

MONO Y POLITERAPIA DE LAS EPILEPSIAS PARCIALES CON OXCARBACEPINA. UN ESTUDIO PILOTO EN HONDURAS.

Monotherapy and polytherapy of partial epilepsies with oxcarbazepine. A pilot trial in Honduras.

Dr. Marco Tulio Medina (1,2,3,4), Dra. Reyna Durón Martínez (1,2)

- (1) Sociedad Hondureña de Epilepsia
- (2) Asociación Hondureña de Neurología
- (3) California Comprehensive Epilepsy Program
- (4) Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, U.N.A.H.

RESUMEN

Antecedentes: La oxcarbazepina (OCBZ) es el cetano-análogo de la carbamazepina que no se metaboliza a epóxido, por lo que tiene un mejor perfil de tolerabilidad además de su excelente eficacia anticonvulsivante. No se han reportado estudios sobre el uso de OCBZ en la región centroamericana.

Objetivo: Evaluar su uso en mono y politerapia de epilepsias parciales en pacientes hondureños, en un estudio piloto.

Métodos: Se evaluaron con 21 pacientes atendidos en una clínica privada de epilepsia, quienes estaban recibiendo OCBZ sola o en combinación. A todos los pacientes se les practicó video-electroencefalograma o electroencefalograma y TAC cerebral, además se aplicó la Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos. El efecto de OCBZ en el control de las crisis se calificó así: Ningún control (sin cambios en la frecuencia o intensidad de las crisis); regular (las crisis persisten con poca modificación de su frecuencia o severidad); muy bueno (persisten, pero aisladas o considerablemente menos frecuentes o severas); completo (paciente sin crisis).

Resultados: El rango de edad fue de 6 a 62 años con una media de 31, 57% del sexo

femenino. El seguimiento fue de 1 a 48 meses con media de 13 meses. El 62% de las epilepsias fueron criptogénicas o de causa oculta y el resto se debió principalmente a neurocisticercosis. Todos los pacientes presentaron crisis parciales con o sin generalización secundaria y el 52% (n=11) tomaba OCBZ en politerapia. El control de crisis fue de muy bueno a total en 43% (n=9) con monoterapia y de 24% (n=5) con politerapia. El medicamento fue usado de primera elección en 33% de los casos y de segunda elección en 38%.

Conclusión: El 67% de todos los pacientes tuvo una buena respuesta a OCBZ usada como primera y segunda elección, especialmente en monoterapia con dosis media de 675-1800 mg al día. En general hubo relación estadísticamente significativa entre el uso de OCBZ y control de crisis de muy bueno a total ($p=0.05$), especialmente en el grupo con monoterapia ($p=0.06$). Esto apoya los datos sobre la eficacia de este medicamento en las epilepsias parciales.

Palabras claves:

Oxcarbazepina, epilepsias parciales, monoterapia, politerapia, nuevos antiepilépticos.

ABSTRACT

Background: Oxcarbazepine (OCBZ) is the carbamazepine keto-analogue which is not metabolized to epoxide, for this reason it has a better tolerability profile as well as excellent antiepileptic efficacy. There are not reported studies on OCBZ use in Central America.

Objective: To evaluate OCBZ use in monotherapy and polytherapy of partial epilepsias in honduran patients, in a pilot trial.

Methods: We have evaluated 21 patients (mean age 31 years, range 6-62 years and 57% female) attending a private clinic of epilepsy who were taking the drug alone or in combination. AH patients underwent video-electroencephalogram or electroencephalogram and cerebral CT scan and the International Classification of Epilepsias and Epileptic Syndromes was applied. The OCBZ effect in seizure control was classified as follows: No control (without changes on frequency or intensity of seizures); regular seizures persisting with little modification of frequency or severity); very good (seizures persist but isolated or considerably less frequent or severe); completed (absence of seizures).

Results: Follow up was 1 to 48 months with a mean of 13 months. Sixty two percent of epilepsias were cryptogenic or of undetermined cause and the others were due mainly to neurocysticercosis. AU patients had partial seizures with or without secondary generalization and 52% (n=11) were on polytherapy. Seizure control was from very good to total in 43% (n=9) of patients on monotherapy and of 24% (n=5) on patients with polytherapy. OCBZ was used as first choice in 33% of cases and as second choice in 38%.

Conclusion: Sixty seven percent of all patients studied had a good outcome with OCBZ used as first or second choice, specially with monotherapy with mean doses of 675-1800 mg per day. There was a statistically significant association between the use of OCBZ and very good to total seizure control (p=0.05), especially in the group with monotherapy (p=0.06). This supports data on the efficacy of this drug in the treatment of partial epilepsias.

Key words: Oxcarbazepine, partial epilepsias, monotherapy, polytherapy, new antiepileptic drugs.

Ha pasado más de un centenario desde que Sir Charles Locock introdujera las bromuros (1857) y Sir Víctor Horsely la cirugía de las epilepsias (1886)(1). Se calcula que de 25-30% de todas las epilepsias son refractarias al tratamiento farmacológico (2),

por otra parte, los efectos secundarios representan siempre un problema.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de las epilepsias y su relación con los canales de calcio y sodio y con la acción de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios han llevado al desarrollo de nuevas drogas cuya acción se basa en los mecanismos bioquímicos alterados, de tal manera que los anticonvulsivantes clásicos como fenobarbital (Hauptmann, 1912) y fenitoína (Putnam and Merrit, 1938), están siendo desplazados en su uso (1).

Se han estudiado al menos 21 nuevas drogas antiepilépticas, entre ellas la oxcarbazepina (OCBZ), ceto-análogo de la carbamazepina que comparte su eficacia pero que no se metaboliza a epóxido, lo que la hace tener menos efectos secundarios o interacciones con otros medicamentos (3,4,5). En el caso de las epilepsias parciales, la carbamazepina ha sido hasta ahora el medicamento de primera elección, pero aproximadamente 10 años de experiencia con oxcarbazepina la han llevado a constituirse en droga de primera elección y en algunos países ha sustituido a la carbamazepina (1, 6) Su uso se extiende a varios síndromes pediátricos (4).

No se han reportado estudios sobre el uso de oxcarbazepina en la región Centroamericana. Con el objetivo de evaluar su uso en mono y politerapia de epilepsias parciales, se revisó la experiencia con pacientes hondureños en un estudio piloto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto prospectivo 21 casos de pacientes

con epilepsias parciales controlados en una clínica privada quienes se encontraban en tratamiento con oxcarbazepina en mono o politerapia. En todos ellos se estudió la causa de la epilepsia mediante tomografía cerebral (TAC) y video-electroencefalograma (VEEG) y se aplicó la Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos (7,8). En cinco casos se realizó imagen de resonancia magnética cerebral (IRM). Se registró el orden de elección de la OCBZ, el nombre de los antiepilépticos utilizados previamente a su inicio, tiempo de seguimiento y dosis media al día en miligramos.

Se aplicó un registro numérico de crisis en todos los casos, se clasificó el efecto de OCBZ en el control las crisis hasta el día de la última consulta mediante los siguientes criterios cualitativos:

- Ningún control: sin cambios en la frecuencia o intensidad de las crisis;
- regular: las crisis persisten con poca modificación de su frecuencia o severidad;
- muy bueno: persisten, pero aisladas o considerablemente menos frecuentes o severas;
- completo: paciente sin crisis.

Los pacientes en politerapia fueron considerados casos de difícil control, pues había persistencia de crisis a pesar de los tratamientos farmacológicos dados previo uso de OCBZ. Se comparó el tipo de control de crisis y dosis utilizadas entre pacientes con monoterapia y aquellos con politerapia.

RESULTADOS

Los pacientes identificados tenían una media de edad de 31 años (rango de 6 a 62), 57% del sexo

femenino. El seguimiento fue de 1 a 48 meses con media de 13 meses. En cuanto a la etiología de las epilepsias, la mayoría (62%) fueron criptogénicas o de causa oculta y el resto se debió principalmente a neurocisticercosis (Figura 1).

Predominó la combinación de crisis parcial compleja con crisis parciales secundariamente generalizadas, seguida en frecuencia por las crisis parciales simples secundariamente generalizadas (Figura 2). El 52% (n=11) de los pacientes tomaban OCBZ en politerapia (Cuadro 1). El 67% de los pacientes tuvieron una buena respuesta al medicamento, que fue usado de primera elección en 33% de los casos y de segunda elección en 38% (Cuadro 2), se encontró que OCBZ usada como primera y segunda elección logró control de crisis de muy bueno o total, especialmente en monoterapia con 675 a 1800 mg al día (Cuadro 3 y Figura 3). Con politerapia los resultados fueron variables predominantemente de regular a muy bueno pero no total aún utilizando dosis más altas.

FIGURA No. 1
Etiología de las epilepsias (n=21)

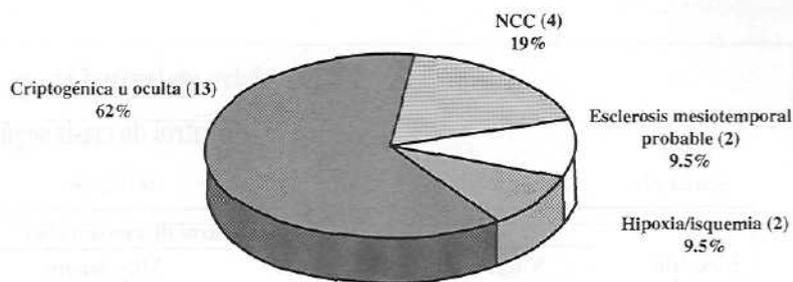
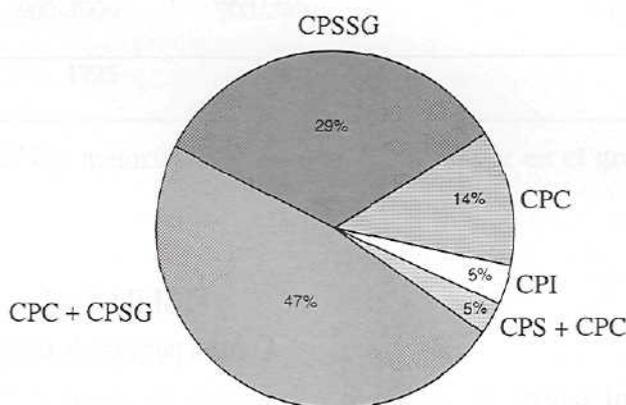


FIGURA No. 2
Clasificación de crisis (n=21)



CPC - crisis parciales complejas
 CPSSG = crisis parciales simples secundariamente generalizadas
 CPI = crisis parcial indeterminada
 CPS - crisis parcial simple
 CPSSG = crisis parcial sec. generalizada

CUADRO No. 1
Oxcarbacepina en politerapia. Combinaciones y resultados en el control de crisis

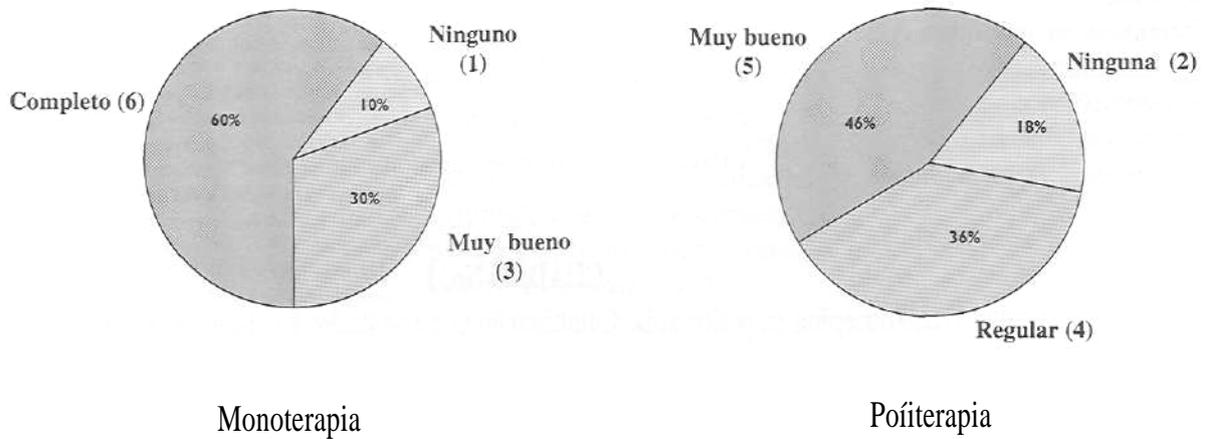
Combinación	CASOS N(%)	CONTROL DE CRISIS			
		Ninguno	Regular	Muy bueno	Completo
OCBZ + DFH	5(45)		2(40)	2(40)	-
+ AVP	2(18)		1(50)	1(50)	
OCBZ + LMG	2(18)	1(20)	1(50)	1(50)	
OCBZ + PHT	1(9)			1(100)	
OCBZ + CLZ	1(9)	(100)			

Total de casos con politerapia 11 (52%).
 PHT- difenilhidantoía, AVP= ácido valproico, LMG= lamotrigina, FNB= fenobarbital, CLZ= clonazepan.

CUADRO No. 2 Tipo de control de crisis según elección

Elección	Control de crisis n (%)				Total de casos n (%)
	Ninguno	Regular	Muy bueno	Completo	
1ª	-	1 (14)	2 (29)	4 (57)	7 (100)
2ª	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (50)	2 (25)	8 (100)
3ª	2 (50)	-	2 (50)	-	4 (100)
4ª	-	2 (100)	-	-	2 (100)

FIGURA No. 3
Control por tipo de terapia



CUADRO No. 3 Control con OCBZ
según tipo de terapia y dosis

Terapia/dosis	Control de crisis n (%)				Total de casos
	Ninguno	Regular	Muy bueno	Completo	
Monoterapia	1 (10)	-	3 (10)	6 (60)	10 (100)
Rango mg/día	-	-	900-3000	600-1050	600-3000
Dosis media mg/día	600	-	1800	675	1005
Politerapia	2 (18)	4 (36)	5 (46)	-	11 (100)
Rango mg/día	900-1200	900-3000	900-2400	-	900-3000
Dosis media mg/día	1050	1725	1440	-	1472

Relación significativa entre el uso de OCBZ y mejoría en el nivel $p=0.05$, mayor en el grupo con monoterapia ($p=0.06$).

DISCUSIÓN

Aunque la OCBZ está estructuralmente relacionada a la carbamacepina, difiere de ella en varios aspectos importantes, especialmente en cuanto a metabolismo, e inducción, teniendo menos interacciones medicamentosas. Su absorción es rápida y completa alcanzando un estado terapéutico después de 3 a 4 dosis en un régimen de dos veces al día. En el humano su componente es rápida y extensamente metabolizado al metabolito 10, 11-dihidro-10-hidroxy-carbamacepina, un derivado monohidróxido (MHD) que es responsable del efecto terapéutico. Este metabolito es eliminado con una vida media de 8 a 10 horas. Cerca del 27% de la dosis es excretada en orina sin

transformación, un 49% en forma de conjugado glucorónido de MHD y marginalmente por hidroxilación a un derivado diol (9).

Estudios sugieren que su cinética no es afectada por la disfunción hepática o renal (10), sin embargo la forma conjugada tiene a acumularse en estos casos. La conversión de la OCBZ a MHD es catalizada por enzimas reductasas que no están sujetas a la inducción, sin embargo, no parece que OCBZ induzca el grupo citocromo P-450 en general, aunque sí lo hace con el grupo citocromo P-450 1A2, el cual es responsable por el metabolismo de los estrógenos y los bloqueadores de los canales de calcio tipo dihidropiridinas (por ej. nifedipina, felodipina). En

pacientes, la cinética lineal y la dosis proporcional sin autoinducción del metabolismo simplifican el ajuste de dosis de OCBZ (11),

El mecanismo de acción de la oxcarbamacepina no está bien esclarecido; sin embargo, su similitud estructural y eficacia clínica respecto a la carbamacepina sugieren que su mecanismo de acción involucra la inhibición de potenciales de acción de sodio voltaje-dependientes (12-15).

Al presente se investigan otros mecanismos de acción que podrían tener importancia clínica, como el efecto sobre los potenciales de potasio y calcio (16-18). Respecto al último, se ha encontrado una acción inhibitoria

del MHD en la transmisión córtico-estriada mediante la inhibición de potenciales excitatorios postsinápticos de corrientes de calcio (Ca²⁺) activadas por alto voltaje. La inhibición de la liberación de glutamato como mecanismo de acción es dudosa hasta ahora (19).

En los pacientes estudiados que recibieron OCBZ como primera elección (monoterapia) se observó un excelente efecto con control de crisis de muy bueno a total en 79% de los casos, resultado que es coherente otros estudios en la afirmación de que OCBZ puede considerarse como la droga de primera elección en aquellas condiciones en que actualmente se utiliza la CBZ (20,21,6,22.): crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas, adyuvante en politerapia, sustitución en monoterapia, control con dosis altas y bajas en monoterapia (6).

Según la literatura, la dosis recomendada en monoterapia para adultos con epilepsia es de 600-1200 mg vía oral por día, pero puede ser mayor en pacientes con crisis refractarias y en pacientes que requieren politerapia (20). Esto lo observamos en nuestros pacientes pero con rango de 600-3000 mg/día (media de 1005 mg/día), con similar rango en politerapia y un rango de 900-3000 mg/día (media de 1750 mg/día) en pacientes con crisis refractarias, en las cuales el efecto fue contribuyente a mejoría pero no a control total. Se ha observado que las mejores drogas de nueva generación ayudan al control total de las crisis refractarias en al menos al 10% de los pacientes (3). No hubo control completo de crisis en los casos previamente catalogados como refractarios, debido al pequeño tamaño de la muestra de este tipo de pacientes

en el presente estudio no es posible hacer una conclusión firme al respecto.

En aquellos pacientes con crisis refractarias, la sustitución de CBZ por OCBZ está relacionada con disminución en la frecuencia de crisis y mejoría del estado mental. En estos casos la sustitución puede hacerse cambiando la dosis inmediatamente de forma que el paciente toma la última dosis de CBZ un día y comienza con una dosis normal de OCBZ el siguiente, aún cuando la dosis normal sea 50% mayor en miligramos que la correspondiente de CBZ (20). Aún pacientes con hipersensibilidad a CBZ pueden ser tratados con OCBZ. La dosis de OCBZ usualmente utilizada es aproximadamente 50% más alta que la de CBZ. Sin embargo su mejor tolerabilidad hace posible administrar dosis más altas. Su concentración plasmática y vida media de su metabolito activo (MHD) permite darla dos veces al día. No es necesario cambiar dosis en pacientes con función renal a menos que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de los 30ml/min (6).

Diferentes reportes concluyen en la utilidad de OCBZ especialmente en politerapia o ante los efectos secundarios de la CBZ (21-23). La politerapia debe hacerse por un médico con experiencia en las diferentes combinaciones y familiarizado con las interacciones de tales combinaciones (1).

El tratamiento de las crisis epilépticas tiene aspectos especiales en la edad mayor por cambios en la farmacocinética y farmacodinámica a esta edad y por interacciones droga-droga o droga-enfermedad, en este caso la

OCBZ ofrece ventaja por su baja frecuencia de interacciones (24)., las que se discuten más adelante.

La OCBZ ha mostrado ser muy efectiva y bien tolerada en niños con epilepsias parciales, y niños pequeños necesitan dosis por kilo/peso mayores que las del adulto. No son muchos los estudios disponibles sobre el uso de OCBZ en niños epilépticos, uno muy interesante realizado por Gaily et al (25) involucró 53 niños menores de 7 años seguidos por 13 meses. El 43% de ellos presentaba epilepsia intratable a uno o más antiepilépticos (incluyendo CBZ) y dos hipersensibilidad a ésta. El rango de edad al inicio de la terapia fue de 0.6 a 6.9 años, con dosis media máxima de 50 mg/kg/día (rango de 21 a 86). El 27% tuvo control total de las crisis y 36% una reducción de al menos 50% de ellas. Cinco de 10 pacientes con epilepsia generalizada mejoraron pero no dejaron de tener crisis. El 32% presentó efectos secundarios, 17% de los cuales llevaron a la disminución de la dosis o al retiro del medicamento.

Otro estudio que involucró a 193 niños de 5 a 18 años con crisis parciales o crisis tónico-clónicas generalizadas sin inicio como parciales mostró que no había diferencia significativa entre la eficacia de OCBZ y PHT (61% y 60% de control total de crisis respectivamente), pero el retiro de tratamiento por efectos adversos fue significativamente más bajo con OCBZ, esto le da clara ventaja sobre la PHT en términos de tolerabilidad y cumplimiento de tratamiento (26).

Se necesitan estudios sobre su seguridad en el embarazo, aunque los estudios en animales parecen

prometedores (27), y estudios muestran que la inducción hepática por el sistema P450 y los cambios en los niveles de las hormonas sexuales pueden evitarse sustituyendo la CBZ por OCBZ (28). Pienimaki y colaboradores han encontrado que OCBZ se metaboliza a 10-OH-CBZ en la placenta humana in vitro, por el contrario estudios con CBZ no han detectado inducción placentaria después del uso de CBZ en el embarazo (29). Estudios en ratas reportan datos consistentes con teratogenicidad por metabolitos de CBZ, posiblemente el epóxido o por oxidación de éste en posiciones del anillo aromático que llevan a la formación de intermediarios como óxidos o quinonas (30).

Se estudian otros mecanismos de monitoreo de niveles terapéuticos aparte de los séricos, como concentración en saliva y eritrocitos (31, 32).

Aunque no se hizo registro sistematizado de los efectos secundarios, es interesante que en ninguno de los casos encontrados en los archivos de la clínica sede del estudio tuvo que retirarse el medicamento debido a efectos secundarios o a probables interacciones. Estudios controlados y abiertos muestran que OCBZ causa menos efectos adversos, y estudios de toxicidad alérgica parecen indicar que es mejor tolerada en la mayoría de los pacientes con alergia a CBZ, lo que apoya su uso como primera elección (20-22). Tales reacciones alérgicas son raras, aunque algunos reportan que ocurren hasta en 20% de pacientes con CBZ y hasta en 14% con OCBZ (33). Se ha visto reacción cruzada en 25% de los pacientes hipersensibles a CBZ.

Otro efecto secundario de la CBZ y cuya diferencia antidiurética con OCBZ todavía no está bien determinada y que debe considerarse es la hiponatremia, que es asintomática en 4.8 a 40% de los casos y rara vez lleva a la interrupción del medicamento (34). La misma es usualmente benigna siempre y cuando la intoxicación aguda por agua sea efectivamente tratada (20). La CBZ ha sido utilizada exitosamente para tratar la diabetes insípida central debido a su efecto antidiurético (34), por lo que esta indicación puede ser compartida por OCBZ.

Su efecto en los lípidos es mínimo, produciendo disminución de los niveles de colesterol sin afectar los niveles de HDL y triglicéridos (35). Otros efectos benéficos observados son la normalización de las concentraciones de folato y vitamina B12 en pacientes que previamente recibían CBZ (por la normalización del sistema de inducción enzimática vía citocromo P450) (36), así como la normalización de la función cardíaca que probablemente refleja un hipotiroidismo subclínico a nivel celular producido por CBZ (37).

Estudios de eficacia han mostrado que el número de interrupciones prematuras de tratamiento debido a efectos adversos es significativamente menor con OCBZ al comparar con PHT (22) y sin diferencia significativa al comparar con valproato y el control total de crisis es similar o ligeramente mayor al alcanzado con este último (56.6% vrs 53.8) (38).

Cuando se administra concomitantemente con los

alimentos, la exposición sistémica a MHD aumenta en 17% (11). Otro estudio en seis voluntarios sanos concluyó preliminarmente que no hay un efecto importante en la cinética de la OCBZ en relación a la toma antes o después de los alimentos (39).

El menor número de interacciones con otros medicamentos que caracteriza a OCBZ está explicado por su metabolismo no oxidativo, su mínima inducción de enzimas hepáticas y por su baja afinidad a proteínas (6), las dosis estándar pueden administrarse en terapia adyuvante a pacientes recibiendo valproato y difenilhidantoína, felbamato, lamotrigina, clonazepam y vigabatrina sin interacciones de relevancia clínica (9,40,41,42). Se ha visto que tampoco modifica el efecto anticoagulante de la warfarina (9). Sin embargo, al igual que el topiramato y el felbamato, puede inducir el metabolismo de contraceptivos orales esteroideos con su consecuente disminución de niveles y fallo contraceptivo (9, 27, 43, 44). Puede producir reducción de la concentración de felodipina y otras dihidropirinas (9). Sus concentraciones no son afectadas con el uso del antidepresivo viloxacina (45).

Otros usos que la oxcarbacepina comparte con la CBZ es el tratamiento de neuralgias (46) y estudios controlados preliminares sugieren que los anticonvulsivantes bloqueadores de los canales de calcio tienen propiedades antimaníacas o de estabilización del estado de ánimo en un subgrupo de pacientes (47).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wieser-HG. Treatment of epilepsy: where are we today? *Schweiz-Rundsch-Med-Prax* 1996;85(4):74-9.

Grippo-J. Treatment of the epilepsy: new drugs. *Rev-Neuroí* 1996;24(135):1435-40.

Blum-DE. New drugs for persons with epilepsy. *Adv-Neurol* 1998;76:57-87.

Baulac-M, Arzimanoglou-A, Semah-F, Cavalcanti-D. Therapeutic options provided by new antiepileptic drugs. *Rev-Neurol-Patis* 1997; 155(1): 21-33.

Fisher-R, Blum-DT. Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate, and other new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995;36 Suppl 2:S105-14.
6. Schwabe-S. Clinical development outlook of oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl 3:S2-4.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
9. Baruzzi-A, Albani-F, Riva-R. Oxcarbazepine: pharmacokinetic interactions and their clinical relevance. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3):S14-9.
10. Rouan-MC, Lecaillon-JB, Godbillon-J, et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Eur-J-Clin-Pharmacol* 1994;47(2):161-7.

Lloyd-P; Flesch-G; Dieterle-W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 3:S10-3.
12. Macdonald-RL, Kelly-KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1995;36 Suppl 2:S2-12.
13. Macdonald-RL. Is there a mechanistic basis for rational polypharmacy? *Epilepsy-Res-Suppl* 1996;11:79-93.
14. Schmutz-M, Brugger-F, Gentsch-C, McLean-MJ, Olpe-HR. Oxcarbazepine: preclinical anticonvulsant profile and putative mechanisms of action. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 5:S47-50.
15. McLean-MJ, Schmutz-M, Wamil-AW, et al. Oxcarbazepine: mechanisms of acción. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 3:S5-9.
16. Calabresi-P, De-Murtas-M, Stefani-A, et al. Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system. I. Modulation of corticostriatal synaptic transmission. *Epilepsia* 1995;36(10): 990-6.
17. Stefani-A, Pisani-A, De-Murtas-M, Mercuri-NB, Marciani-MG, Calabresi-P. Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system. II. Modulation of high-voltage-activated calcium currents. *Epilepsia* 1995;36(10):997-1002.
18. Calabresi-P, Siniscalchi-A, Pisani-A, Stefani-A, et al. A field potential analysis on the effects of lamotrigine, GP 47779, and felbamate in neocortical slices. *Neurology* 1996;47(2):557-62.
19. Waldmeier-PC, Baumann-PA, Wicki-P, et al. Similar potency of carbamazepine, oxcarbazepine, and lamotrigine in inhibiting the release of glutamate and other neurotransmitters. *Neurology* 1995;45(10): 1907-13.
20. Dam-M. Practical aspects of oxcarbazepine treatment. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 3:S23-5.
21. Gram-L. Clinical experience with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 3:S21-2.
22. Bill-PA, Vigonius-U, Pohlmann-H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy-Res* 1997;27(3): 195-204.
23. Van-Parys-JA, Meinardi-H. Survey of 260 epileptic patients treated with oxcarbazepine (Trileptal) on a named-patient basis. *Epilepsy-Res* 1994;19(1) 79-85.
24. Thomas-RJ. Seizures and epilepsy in the elderly. *Arch-Intern-Med*. 1997;157(6):605-17.
25. Gaily-E, Granstrom-ML, Liukkonen-E. Oxcarbazepine in the treatment of early childhood epilepsy. *J-Child-Neurol* 1997;12(8):A96-8.
26. Guerreiro-MM, Vigonius-U, Pohlmann-H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy-Res* 1997;27(3):205-13.
27. Morrell-MJ. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 6:S34-44.
28. Isojarvi-JI, Pakarinen-AJ, Rautio-A, et al. Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur-J-Clin-Pharmacol* 1995;47(5):461-4.
29. Pienimaki-P, Lampela-E, Hakkola-J, et al. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and carbamazepine in human placenta. *Epilepsia* 1997;38(3):309-16.
30. Bennett-GD, Amore-BM, Finnell-RH, et al. Teratogenicity of carbamazepine-10,11-epoxide and oxcarbazepine in the SWV mouse. *J-Pharmacol-Exp-Ther* 1996;279(3): 1237-42.
31. Cardot-JM, Degen-P, Flesch-G, Menge-P, Dieterle-W. Comparison of plasma and saliva concentrations of the active monohydroxy metabolite of oxcarbazepine in patients at steady state. *Biopharm-Drug-Dispos* 1995;16(7):6G3-14.
32. Jung-H, Noguez-A, Mayet-L, Fuentes-I, Gonzalez-Esquivel-DF. The distribution of 10-hydroxy carbamazepine in blood compartments. *Biopharm-Drug-Dispos* 1997;18(1):17-23.
33. Troost-RJ, Van-Parys-JA, Hooijkaas-H et al. Allergy to carbamazepine: parallel in vivo and in vitro detection. *Epilepsia* 1996;37(11):1093-9.
34. Van-Amelsvoort-T, Bakshi-R, Devaux-CB, Schwabe-S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35(1): 181-8.
35. Isojarvi-JI, Pakarinen-AJ, Rautio-A, et al. Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35(6):1217-20.
36. Isojarvi-JI, Pakarinen-AJ, Myllylä-VV. Basic haematological parameters, serum gamma-glutamyl-transferase activity, and erythrocyte folate and serum vitamin B12 levels during carbamazepine and oxcarbazepine therapy. *Seizure* 1997;6(3):207-11.
37. Isojarvi-JI, Airaksinen-KE, Mustonen-JN, et al. Thyroid and myocardial function after replacement of carbamazepine by oxcarbazepine. *Epilepsia* 1995;36(8):810-6.
38. Christie-W, Kraraet-G, Vigonius-U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy-Res* 1997;26(3):451-60.
39. Degen-PH, Flesch-G, Cardot-JM, Czendlik-C, Dieterle-W. The influence of food on the disposition of the antiepileptic oxcarbazepine and its major metabolites in healthy volunteers. *Biopharm-Drug-Dispos* 1994; 15(6):519-26.
40. McKee-PJ, Blacklaw-J, Forrest-G, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and

- phenytoin in epileptic patients. *Br-J-Clin-Pharmacol* 1994;37(1):27-32.
41. Glue-P, Banfield-CR, Perhach-JL, et al. Pharmacokinetic interactions with felbamate. In vitro-in vivo correlation. *Clin-Pharmacokinet* 1997;33(3):214-24.
42. Rambeck-B, Specht-U, Wolf-P. Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. *Clin-Pharmacokinet* 1996;31(4):309-24.
43. Perucca-E. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br-j-Clin-Pharmacol* 1996;42(5):531-43.
44. Elwes-RD, Binnie-CD. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs. Lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin-Pharmacokinet* 1996;30(6):403-15.
45. Pisani-F, Fazio-A, Oteri-G, et al. Effects of the antidepressant drug viloxazine on oxcarbazepine and its hydroxylated metabolites in patients with epilepsy. *Acta-Neurol-Scand* 1994;90(2):130-2.
46. Sabers A, Gram L. *New anticonvulsants: Advances in the treatment of epilepsy. Oxcarbazepine*. M.R. Trimble (Editor), 1994.
47. Post-RM, Ketter-TA, Denicoff-K, et al. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology-Berl* \99fr,m(2):U5-29.