

# Oxcarbazepine (אוקסקרבזפין) (טרקספין, טרילפטין)

מאת: ד"ר שימריט אוליאל – היחידה לנאורולוגיה ילדים והמכון להתפתחות הילד, ב"ח דנה

תאריך: 29.08.2014

## הקדמה

אוקסקרבזפין (טרילפטיל, טרקספין) הנה תרופה השייכת לדור השני של התרופות האנטיאפילפטיות. התרופה אושרה לטיפול בפרקוס מוקדי עם או ללא הכללה משנית. מטרת התכנון הראשוני של התרופה הייתה להקטין את תופעות הלוואי הבלתי רצויות ע"י שינוי מבני של טגרטול.

## **פרמקולוגיה**

מנגנון הפעולה של התרופה עדיין אינו ברור במלואו אך הנו דומה לזה של קרבמזפין ע"י חסימת תעלות הנתרן (1,2,3). נמצא כי בילדים בגיל 3-7 שנים שיעור הפינוי של הנגזרת הפעילה של אוקסקרבזפין עולה ב 31-35% כאשר התרופה ניתנת בשילוב עם פנוברביטל או פניטואין. השפעה זו של תרופות אנטיאפילפטיות המשרות פעילות אנזימטית נמצאה גם בקבוצת הגיל הצעירה (חודש עד 4 שנים), (4).

## **יעילות**

היעילות הטיפולית של אוקסקרבזפין נבדקה במחקרים קליניים כטיפול בודד וכטיפול נוסף הן בגיל הילדות והן בקבוצת הגיל המבוגר.

### טיפול יחיד בילדים:

יעילות הטיפול באוקסקרבזפין נבדקה אל מול זו של פניטואין כטיפול יחיד בקבוצה של 193 ילדים בגיל 5-12 שנים. נמצא כי 61% אחוז מהחולים היו ללא פרקוסים לאחר תקופת אחזקה של 48 שבועות תחת טיפול באוקסקרבזפין לעומת 60% מהילדים בקבוצה שטופלה בפניטואין. יעילות הטיפול הייתה זהה במקרים של פרקוס מוקדי בהשוואה לאלה עם פרקוס כללי (5).

### טיפול נוסף בילדים:

בעבודה פרוספקטיבית נבדקו 128 תינוקות וילדים (6), עם אפילפסיה מוקדית. החולים הללו טופלו בתרופה אחת או שתיים, לפני תחילת הטיפול באוקסקרבזפין ונבחרו באופן אקראי לטיפול במינון נמוך (10 מ"ג לק"ג ליממה) או גבוה (60 מ"ג לק"ג ליממה) של אוקסקרבזפין. נמצא כי המינון הגבוה היה יעיל יותר באופן משמעותי בשליטה על הפרקוסים המוקדיים. ( $p=0.043$ )

### טיפול מונטרפי במבוגרים:

בעבודה שהשוותה את היעילות של קרבמזפין מול מספר תרופות אחרות (ובניהן אוקסקרבזפין) לטיפול באפילפסיה מוקדית, (unblinded randomized controlled) גויסו 1721 חולים אשר התאימו לטיפול בקרבמזפין ונבחרו באופן אקראי לטיפול באחת מתוך מספר תרופות אנטיאפילפטיות אפשריות אחרות. נמצא כי שיעור הכישלון הטיפולי של

קרבתמזפין זהה לזה של הטיפול באוקסקרבזפין, כמו כן לא נמצא הבדל משמעותי סטטיסטית בנוגע למשך הזמן עד ההגעה להפוגה של שנה (7)

#### טיפול נוסף במבוגרים:

במקרים של אפילפסיה מוקדית עמידה לטיפול תחת 1,2 או 3 תרופות אנטיאפילפטיות שונות, נבדקו 692 חולים אשר נבחרו באופן אקראי בטיפול בשלושה מינונים שונים של אוקסקרבזפין (600, 1200, 2400 מ"ג ליממה) לעומת אינבו. בכל שלושת קבוצות הטיפול נמצאה ירידה משמעותית בתדירות הפרוסים, כאשר 10, 22, 10 ו 3% מהמטופלים במינון 1200, 2400 ו 600 מ"ג ליממה, בהתאמה היו חופשיים מפרוסים לעומת 0.6% בקבוצת האינבו (9,8).

#### סבילות ובטיחות

בהשוואה לפניטואין במחקר כפול סמיות ב 193 ילדים (5) ו287 מבוגרים (10) נמצאה יכולת נסבלות הרבה יותר טובה של אוקסקרבזפין. בקבוצת הילדים הטיפול הופסק בשני חולים עקב תופעות לוואי שהופיעו תחת טיפול באוקסקרבזפין לעומת 14 תחת טיפול בפניטואין ( $p=0.002$ ) ו 5 חולים לעומת 16 ( $p=0.02$ ) בקבוצת המבוגרים. במחקר רב-מרכזי, אקראי, כפול סמיות ומבוקר (11) Glauser et al בדקו 138 ילדים (גיל 3-17) אשר טופלו במינון של 30-46 מ"ג לק"ג של אוקסקרבזפין במשך 112 יום. הם מצאו כי תופעות הלוואי השכיחות ביותר היו: הקאות (50%), ישנוניות (48%), כאב ראש (44%), סחרחורת (40%), בחילה (30%), כפל ראייה (23%), ואטקסיה (19%). שיעור הפסקת הטיפול היה 10% בקבוצה שטופלה באוקסקרבזפין לעומת 3% בקבוצת האינבו כאשר הסיבות השכיחות ביותר להפסקה היו הקאות ופריחה.

בעבודות במבוגרים נראה שיעור תופעות הלוואי של מערכת העצבים המרכזית הנו משמעותי יותר. במחקר בו השתתפו 202 מבוגרים (83-19 שנים), 16.3% דיווחו על תופעות לוואי שכללו ישנוניות סחרחורת, אטקסיה, ובשיעור נמוך יותר גם כאב ראש, בחילה הקאה ופריחה (12).

בהשוואה עם פניטואין (10) נמצא כי שיעור הפסקת הטיפול עקב תופעות לוואי היה משמעותי מאוד לטובת אוקסקרבזפין ( $p=0.02$ ).

#### היפונתרמיה:

ישנם מספר דיווחים על היפונתרמיה תחת טיפול באוקסקרבזפין לאור מנגנון הפעולה של התרופה (4,13). ברוב המקרים ההיפונתרמיה הייתה קלה וחסרת ביטוי קליני וההנחה הייתה כי תחלואה נלווית מעלה את הסיכון לכך. במחקרים בקרב האוכלוסיה הפדיאטרית (4,11) לא הופסק הטיפול בתרופה עקב חריגה בערכי בדיקות המעבדה. Friis וחבריו דיווחו על סטייה אבנורמלית ברמות הסודיום ב 23% מתוך 350 חולים אך רק 0.4% מהם נאלצו להפסיק את הטיפול עקב היפונתרמיה (41). נראה כי הסיכון להופעת תופעת לוואי זו משמעותי הרבה יותר בגיל המבוגר (15).

#### מינון ואופן מתן התרופה

יש להתחיל במינון של 8-10 מ"ג לק"ג ליממה מחולק לשתי מנות ולעלות באופן הדרגתי על פני תקופה של 2-44 שבועות עד למינון אחזקה מינימלי של 30 מ"ג לק"ג ליממה (11). אין לעלות על מינון של 60 מ"ג לק"ג ליממה.

במבוגרים יש להתחיל במינון של 600 מ"ג ליממה, מחולק לשתי מנות ולעלות ב 600 מ"ג ליממה מקסימום, בתדירות של אחת לשבוע עד מינון מקסימלי של 2400 מ"ג ליממה (יש לציין כי מינון אחזקה של מעל 1200 מ"ג לק"ג הציג יעילות טובה יותר בשליטה על הפרנסים אך נסבלות נמוכה מבחינת מע"מ). ע"פ הוראות יצרן מסוימות (trileptil) בעת שימוש באוקסקרבזפין כתרופה יחידה מקובל לעלות ב 300 מ"ג ליממה כל שלושה ימים. בעת שימוש באוקסקרבזפין בנשים בגיל הפוריות הנוטלות גלולות למניעת הריון יש לשקול החלפת אמצעי מניעה מאחר והתרופה מורידה את יעילות הגנת הגלולות. יש לנטר את רמת הנתרן בדם במהלך הטיפול, בייחוד אם החולה נוטל תרופות אחרות אשר מורידות את רמת הנתרן (כגון תרופות הגורמות ל-SIADH).

#### References:

1. Lynne M. Bang and Karen L. Goa. Oxcarbazepine A Review of its Use in Children with Epilepsy. *Pediatr Drugs* 2003; 5 (8): 557-573.
2. Allison M. Chung, Lea S. Eiland. Use of second generation anti-epileptic drugs in the pediatric population. *Pediatr drugs* 2008;10(4):217-254
3. Wellington L, Goa KL. Oxcarbazepine an update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS drugs* 2001;15(2):137-163.
4. Ralph S. Northam, Angel W. Hernandez, Marcia J. Litzinger, Daniela N. Minecan, Tracy A. Glauser, Surinder Mangat, Cixuang Zheng, Claire Souppart, Yvonne Sturm. Oxcarbazepine in Infants and Young Children With Partial Seizures *Pediatr Neurol* 2005;33:337-344.
5. Guerreiro M. Vigonius U. Pohlmann H, De Manreza M, Fejerman N. Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescence with epilepsy. *Epilepsy research* 1997;27:205-213
6. Pina-Garza JE, Espinoza R, Nordli D, Bennett DA, Spirito S, Stites TE, Tang D, Sturm Y. Oxcarbazepine adjunctive therapy in infants and young children with partial seizures. *Neurology* 2005;65:1370-1375
7. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble, Goulding PJ, Howell SJL, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellet M, Lawson, Leach JP, Nicolaidis P, Robert R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PEM, Tudur Smith C, Vnoli A, Williamson PR. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-1015.
8. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, Moore A, Flesch G, Kramer L, D'Souza J. Oxcarbazepine placebo controlled,

dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41 (12): 1597- 1607

9. Walker EB, Halasz P, Elger CE, et al. Safety and efficacy of oxcarbazepine in refractory epilepsy [abstract]. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl Florence: 97
10. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CAM, Kochen S, Saffer D, Moore A. A double-blinded controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27:195-204
11. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, Frank LM, Grinspan A, Guarino T, Bettis D, Kerrigan J, Geoffroy G, Mandelbaum D, Jacobs T, Mesenbrink P, Kramer L, D'Souza J. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. *Neurology* 2000;54;2237-2244
12. Pauletto G, Bergonzi P. Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. *Seizure* 2006;15: 150-155.
13. Gaily E, Granstorm MJ, Liukkonen E. Oxcarbazepine in the treatment of early childhood epilepsy. *J child Neurolo* 1997;27:205-13.
14. Friis ML, Kristensen O, Boas J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993 Mar; 87: 224-7
15. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Pierro J, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2009 Jan;14(1):202-9. Epub 2008 Dec 1