

## Oxcarbazepine in bipolar affective disorder

### Okskarbazepina w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Janusz Rybakowski

#### ABSTRACT

Oxcarbazepine (OXC) has a chemical structure similar to that of carbamazepine (CBZ), an anticonvulsant and the first-generation mood stabiliser. The efficacy of CBZ in the treatment and prophylaxis of bipolar disorder (BPD) has been validated in the last four decades. OXC's metabolism is different from that of CBZ. Carbamazepine is oxidised mainly by the enzyme CYP3A4 of cytochrome P-450, resulting in 10, 11-epoxide of CBZ. On the other

hand, OXC is metabolised in the liver by the enzyme CYP2C19 of cytochrome P-450 into pharmacologically active 10-mono-hydroxy-carbazepine (MHD). OXC causes less pharmacokinetic interactions and probably has less adverse effects than CBZ. However, the therapeutic efficacy of OXC in BPD has not been such well confirmed as that of CBZ.

In this work, the pharmacokinetic properties of OXC as compared with CBZ are presented. A review of the studies on the efficacy of OXC in BPD was performed, also considering comparative studies with CBZ efficacy. They show that OXC can be used in the treatment of manic episodes and in the prevention of recurrences in BPD. The analysis of adverse effects of OXC, also in comparison with CBZ, was performed based on data of its application in BD, in epilepsy and trigeminal neuralgia. In summary, it is concluded that given pharmacokinetic and clinical profile and the evidence for its efficacy, OXC can make an important alternative to CBZ in the treatment and prophylaxis of BPD in adults. A possibility of its use in BPD in children and teenagers requires further studies.

#### STRESZCZENIE

Okskarbazepina (OXC) posiada strukturę chemiczną podobną do karbamazepiny (CBZ), leku przeciwpadaczkowego i normotymicznego I generacji. Skuteczność CBZ w leczeniu i profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) została potwierdzona w ostatnich czterech dekadach. Metabolizm OXC jest odmienny niż CBZ. Karbamazepina podlega oksydacji, głównie przez enzym CYP3A4 cytochromu P-450 do 10, 11-epoksydu



Received 18.07.2018  
Accepted 18.08.2018

#### AFFILIATION / AFILIACJA

Klinika Psychiatrii Dorosłych i Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

#### KEYWORDS

- carbamazepine
- oxcarbazepine
- bipolar disorder

#### SŁOWA KLUCZOWE

- karbamazepina
- okskarbazepina
- choroba afektywna dwubiegunowa

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Janusz Rybakowski  
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland  
email: [janusz.rybakowski@gmail.com](mailto:janusz.rybakowski@gmail.com)

karbamazepiny. Natomiast OXC jest metabolizowana w wątrobie poprzez enzym CYP2C19 cytochromu P-450 do aktywnej farmakologicznie 10-monohydroksykarbamazepiny (MHD). OXC powoduje mniej interakcji farmakokinetycznych niż CBZ i prawdopodobnie ma mniej działań niepożądanych. Natomiast skuteczność terapeutyczna OXC w CHAD nie została tak dobrze potwierdzona jak CBZ.

W niniejszym artykule przedstawione zostały własności farmakokinetyczne OXC w porównaniu z CBZ. Dokonano też przeglądu badań na temat skuteczności OXC w CHAD, uwzględniającego między innymi badania porównawcze ze skutecznością CBZ. Wynika z nich, że

OXC może mieć zastosowanie w leczeniu epizodów maniakalnych oraz zapobieganiu nawrotom w CHAD. Zestawienia objawów ubocznych OXC, również w porównaniu z CBZ, wykonano na podstawie danych dotyczących jej stosowania w CHAD, a także w padaczce i neuralgii nerwu trójdzielnego. W podsumowaniu stwierdza się, że okskarbazepina ze względu na profil farmakokinetyczny i kliniczny oraz dowody skuteczności w CHAD może stanowić ważną alternatywę dla karbamazepiny w leczeniu i profilaktyce CHAD u osób dorosłych. Możliwość stosowania OXC w CHAD u dzieci i młodzieży wymaga dalszych badań.

### Carbamazepine in bipolar affective disorder

Carbamazepine (CBZ) is an anticonvulsant and first-generation mood-stabiliser (Rybakowski 2007, 2018) introduced to the treatment and prophylaxis of bipolar affective disorder (BPD) in 1970s. The first research on its anti-maniacal and prophylactic effects in BPD was conducted by Japanese researchers (Okuma *et al.* 1973), and in the following decades was confirmed by RCT (Kleindienst & Greil 2000; Weisler *et al.* 2004). The possibility of CBZ anti-depressive properties was first pointed out by Post *et al.* (1983), and in Poland by Matkowski & Rybakowski (1992). More than 10 years ago, Post *et al.* (2007) presented 30 years of experience with the use of carbamazepine in BPD. According to them, CBZ is of significant importance in the BPD therapy, especially in the treatment of manic episodes and the prophylaxis of recurrences of affective episodes. In the prevention of the BPD recurrences, CBZ may be particularly effective in case of patients for whom the effects of other mood-stabilisers are insufficient, especially in atypical forms of the disease, with dysphoric states, illusions contrary to the mood, and no cases of BPD in the family history (Kleindienst & Greil, 2000). CBZ monotherapy or its use in combination with other mood-stabilisers may be useful for side effects, such as weight gain, tremors, diabetes insipidus or polycystic ovary syndrome. Modified-release CBZ preparations are often used both in Europe and in the USA.

A significant problem related to the use of CBZ is the induction of cytochrome P-450 enzymes, especially CYP3A4. This results in faster metabolism and consequently lower concentration of many used drugs, including carbamazepine. Psychotropic drugs are important for the treatment and prevention of BPD recurrences. This includes antipsychotics, such as haloperidol, as well as clozapine, olanzapine, risperidone and aripiprazole. Among the antidepressants, CBZ causes a decrease in the concentration of tricyclic antidepressants as well as citalopram, mirtazapine and bupropion. Of the anti-epileptic drugs with mood-stabilising properties used

in BPD, this applies to lamotrigine, oxcarbazepine and valproates. CBZ is also an auto-inductor of its own metabolism (Post *et al.* 2007).

The most common side effects related to the use of carbamazepine are those associated with the concentration of the drug (neurotoxic symptoms) and those associated with hypersensitivity (skin and haematological symptoms). The occurrence of hyponatraemia is probably the result of both those factors. In a small number of patients, these symptoms may lead to the withdrawal of the drug. In a recent retrospective study on the DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome, Merkholtz *et al.* (2017) showed that out of 10 cases, 6 occurred after the use of carbamazepine, 2 after lamotrigine and 1 after oxcarbazepine.

### Oxcarbazepine: pharmacokinetic differences with carbamazepine

Oxcarbazepine (OXC) was first patented as an anticonvulsant in 1969 by Geigy Ltd., 7 years after the carbamazepine. Although it was officially introduced to treatment in the European Union in 1999, and in the USA in 2000, its use in bipolar affective disorder dates back to the mid-1980s (Greil *et al.* 1985, Cabrera *et al.* 1987).

Oxcarbazepine is a 10-ketoanalogue of carbamazepine, which causes significant differences in metabolism of both drugs. CBZ is subject to oxidation, mainly by CYP3A4 enzyme of P450 cytochrome to carbamazepine-10, 11-epoxide. This epoxide is hydroxylated to dihydroxyl metabolites by the action of epoxide hydrolysis. These metabolites are probably responsible for many carbamazepine side effects. OXC is metabolised in the liver by the CYP3A4 enzyme of P450 cytochrome to a pharmacologically active 10-monohydroxycarbamazepine (MHD). MHD assay is used for OXC therapeutic monitoring as there is a linear relation between the OXC dose and the MHD concentration in the serum. 10-monohydroxycarbamazepine is metabolised by coupling to glucuronic acid

by glucurono-transferase. On the other hand, the elimination of free and conjugated OXC metabolites is mainly performed by the kidneys (about 95%) (May *et al.* 2003).

As already mentioned, CBZ is a powerful inducer of cytochrome P-450 enzymes, especially CYP3A4, which causes the induction of its own metabolism and the decrease of the concentration of many drugs used together, including psychiatric drugs used in therapy of BPD. OXC, on the other hand, is a weak inducer of CYP3A4 and CYP3A5 enzymes, which may slightly reduce the concentration of calcium channel blockers and oral contraceptives, but does not significantly affect other psychotropic drugs. However, high dose of OXC inhibits CYP2C19 enzyme activity, which may increase the concentration of antidepressants, such as imipramine, amitriptyline, and citalopram (May *et al.* 2003).

The mechanism of the antiepileptic effect of OXC, similarly to CBZ, is related to the effect of these drugs on the voltage-sensitive sodium and calcium channels. However, there are some differences between the individual drugs in their effect on the types of these channels, which may be reflected in the specificity of their antiepileptic action (Schmidt & Elger 2017).

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is very important in BPD pathogenesis. According to some authors (Fernandes *et al.* 2015), BDNF concentration in the serum is lowered both in the manic episodes and depression, and may be the biomarker of the disease activity. Recently, Maiti *et al.* (2017) studied the effect of oxcarbazepine monotherapy on BDNF serum concentration in 60 patients with manic episodes. Before the treatment, BDNF concentration was significantly lower compared to healthy control subjects. After 4 years of the treatment, BDNF concentration significantly increased, although it still did not achieve the value of healthy subjects. In BPD patients receiving OXC, the BDNF concentration showed a significant negative correlation with the intensity of manic symptoms measured by the YMRS (Young Mania Rating Scale). Similar increase in BDNF concentration in patients with manic syndrome was observed after 4 weeks of the use of lithium (De Sousa *et al.* 2011).

#### **Oxcarbazepine's efficacy in bipolar affective disorder: comparison with carbamazepine**

In the middle of the first decade of the 21st century, three review articles on the efficacy of OXC in BPD were published (Pratoomsri *et al.* 2006, Popova *et al.* 2007, Mazza *et al.* 2007). These articles were based on case studies, the use of OXC in the open label trial including OXC monotherapy, or in combination with other drugs, and the use of OXC in a double-blind trial compared to placebo and an active comparator. Authors of the aforementioned reviews draw attention to methodological deficiencies of the carried out research. However, analysis of clinical

experience with oxcarbazepine in BPD suggests that this drug may be used in the treatment of manic episodes and prevention of BPD recurrences, both in monotherapy and as an additive to other mood-stabilisers. OXC should be considered in the case of poor therapeutic effect of previously used mood-stabilisers or side effects of CBZ when it is therapeutically effective.

Two Cochran's tests were published, one on the prophylactic efficacy of OXC (Vasudev *et al.* 2008) and the other on the efficacy of OXC treatment of acute affective episodes (Vasudev *et al.* 2011). For the analysis of OXC prophylactic efficacy, only 2 studies covering a total of 12 patients receiving OXC met the inclusion criteria (Cabrera *et al.* 1987, Wildgrube 1990). On this basis, the authors believe that the prophylactic effect of OXC in BPD was not proven by works meeting strict methodological criteria. The second analysis also draws attention to the poor methodological quality of the discussed works. Nevertheless, the authors of the study quote a paper in which Kakkar *et al.* (2009) showed similar antimanic efficacy of OXC and lower number of adverse reactions compared to valproate.

Juruena *et al.* (2009) made a comparison of OXC and CBZ added for 8 weeks to a lithium therapy for the treatment of residual BPD symptoms. Although both drugs showed significant therapeutic efficacy, it was higher in the case of OXC, both after 4 and 8 weeks of the treatment. OXC also showed fewer adverse effects compared to CBZ.

The latest comparison of prophylactic efficacy of OXC and CBZ for patients with bipolar I disorder and schizoaffective psychosis was made by Russian researchers (Mosolov *et al.* 2009). Their results show similar efficacy of OXC (mean dose 900 + 145 mg/day) and CBZ (mean dose 700 + 120 mg/day) over a period of 1–2 years, both in reducing the duration of affective episodes (by 49% and 50% respectively) and in complete prevention of recurrences (by 40% and 36% of treated patients respectively).

The use of OXC among children and teenagers should be discussed separately. At the beginning of the 21st century, two case reports were published indicating the possibility of beneficial effects of OXC in case of 6, 12 and 15-year-old patients (Davanzo *et al.* 2004, Teitelbaum *et al.* 2001). However, in a double-blind placebo control trial, on 116 patients aged 7 to 18, Wagner *et al.* (2006) found no advantage of 1,515 mg/day OXC over placebo for the reduction of manic symptoms estimated by the YMRS (Young Mania Rating Scale). Their results may indicate lack of a basis for recommending OXC for the BPD treatment in case of children and teenagers.

#### **Oxcarbazepine's side effects: comparison with carbamazepine**

Studies on patients with epilepsy, trigeminal neuralgia or BPD indicate that some adverse side effects are less



common in case of patients treated with OXC than with CBZ. This includes both neurotoxic symptoms and consequences of a hypersensitivity to a drug, such as skin lesions. According to Kramer (1998), skin lesions occur two times more often in case of patients with epilepsy while using CBZ than OXC (7% versus 3%). Dam *et al.* (1989) compared side effects in epileptic patients treated with both drugs, showing that the number of serious side effects requiring the withdrawal was twice as high in the CBZ group as compared with the OXC group. Cregg *et al.* (2014) found that neurotoxic symptoms, such as fatigue, drowsiness and concentration disorders, were more common in case of patients with trigeminal neuralgia treated with CBZ than OXC. In the research on the use of these drugs in BPD, both Mosolov *et al.* (2009), and Juruena *et al.* (2009) proved that neurotoxic side effects are more common during treatment with CBZ than OXC.

Recently, Berhuis *et al.* (2017) evaluated the incidence of hyponatraemia in 1,782 epileptic patients treated with oxcarbazepine ( $n = 358$ ) and carbamazepine ( $n = 1,424$ ). They found hyponatraemia in 46% of patients treated with OXC and 26% of patients treated with CBZ, while significant hyponatraemia in 22% and 7% respectively. In both groups, hyponatraemia was more common in women, in people over 40, and in people using other antiepileptic drugs with OXC and CBZ. The more frequent occurrence of hyponatraemia in the course of OXC treatment in comparison with CBZ was also indicated by Cregg *et al.* (2014).

Some researchers suggest a relation between the adverse effects of oxcarbazepine and the concentration of its metabolite, 10-monohydroxycarbamazepine (MHD) in serum. Such a trial was performed on epileptic patients. Striano *et al.* (2006) stated that the excessive sedation, dizziness, blurred vision and nystagmus were present with MHD concentration of 30 mg/l and above. German researchers (Sattler *et al.* 2015) showed that adverse effects, such as fatigue, headaches and dizziness, ataxia and vomiting are dependent on MHD concentration in serum in epileptic patients during OXC treatment. Berghuis *et al.* (2017) found a similar correlation in the incidence of hyponatraemia symptoms.

## Conclusion

The results of research on the use of oxcarbazepine in BPD so far may indicate its efficacy in the treatment and

prevention of episodes of this disease. There is also evidence of an advantage of OXC over CBZ in pharmacokinetic interactions with other drugs, which allows combined use of OXC with other mood-stabilisers, antipsychotics and antidepressants without a danger of changes in the concentration of these drugs. There is also much evidence of a milder profile of adverse effects during treatment with OXC than during treatment with CBZ in terms of neurotoxic, dermal and haematological symptoms. However, this does not apply to hyponatraemia as several studies indicate that this symptom may be even more common in the treatment with OXC than treatment with CBZ.

It seems that the experience gained so far allows us to recommend the use of oxcarbazepine in the form of monotherapy or as an addition to other mood-stabilisers in the treatment and prophylaxis of BPD. It seems that this should be considered first in the case of ineffectiveness of other mood-stabilisers or in the case of adverse effects of carbamazepine treatment, when the drug shows its therapeutic efficacy. Most of the data support the advisability of using oxcarbamazepine in the treatment of manic episodes as a monotherapy drug or as additive to other mood-stabilisers. In other episodes of the disease and in prophylaxis of recurrences, OXC can be a useful option in combination with other drugs, also as a drug introduced in place of carbamazepine.

It is recommended to use OXC doses about one and a half times higher than CBZ doses, i.e. in the range of 600–2400 mg/day. When OXC is added to other mood-stabilisers, the doses may be lower. Therapeutic monitoring of treatment with OXC is performed by indication of MHD concentration by high-performance liquid chromatography (HPLC). May *et al.* (2002) recommend MHD concentration as 15–35 mg/l. French researchers (Bouquie *et al.* 2010) recommend a range of 12–30 mg/l, and it seems that in the context of some studies (e.g. Striano *et al.* 2006), the concentration of 30mg/l should not be exceeded. In the course of treatment with OXC, there is no need for haematological or liver condition monitoring. However, due to quite frequent occurrence of hyponatraemia, the sodium concentration in serum should be determined periodically.

In conclusion, it may be stated that for its pharmacokinetic and clinical profiles as well as evidence of efficacy in BPD treatment, oxcarbazepine may be an important alternative to carbamazepine, the approved first generation mood-stabiliser, in the treatment and prophylaxis of BPD. ■

## Karbamazepina w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Karbamazepina (CBZ) jest lekiem przeciwpadaczkowym i lekiem normotymicznym I generacji (Rybakowski

2007, 2018), wprowadzonym do leczenia i profilaktyki choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) w latach 70. XX wieku. Pierwsze badania nad jej działaniem przeciwmaniakalnym i profilaktycznym w CHAD

przeprowadzili badacze japońscy (Okuma i wsp. 1973), a w kolejnych dekadach zostało to potwierdzone w badaniach kontrolowanych (Kleindienst i Greil 2000, Weisler i wsp. 2004). Na możliwość przeciwdepresyjnego działania CBZ wskazali po raz pierwszy Post i wsp. (1983), a w Polsce Matkowski i Rybakowski (1992). Ponad 10 lat temu Post i wsp. (2007) przedstawili 30-letnie doświadczenia na temat stosowania karbamazepiny w CHAD. Według ich opinii CBZ posiada istotne znaczenie w terapii CHAD, przede wszystkim w leczeniu stanów maniакаlnych oraz profilaktyce nawrotów epizodów afektywnych. W profilaktyce nawrotów CHAD, CBZ może być szczególnie użyteczna u pacjentów, u których działanie innych leków normotymicznych jest niewystarczające, zwłaszcza w atypowych postaciach choroby, z objawami dysforycznymi, urojeniami niezgodnymi z nastrojem oraz nieobecnością rodzinnego obciążenia CHAD (Kleindienst i Greil 2000). Jako monoterapia lub w skojarzeniu z innym lekiem normotymicznym CBZ może być przydatna przy występowaniu objawów ubocznych polekowych, takich jak przyrost masy ciała, drżenie, moczówka prosta lub zespół policystycznych jajników. Zarówno w Europie, jak i w USA stosowane są często preparaty CBZ o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Istotnym problemem związanym ze stosowaniem CBZ jest powodowanie przez ten lek indukcji enzymów cytochromu P-450, zwłaszcza CYP3A4. Powoduje to szybszy metabolizm, a co za tym idzie, obniżenie stężenia wielu leków stosowanych łącznie z karbamazepiną. Istotne znaczenie mają leki psychotropowe stosowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów CHAD. Dotyczy to takich leków przeciwpsychotycznych, jak haloperidol, a także klopazyna, olanzapina, risperidon i aripiprazol. Wśród substancji przeciwdepresyjnych CBZ powoduje obniżenie stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a także citalopramu, mirtazapiny i bupropionu. Z leków przeciwpadaczkowych o własnościach normotymicznych stosowanych w CHAD dotyczy to lamotryginy, okskarbamazepiny i walproinianów. CBZ jest również autoinduktorem własnego metabolizmu (Post i wsp. 2007).

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem karbamazepiny obejmują objawy związane ze stężeniem leku (objawy neurotoksyczne) oraz objawy będące skutkiem nadwrażliwości na lek (objawy skórne i hematologiczne). Występowanie hiponatremii jest prawdopodobnie wynikiem działania obu tych czynników. U niewielkiej części pacjentów objawy te mogą doprowadzić do zaprzestania podawania leku. W ostatniej analizie retrospektywnej dotyczącej poważnej reakcji polekowej DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome*) Merkholtz i wsp. (2017) wykazali, że spośród 10 przypadków, 6 wystąpiło po karbamazepinie, 2 – po lamotryginie i 1 – po okskarbazepinie.

### Okskarbazepina: różnice farmakokinetyczne z karbamazepiną

Okskarbazepina (OXC) jako lek przeciwpadaczkowy została opatentowana przez firmę Geigy w roku 1969, 7 lat po karbamazepinie. Choć oficjalnie została wprowadzona do leczenia w Unii Europejskiej w 1999 roku, a w USA w roku 2000, jej próby zastosowania w chorobie afektywnej dwubiegunowej sięgają połowy lat 80. XX wieku (Greil i wsp. 1985, Cabrera i wsp. 1987).

Okskarbazepina jest 10-ketoanalogiem karbamazepiny, co powoduje istotne różnice w metabolizmie obu leków. CBZ podlega oksydacji, głównie przez enzym CYP3A4 cytochromu P450, do 10-, 11-epoksydu karbamazepiny. Epoksyd ten ulega hydroksylacji do metabolitów dihydroksylowych przez działanie hydrolazy epoksydu. Prawdopodobnie metabolity te odpowiedzialne są za wiele objawów ubocznych karbamazepiny. OXC jest metabolizowana w wątrobie przez enzym CYP2C19 cytochromu P450 do aktywnej farmakologicznie 10-monohydroksykarbamazepiny (MHD). Do monitorowania terapeutycznego OXC stosuje się oznaczenie MHD, ponieważ istnieje liniowa zależność między dawką OXC a stężeniem MHD w surowicy. 10-monohydroksykarbamazepina metabolizowana jest przez sprzężenie z kwasem glukuronowym za pomocą glukuronylotransferazy. Natomiast eliminacja metabolitów wolnych i skoniugowanych OXC odbywa się głównie przez nerki (około 95%) (May i wsp. 2003).

Jak już wspomniano, CBZ jest silnym induktorem enzymów cytochromu P-450, zwłaszcza CYP3A4, co powoduje indukcję jej własnego metabolizmu oraz obniżenie stężenia wielu leków stosowanych łącznie, w tym leków psychotropowych mających zastosowanie w terapii CHAD. Natomiast OXC jest słabym induktorem enzymów CYP3A4 i CYP3A5, przez co może nieznacznie zmniejszać stężenie antagonistów kanału wapniowego i doustnych środków antykoncepcyjnych, natomiast nie wpływa w istotny sposób na inne leki psychotropowe. OXC w wysokich dawkach powoduje natomiast hamowanie aktywności enzymu CYP2C19, przez co może zwiększać stężenie takich leków przeciwdepresyjnych jak imipramina, amitriptylina i citalopram (May i wsp. 2003).

Mechanizm przeciwpadaczkowego efektu OXC, podobnie jak CBZ wiąże się z działaniem tych leków na zależne od napięcia (*voltage-sensitive*) kanały sodowe i wapniowe. Istnieją jednak pewne różnice między poszczególnymi lekami w działaniu na typy tych kanałów, co może znaleźć odzwierciedlenie specyfice ich działania przeciwpadaczkowego (Schmidt i Elger 2017).

W patogenezie CHAD istotną rolę odgrywa czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF). Według niektórych autorów (Fernandes i wsp. 2015) stężenie BDNF w surowicy jest obniżone zarówno w epizodzie manii, jak i depresji i może stanowić biomarker aktywności choroby. Ostatnio Maiti i wsp. (2017) badali wpływ monoterapii okskarbazepiną

na stężenie BDNF w surowicy u 60 pacjentów z epizodem manii. Przed leczeniem stężenie BDNF było istotnie niższe w porównaniu z grupą zdrowych osób kontrolnych. Po 4 tygodniach leczenia stężenie BDNF istotnie wzrosło, choć nadal nie osiągało wartości osób zdrowych. U osób z CHAD otrzymujących OXC stężenie BDNF wykazywało istotną ujemną korelację z nasileniem objawów manii mierzonych za pomocą skali YMRS (*Young Mania Rating Scale*). Podobny wzrost stężenia BDNF u osób w stanie maniakalnym stwierdzano po 4 tygodniach stosowania litu (De Sousa i wsp. 2011).

### Skuteczność okskarbazepiny w chorobie afektywnej dwubiegunowej: porównanie z karbamazepiną

W połowie pierwszej dekady XXI wieku ukazały się trzy artykuły przeglądowe dotyczące skuteczności OXC w chorobie afektywnej dwubiegunowej (Pratoosri i wsp. 2006m Popova i wsp. 2007m Mazza i wsp. 2007). Artykuły te opierały się na badaniach przypadków, stosowaniu OXC w próbie otwartej jako monoterapia lub dodatek do innych leków i stosowaniu OXC w badaniu metodą podwójnie ślepej próby, w porównaniu z placebo oraz aktywnym komparatorem. Autorzy wyżej wymienionych przeglądów zwracają uwagę na niedostatki metodologiczne prowadzonych badań. Niemniej jednak analiza doświadczeń klinicznych dotyczących okskarbazepiny w CHAD wskazuje na możliwość zastosowania tego leku w leczeniu epizodów maniakalnych oraz profilaktyce nawrotów CHAD, zarówno w monoterapii, jak i jako dodatek do innych leków normotymicznych. Podawanie OXC należy rozważyć w przypadku słabego efektu terapeutycznego dotychczas stosowanych leków normotymicznych lub działań niepożądanych CBZ w wypadku jej dobrej skuteczności terapeutycznej.

Opublikowane zostały również dwie analizy Cochrane, pierwsza, dotycząca skuteczności profilaktycznej OXC (Vasudev i wsp. 2008), i druga, oceniająca efektywność leczenia za pomocą OXC ostrych epizodów afektywnych (Vasudev i wsp. 2011). W celu analizy skuteczności profilaktycznej OXC tylko dwie prace, obejmujące łącznie 12 pacjentów otrzymujących OXC, spełniały kryteria włączenia (Cabrera i wsp. 1987, Wildgrube 1990). Na ich podstawie autorzy uważają, że profilaktyczne działanie OXC w CHAD nie zostało ostatecznie udowodnione za pomocą prac spełniających rygorystyczne kryteria metodologiczne. W drugiej analizie również zwraca się uwagę na niską jakość metodologiczną omawianych prac. Niemniej jednak autorzy analizy przytaczają pracę, w której Kakkar i wsp. (2009) wykazali podobną skuteczność przeciwmaniakalną OXC oraz mniejszą liczbę działań niepożądanych w porównaniu z walproinianem.

Juruena i wsp. (2009) dokonali porównania OXC i CBZ dodawanych przez 8 tygodni do kuracji litem w celu leczenia objawów rezydualnych CHAD. Aczkolwiek oba

leki wykazywały istotną skuteczność terapeutyczną, była ona większa w przypadku OXC, zarówno po 4, jak i po 8 tygodniach leczenia. OXC wykazywała również mniej działań niepożądanych w porównaniu z CBZ.

Najnowsze porównanie skuteczności profilaktycznej OXC i CBZ u pacjentów z CHAD typu I oraz psychozą schizoafektywną wykonali badacze rosyjscy (Mosolov i wsp. 2009). Ich wyniki wskazują na podobną skuteczność OXC (średnia dawka 900 + 145 mg/dobę) i CBZ (średnia dawka 700 + 120 mg/dobę) stosowanych przez 1–2 lat zarówno w zakresie zmniejszenia długości trwania epizodów afektywnych (odpowiednio o 49% i o 50%), jak i oraz całkowitego zapobiegania nawrotom (odpowiednio u 40% i 36% leczonych pacjentów).

Osobnego omówienia wymaga stosowanie OXC w wieku dziecięcym i młodzieńczym. Na początku XXI wieku ukazały się dwie prace kazuistyczne wskazujące na możliwość korzystnego działania OXC u pacjentów w wieku 6, 12 i 15 lat (Davanzo i wsp. 2004, Teitelbaum i wsp. 2001). W badaniu wykonanym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo obejmującej 116 pacjentów w wieku od 7 do 18 lat, Wagner i wsp. (2006) nie stwierdzili jednak przewagi OXC stosowanej w dawkach średnio 1515 mg/dobę nad placebo, co do redukcji objawów maniakalnych ocenianych za pomocą skali YMRS (*Young Mania Rating Scale*). Ich wyniki mogą wskazywać na brak podstaw do rekomendowania OXC do leczenia CHAD u dzieci i młodzieży.

### Objawy uboczne okskarbazepiny: porównanie z karbamazepiną

Badania wykonane u chorych na padaczkę, neuralgię nerwu trójdzielnego oraz CHAD wskazują, że niektóre działania niepożądane występują w mniejszym stopniu u pacjentów leczonych OXC niż CBZ. Dotyczy to zarówno objawów neurotoksyczności, jak i objawów wynikających z nadwrażliwości na lek, między innymi zmian skórnych. Według Kramera (1998) u chorych na padaczkę zmiany skórne występują ponad dwukrotnie częściej w trakcie stosowania CBZ niż OXC (7% vs. 3%). Dam i wsp. (1989) porównywali objawy uboczne u chorych na padaczkę leczonych oboma lekami, wykazując, że liczba poważnych objawów niepożądanych wymagających odstawienia leków była dwukrotnie wyższa w grupie CBZ niż OXC. Gregg i wsp. (2014) stwierdzili, że u chorych leczonych z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego objawy neurotoksyczne, takie jak zmęczenie, senność i zaburzenia koncentracji, występują częściej w przebiegu podawania CBZ niż OXC. W badaniach dotyczących stosowania tych leków w CHAD zarówno Mosolov i wsp. (2009), jak i Juruena i wsp. (2009) wykazali, że objawy uboczne o charakterze neurotoksyczności występują częściej w trakcie leczenia CBZ niż OXC.

Ostatnio Berghuis i wsp. (2017) oceniali częstość występowania hiponatremii u 1782 chorych na padaczkę



leczonych okskarbazepiną ( $n = 358$ ) i karbamazepiną ( $n = 1424$ ). Stwierdzili oni występowanie hiponatremii u 46% leczonych OXC i 26% otrzymujących CBZ, natomiast znaczną hiponatremię odpowiednio u 22% i 7%. W obu grupach hiponatremia częściej występowała u kobiet, u osób powyżej 40, roku życia i stosujących obok OXC i CBZ inne leki przeciwpadaczkowe. Na częstsze występowanie hiponatremii w przebiegu leczenia OXC, w porównaniu z CBZ wskazali również uprzednio Cregg i wsp. (2014).

Niektórzy badacze wskazują na związek działań niepożądanych okskarbazepiny ze stężeniem jej metabolitu – 10-mono-hydroksykarbazepiny (MHD) w surowicy. Badania takie wykonano u chorych na padaczkę. Striano i wsp. (2006) stwierdzili, że występowanie nadmiernej sedacji, zawrotów głowy, zamazanego widzenia i oczopląsu dotyczyło stężeń MHD 30 mg/l i wyższych. Badacze niemieccy (Sattler i wsp. 2015) wykazali, że u chorych na padaczkę objawy niepożądane w trakcie leczenia OXC, takie jak zmęczenie, bóle i zawroty głowy, ataksja, nudności i wymioty, są zależne od stężenia MHD w surowicy. Podobną zależność w zakresie występowania objawów hiponatremii stwierdzili Berghuis i wsp. (2017).

## Podsumowanie

Dotychczasowe wyniki badań nad zastosowaniem okskarbazepiny w CHAD mogą wskazywać na jej skuteczność w leczeniu i profilaktyce epizodów tej choroby. Istnieją również dowody na przewagę OXC nad CBZ, jeżeli chodzi o interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami, co pozwala na stosowanie łączne OXC z innymi lekami normotymicznymi, przeciwpsychotycznymi i przeciwdepresyjnymi bez obaw o zmiany stężenia tych leków. Wiele danych wskazuje również na łagodniejszy profil objawów niepożądanych w trakcie leczenia OXC w porównaniu z CBZ w zakresie objawów neurotoksycznych, skórnych i hematologicznych. Nie dotyczy to jednak hiponatremii,

ponieważ wiele badań wskazuje, że objaw ten może być nawet częstszy w przebiegu stosowania OXC niż CBZ.

Wydaje się, że dotychczasowe doświadczenia pozwalają na rekomendację stosowania okskarbazepiny w postaci monoterapii lub jako dodatek do innych leków normotymicznych w leczeniu i profilaktyce CHAD. Wydaje się, że w pierwszej kolejności należy o tym pomyśleć w wypadku braku skuteczności innych leków normotymicznych oraz występowaniu objawów niepożądanych w przypadku leczenia karbamazepiną, gdy lek ten okazuje się skuteczny terapeutycznie. Najwięcej danych przemawia za celowością stosowania okskarbazepiny w leczeniu epizodów maniакаlnych jako monoterapia lub dodatek do innych leków normotymicznych. W innych epizodach choroby oraz profilaktyce nawrotów OXC może być przydatną opcją w skojarzeniu z innymi lekami, również jako lek wprowadzony na miejsce karbamazepiny.

Zaleca się stosowanie dawek OXC, około półtora raza większych niż dawek CBZ, czyli w przedziale 600–2400 mg/dobę. Przy dodaniu OXC do innych leków normotymicznych dawki te mogą być mniejsze. Monitorowanie terapeutyczne leczenia OXC odbywa się przez oznaczenie stężenia MHD za pomocą metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej (*high-performance liquid chromatography* – HPLC). May i wsp. (2002) zalecają zakres stężeń MHD jako 15–35 mg/l. Autorzy francuscy (Bouquie i wsp., 2010) rekomendują zakres 12–30 mg/l i wydaje się, że w kontekście niektórych badań (m.in. Striano i wsp. 2006) nie należy przekraczać stężeń 30 mg/l. W przebiegu leczenia OXC nie ma potrzeby monitorowania hematologicznego oraz stanu wątroby. Natomiast ze względu na dość częste występowanie hiponatremii należy okresowo oznaczać stężenie sodu w surowicy.

W podsumowaniu można stwierdzić, że okskarbazepina ze względu na profil farmakokinetyczny i kliniczny oraz dowody skuteczności w CHAD może stanowić ważną alternatywę dla uznanego leku normotymicznego I generacji, jakim jest karbamazepina, w leczeniu i profilaktyce CHAD. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## References / Piśmiennictwo

- Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW. Carbamazepine - and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58: 1227–1233.
- Besi E, Boniface DR, Cregg R, Zakrzewska JM. Comparison of tolerability and adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP). *J Headache Pain* 2015; 16: 81.
- Bouquie R, Dailly E, Bentué-Ferrer D. Le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'oxcarbazépine. *Thérapie* 2010; 65: 61–65.
- Davanzo P, Nikore V, Yehya N, Stevenson L. Oxcarbazepine treatment of juvenile-onset bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14: 344–345.
- Cabrera J, Albrecht J, Muller-Oerlinghausen BM. Kombinierte Rezidiv prophylaktische Behandlung der manisch

- depressiven Erkrankung mit Lithium und Carbamazepin oder Oxcarbazepin. *Nervenarzt* 1987; 58: 245–249.
6. Cregg R, Besi E, Boniface D, Zakrzewska J. EHMTI-0355. Comparison of carbamazepine and oxcarbazepine tolerability in patients with trigeminal neuralgia. *J Headache Pain* 2014; 15(Suppl 1): 12.
  7. Dam M, Ekberg R, Løyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70–76.
  8. De Sousa RT, van de Bilt MT, Diniz BS, Ladeira RB, Portela LV, Souza DO *et al.* Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci Lett* 2011; 494: 54–56.
  9. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CM, Machado-Vieira R. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med* 2015; 13: 289.
  10. Greil W, Kruegger R, Rosznagl G, Scherter M, Walther A. Prophylactic Treatment of affective disorders with carbamazepine and oxcarbazepine: an open clinical trial. In: Pichot P (ed.) *Psychiatry: The state of art. Proceedings of VII World Congress of Psychiatry 11-16 July 1983, Vienna, Austria.* Plenum Press, New York-London. 1985; 491–494.
  11. Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, Carneiro RM, Weingarthner N, Marquardt AR. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 94–99.
  12. Kakkar AK, Rehan HS, Unni KE, Gupta NK, Chopra D, Kataria D. Comparative efficacy and safety of oxcarbazepine versus divalproex sodium in the treatment of acute mania: a pilot study. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 178–182.
  13. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000; 42 Suppl 1: 2–10.
  14. Kramer L. Clinical expert report on clinical documentation: Trileptal®. Novartis, Basel, 1998.
  15. Okuma T, Kishimoto A, Inue K. Anti-manic and prophylactic effect of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. *Folia Psychiatr Neurol Jap* 1973; 27: 283–297.
  16. Maiti R, Mishra BR, Jowhar J, Mohapatra D, Parida S, Bisoi D. Effect of oxcarbazepine on serum brain derived neurotrophic factor in bipolar mania: an exploratory study. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017; 15: 170–176.
  17. Matkowski K, Rybakowski J. Karbamazepina w leczeniu zespołów depresyjnych. *Psychiatr Pol* 1992; 26: 251–258.
  18. May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1023–1042.
  19. Mazza M, Di Nicola M, Martinotti G, Taranto C, Pozzi G, Conte G *et al.* Oxcarbazepine in bipolar disorder: a critical review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 649–656.
  20. Merkholtz D, Urban AE, Herstowska M, Nowicki R, Cubała W, Barańska-Rybak W. Analiza retrospektywna DRESS – reakcji polekowej z eozynofilią i powikłaniami narządowymi. *Psychiatr Pol* 2017; 51: 1079–1093.
  21. Mosolov SN, Kostjukova EG, Ladyhenskii MI. Comparative efficacy and tolerability of carbamazepine and oxcarbazepine during long therapy of patients with bipolar and schizoaffective disorders (in Russian). *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2009; 109: 36–41.
  22. Oulis P, Karapoulos E, Kouzoupis AV, Masdrakis VG, Kontoangelos KA, Makrilakis K *et al.* Oxcarbazepine as monotherapy of acute mania in insufficiently controlled type-1 diabetes mellitus: a case-report. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6: 25.
  23. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 29–34.
  24. Popova E, Leighton C, Bernabarre A, Bernardo M, Vieta E. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 617–626.
  25. Post RM, Ketter TA, Uhde T, Ballenger JC. Thirty years of clinical experience with carbamazepine in the treatment of bipolar illness: principles and practice. *CNS Drugs* 2007; 21: 47–71.
  26. Pratoomsri W, Yatham LN, Bond DJ, Lam RW, Sohn CH. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder: a review. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 540–545.
  27. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709–711.
  28. Rybakowski JK. Meaningful aspects of the term ‘mood stabilizer’. *Bipolar Disord* 2018; 20:391–392.
  29. Sattler A, Schaefer M, May TW. Relationship between mono-hydroxy-carbazepine serum concentrations and adverse effects in patients on oxcarbazepine monotherapy. *Seizure* 2015; 31: 149–154.
  30. Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav* 2004; 5: 627–635.
  31. Striano S, Striano P, Di Nocera P, Italiano D, Fasiello C, Ruosi P *et al.* Relationship between serum mono-hydroxy-carbazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res* 2006; 69: 170–176.
  32. Teitelbaum M. Oxcarbazepine in bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 993–994.
  33. Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR, Young AH. Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD005171.
  34. Vasudev A, Macritchie K, Vasudev K, Watson S, Geddes J, Young AH. Oxcarbazepine for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD004857.
  35. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1179–1186.
  36. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 478–484.
  37. Wildgrube C. Case studies on prophylactic long-term effects of oxcarbazepine in recurrent affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: 89–94.