il Diazemuls® per il diazepam e la fosfofenitoina per la fenitoina).

### Somministrazione per inalazione orale e intranasale

Recentemente è nato l'interesse per questo tipo di somministrazione in casi di crisi acute. L'assorbimento del midazolam per instillazione orale o nasale è ottimo. È in studio l'inalazione di antiepilettici, al fine di ottenere un effetto immediato in condizioni di emergenza.

## ■ Distribuzione dei farmaci

Una volta nel plasma, le molecole del farmaco sono pronte a trasferirsi in altre aree corporee (compartimenti), e la concentrazione risultante in siti diversi è determinata dal processo di distribuzione. Tale processo è complesso e dipende da diversi fattori, alcuni dei quali variano nel tempo nello stesso paziente. La distribuzione nella maggior parte dei siti dipende dal passaggio attraverso membrane lipidiche, passaggio che avviene in modo passivo sulla base del gradiente di concentrazione. Un fattore molto importante è la liposolubilità: infatti, più liposolubile è il farmaco maggiore è la penetrazione tissutale. La barriera ematoencefalica possiede giunzioni endoteliali particolarmente strette, attraverso le quali possono passare solo i farmaci liposolubili.

### Sistemi di trasporto dei farmaci attraverso la barriera ematoencefalica. Proteine della "farmaco-resistenza"

Molti farmaci vengono attivamente rimossi dal cervello attraverso sistemi attivi di trasporto (alcuni dei quali vengono definiti sistemi di "resistenza ai farmaci"), dei quali sono note le proteine costitutrici e i geni codificatori. Fra questi geni, sono rilevanti *MDR1* (glicoproteina-P; proteina di resistenza multipla ai farmaci) e *MRP1*. La loro importanza è da tempo nota in terapia oncologica e, più recentemente, in terapia antiepilettica.

La glicoproteina-P media l'assorbimento di fenitoina, fenobarbital, lamotrigina e felbamato, e si ritiene che la sua sovraespressione possa essere uno dei meccanismi della farmaco-resistenza. Questa è certo un'ipotesi attraente, ma sostenuta da scarse evidenze e accompagnata da molti altri fattori che influenzano la "farmaco-resistenza". Tali fattori riguardano il farmaco (meccanismo di azione, dose, cinetica), il paziente (stato dei recettori, induzione enzimatica, stile di vita: alcol, stress, carenza di sonno) e l'epilessia (eziologia, sindrome, sede ed estensione della lesione, severità). Nella maggior parte dei pazienti un ruolo minore è probabilmente giocato dalle variazioni genetiche: in effetti, il concetto unitario della farmaco-esistenza appare intrinsecamente improbabile.

### *Altri fattori che influenzano la distribuzione dei farmaci*

Altri tessuti ricchi di lipidi (ad es. muscolo e grasso) competono con il cervello per i farmaci liposolubili, con il risultato che la concentrazione di un farmaco in un qualsiasi compartimento deriva dall'equilibrio con gli altri. La distribuzione di farmaci meno liposolubili può dipendere dal flusso ematico di un organo (ad es. il fenobarbital i.v. nel cervello durante lo stato di male). L'aderenza ai modelli matematici di concentrazione dei farmaci nei vari compartimenti è possibile nella terapia orale cronica e in quella i.v. acuta: la valutazione della distribuzione per via i.v. è necessaria nella terapia di emergenza dello stato di male (vedi p. 279). La quantità di farmaco disponibile per la distribuzione è data dalla quota plasmatica libera, che per alcuni farmaci (ad es. valproato, fenitoina) è considerevolmente inferiore a quella totale.

### *Volume apparente di distribuzione*

Tale volume ( $V_d$ ) è una costante di proporzionalità che fornisce la stima dell'entità della distribuzione nei tessuti di un farmaco (Tab. 7.1). È definito come il volume di fluido che sarebbe richiesto per contenere il farmaco nel caso di un singolo compartimento. Più ampio il volume di distribuzione, maggiore la distribuzione nei tessuti (e maggiore il rischio di accumulo). Pertanto, se  $V_d$  è approssimativamente 0,05 L/kg (5% del volume corporeo) vuol dire che il farmaco è confinato al compartimento vascolare, se è 0,15 L/kg è confinato al liquido extracellulare, e se è 0,5 L/kg è distribuito in tutti i liquidi dell'organismo. Valori più alti indicano che il farmaco è concentrato nei tessuti.  $V_d$  può anche essere usato per eseguire una stima grossolana del livello plasmatico di picco dopo la dose iniziale (molto approssimativamente uguale a dose/ $V_d$ ).

**Tabella 7.1** Volume di distribuzione ( $V_d$ ) dei comuni farmaci antiepilettici

#### Farmaci con $V_d$ molto basso (<0,15 l/kg)

Nessuno

#### Farmaci con $V_d$ basso (0,15-<0,5 l/kg)

Valproato

#### Farmaci con $V_d$ moderato (0,5-0,8 l/kg)

Etosuccimide

Felbamato

Fenitoina

Fenobarbital

Lacosamide

Levetiracetam

Oxcarbazepina

Pregabalin

#### Farmaci con $V_d$ alto (>0,8 l/kg)

Carbamazepina

Clobazam

Clonazepam

Eslicarbazepina

Gabapentin

Lamotrigina

Primidone

Rufinamide

Tiagabina

Topiramato

Vigabatrin

Zonisamide

### *Legame proteico*

Il legame proteico di un farmaco è espresso come percentuale indicante la frazione di quota totale legata alle proteine plasmatiche e, quindi, non disponibile per la distribuzione. Il legame proteico può modificarsi in condizioni patologiche (malattie epatiche e renali) e tende a ridursi con l'età. Il legame può essere oggetto di competizione fra i farmaci. Gli effetti di modeste alterazioni del legame proteico sono spesso complessi ma generalmente privi di significato clinico. Di rilevanza in epilessia è lo spiazzamento della fenitoina legata da parte del valproato. Ciò può spiegare i segni di tossicità da fenitoina dopo comedica-zione con valproato e pur in presenza di valori "normali" di quota totale di fenitoina. Anche la tiagabina può essere spiazzata dal valproato, con possibili effetti tossici acuti da tiagabina.

### *Livelli plasmatici totali e della quota libera*

Il livello plasmatico totale rappresenta la somma della quota legata e di quella libera. La quota libera è quella non legata alle proteine plasmatiche e, pertanto, di-

sponibile alla distribuzione. L'utilità clinica della misurazione della quota libera è indicata a p. 153.

## ■ Eliminazione dei farmaci (metabolismo ed escrezione)

Un farmaco viene eliminato dall'organismo dai processi di metabolismo ed escrezione.

### *Metabolismo (biotrasformazione) dei farmaci*

La maggior parte degli antiepilettici viene metabolizzata nel fegato dagli enzimi microsomiali degli epatociti, frequentemente in due fasi (Tabb. 7.2 e 7.3). In genere i metaboliti sono meno attivi biologicamente, con alcune eccezioni (ad es. fenobarbital dal primidone, desmetilclobazam dal clobazam). La massima parte dei processi ossidativi avviene ad opera del sistema enzimatico microsomiale del citocromo P450, anche qui con eccezioni quali: ossidazione del valproato mediante un sistema enzimatico non microsomiale di acidi grassi a catena ramificata e coinvolgente

una monoaminossidasi, e l'idrolisi del levetiracetam da parte di enzimi contenuti nei globuli rossi e altri tessuti. Nel corso della fase II i risultanti metaboliti vengono coniugati, per lo più per glucuronidazione. I prodotti coniugati sono quasi sempre biologicamente inerti e più polarizzati (e quindi più facilmente escreti) dei progenitori. Per la maggior parte degli antiepilettici la principale via di eliminazione è la biotrasformazione e non l'escrezione renale del farmaco immodificato (vedi sezione: Escrezione del farmaco a pag. 150).

### *Interazioni tra farmaci dovute a induzione/inibizione di enzimi epatici*

Le più importanti interazioni fra antiepilettici sono quelle mediate da modificazioni del sistema enzimatico citocromo P450. Questi processi metabolici possono essere indotti o inibiti dagli antiepilettici, e anche autoindotti (induzione del metabolismo del farmaco stesso). In effetti carbamazepina, fenitoina e fenobarbital sono fra i più potenti induttori enzimatici esistenti.

**Tabella 7.2** Alcune delle interazioni note tra farmaci antiepilettici e sistemi enzimatici epatici

| Enzima  | Antiepilettici metabolizzati   | Antiepilettici induttori  | Antiepilettici inibitori   | Altri farmaci induttori*       | Altri farmaci inibitori*  |
|---------|--|---|--|--------------------------------|---|
| CYP3A4  | Carbamazepina<br>Clobazam<br>Clonazepam<br>Etosuccimide<br>Fenitoina<br>Midazolam<br>Tiagabina<br>Zonisamide | Carbamazepina<br>Felbamato<br>Fenitoina<br>Fenobarbital<br>Oxcarbazepina<br>Primidone<br>Rufinamide<br>Topiramato | Stiripentolo   | Glucocorticoidi<br>Rifampicina | Molti altri tra cui:<br>Cimetidina<br>Ciclosporina<br>Diltiazem<br>Eritromicina<br>Fluconazolo<br>Fluoxamina<br>Verapamil<br>Pompelmo |
| CYP2C9  | Fenitoina<br>Fenobarbital<br>Valproato   | Carbamazepina<br>Fenitoina<br>Fenobarbital<br>Primidone   | Eslicarbazepina<br>Valproato   | Rifampicina                    | Amiodarone<br>Cloramfenicolo<br>Fluoxetina<br>Fluoxamina<br>Miconazolo  |
| CYP2C19 | Diazepam<br>Fenitoina<br>Fenobarbital<br>Lacosamide<br>Valproato   | Carbamazepina<br>Fenitoina<br>Fenobarbital<br>Primidone   | Felbamato<br>Lacosamide<br>Oxcarbazepina**<br>Stiripentolo<br>Topiramato** | Rifampicina                    | Cimetidina<br>Fluoxamina  |
| CYP2E1  | Felbamato<br>Fenobarbital  |   |  | Alcol<br>Isoniazide            |   |
| UGT1A4  | Fenobarbital<br>Lamotrigina<br>Oxcarbazepina<br>Valproato  | Carbamazepina<br>Fenitoina<br>Fenobarbital<br>Lamotrigina<br>Oxcarbazepina  | Valproato  |                                |   |

\* Elenco dei farmaci noti per interagire con gli antiepilettici

\*\* Azione debole

Tabella 7.3 Vie metaboliche degli antiepilettici

| Farmaco         | Fase 1: reazioni  | Fase 2: reazioni*     | % di farmaco eliminata in fase 1 | Enzimi P450 agenti in fase 1**                  |
|-----------------|---|-----------------------|----------------------------------|---|
| Carbamazepina   | Eossidazione, idrossilazione  | Coniugazione          | 75                               | CYP3A4<br>CYP2C8<br>CYP1A2                      |
| Clobazam        | Demetilazione, idrossilazione   | Coniugazione          |                                  | CYP3A4  |
| Clonazepam      | Riduzione, idrossilazione   | Acetilazione          |                                  | CYP3A4  |
| Eslicarbazepina | Idrolisi  | Coniugazione          |                                  |   |
| Etosuccimide    | Ossidazione   | Coniugazione          | 70                               | CYP3A4  |
| Fenitoina       | Ossidazione, glucosidazione idrossilazione  | Coniugazione          | 90                               | CYP2C9<br>CYP3A4<br>CYP2C19                     |
| Fenobarbital    | Ossidazione, glucosidazione idrossilazione  | Coniugazione          | 30                               | CYP2C9<br>CYP2E1<br>CYP2C19                     |
| Gabapentin      | Escrezione renale senza metabolismo   |                       | 0                                |   |
| Lacosamide      | O-demetilazione   |                       | 30                               | CYP2C19   |
| Lamotrigina     | Nessuna reazione di fase 1  | Coniugazione (UGT1A4) | 0                                |   |
| Levetiracetam   | Idrolisi, enzimi non epatici  |                       | 0                                |   |
| Oxcarbazepina   | Riduzione   | Coniugazione          | <5                               |   |
| Pregabalin      | Escrezione renale senza metabolismo   |                       | 0                                |   |
| Primidone       | Trasformazione a fenobarbital e feniletilderivato, quindi metabolizzato come fenobarbital |                       |                                  |   |
| Rufinamide      | Idrolisi, carbossilesterasi epatiche  |                       |                                  |   |
| Tiagabina       | Ossidazione   | Coniugazione          | 90                               | CYP3A4  |
| Topiramato***   | Idrossilazione, idrolisi  | Coniugazione          | <25                              |   |
| Valproato       | Ossidazione, idrossilazione eossidazione, riduzione****                                   | Coniugazione          | 10                               | CYP4B1<br>CYP2C9<br>CYP2A6<br>CYP2B6<br>CYP2C19 |
| Vigabatrin      | Escrezione renale senza metabolismo   |                       | 0                                |   |
| Zonisamide      | Acetilazione, riduzione   | Coniugazione          | 20 (acetilazione)                | CYP3A4  |

\* La coniugazione (fase 2) avviene sempre per glucuronidazione svolta dalla famiglia enzimatica UDPGT (uridin-difosfato-glucuronosil-transferasi).

\*\* Sono elencati gli enzimi bene conosciuti. Altri enzimi, non ancora perfettamente caratterizzati, possono svolgere un ruolo nel metabolismo di molti di questi farmaci.

\*\*\* Nei pazienti non indotti, la maggior parte del topiramato è escreto per via renale senza metabolismo.

\*\*\*\* Alcune biotrasformazioni del valproato avvengono via enzimi non P450.