

# Anksiyete Bozukluklarında Gabapentin Tedavisi

Gonca Karataş<sup>1</sup>, Lut Tamam<sup>2</sup>, Nurgül Özpoyraz<sup>3</sup>

## ÖZET:

Anksiyete bozukluklarında gabapentin tedavisi

Gabapentin santral sinir sisteminin önemli bir nörotransmitteri olan gamma amino bütirik asit (GABA)'in yapısal analogu ve üçüncü kuşak antiepileptik bir ilaçtır. Parsiyel epileptik nöbetler dışında nöropatik ağrı ve hareket bozukluklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Psikiyatri alanında ise bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları ve alkol bağımlılığının tedavisinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre gabapentinin akut mani ve bipolar depresyonda, tek başına veya ek tedavi olarak yeterince etkili olmadığı düşünüldükçe; anksiyete bozukluklarında özellikle sosyal fobi, panik bozukluk, travmasonrası stres bozukluğunun tedavisinde ek tedavi olarak etkili olduğu bildirilmektedir. Bu görüşlerin klinik uygulamaya yansiyabilmesi için daha geniş örneklem gruplarını içeren, çift kör klinik çalışmaların yapılarak gabapentinin tek başına ya da ek tedavi olarak uygulamalarındaki etkinliğinin saptanması büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar sözcükler:** gabapentin, GABA, anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluğu, antikonvülsan ilaçlar

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:37-42**

## ABSTRACT:

Gabapentin in the treatment of anxiety disorders

Gabapentin is a novel antiepileptic drug that was synthesized as a structural GABA analogue. Apart from its primary indication for use as adjunctive treatment for partial seizures, it has also been used in the treatment of neuropathic pain disorders and movement disorders. There are also several case reports and studies reporting the efficacy of gabapentin in the treatment of bipolar disorder, anxiety disorders and alcohol dependence. In contrast to initial highly positive open-label data and spontaneous case reports, no placebo-controlled trials confirm the efficacy of gabapentin in treatment of bipolar disorders as either monotherapy or adjunctive therapy. However, gabapentin has been reported to be effective as an adjunctive therapy for the treatment of social phobia, panic disorder and posttraumatic stress disorder. The reflection of gabapentin's clear antianxiety activity into clinical practice needs further large scaled double blind drug trials testing its efficacy either as a monotherapy or as an adjunctive therapy.

**Key words:** gabapentin, GABA, anxiety disorders, bipolar disorder, anticonvulsants

**Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:37-42**

## GİRİŞ

Gabapentin yeni kuşak bir antiepileptik ilaçtır (1). Santral sinir sisteminin (SSS) önemli bir nörotransmitteri olan gamma-amino bütirik asitin (GABA) yapısal analogudur (2). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından 1993 yılında 12 yaşından büyük hastalarda jeneralize ve diğer parsiyel epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılmasına onay verilmiştir (3). Daha sonra yapılan çalışmalarda, antiepileptik etkinliği dışında başka hastalıklarda da gabapentinin etkili olduğuna işaret eden bulgular elde edilmiştir. Epilepsi dışındaki endikasyonlarda gabapentin kullanımına yönelik yayınlar, gabapentinle ilgili tüm yayınların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (1). Gabapentinin epilepsi dışındaki başlıca kullanım alanları nöropatik ağrı sendromları, psikiyatrik bozukluklar ve hareket bozuklukla-

rıdır (1). Psikiyatrik bozukluklarda önceleri sadece bipolar bozuklukta mani ve depresif atakların tedavisinde kullanılırken, deney hayvanları üzerindeki çalışmalarda anksiyolitik etkisinin gösterilmesinin ardından (4) anksiyete bozukluklarında kullanımı ile ilgili olarak da çalışmalar yapılmıştır (3).

Bu gözden geçirme yazısında başlangıçta antiepileptik ilaç olarak kullanılırken duyu durumu üzerine etkisi olduğu gösterilen (5) gabapentinin genel özellikleri hakkında kısa bir bilgi verilmiş, ardından psikiyatrideki kullanım alanlarından kısaca bahsedilerek, anksiyete bozukluklarındaki kullanımı üzerinde durulmuştur.

## FARMAKOKİNETİK, FARMAKOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Gabapentin GABA'nın sikloheksan derivativesidir. GABA'nın yapısal analogu olmasına rağmen, GABA reseptörleri ile doğrudan etkileşime girmez ve meta-

<sup>1</sup>Dr., <sup>2</sup>Yrd. Doç. Dr., <sup>3</sup>Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ADANA

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Gonca Karatas, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı 01330 Balcalı- Adana-Turkey

Elektronik posta adresi / E-mail address: goncakaratas78@hotmail.com

Telefon / Phone: +90-322-338-6060 ext 3247  
Faks / Fax: +90-322-338-6505

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Şubat 2003 / Feb. 25, 2003

bolize olarak GABA'ya dönüşmez (2). Gabapentinin hemen hemen tamamı ince barsaktan absorbe olur (6). Maksimum plazma konsantrasyonuna sindiriminden 2-4 saat sonra ulaşır (3). Eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saat arasındadır. İlaç spesifik L aminoasitlerine bağlanarak, kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer (7). Karaciğerde metabolize olmaz, biyotransformasyona uğramaz ve diğer ilaçların metabolizmasını etkilemez (6). Yiyecekler gabapentin emilimini bozmaz, fakat yüksek proteinli diyet maksimum zirve konsantrasyonunu artırır. Gabapentin idrarla değişmeden atılır. Böbrek işlevlerindeki bozulmaya paralel olarak yarılanma ömrü uzayabilir ve bu durumda dozun azaltılması gerekebilir (3).

Gabapentin tek başına uygulandığında, en çok kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde ve sadece yüksek dozlarda etkilidir. Çocuklarda, erişkinlerdeki kadar yararlı olduğu gösterilememiştir (6). Gabapentinin eklem tedavisinde 900-1800 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Dozun 3600 mg/gün'e kadar artırıldığını bildiren çalışmalar vardır. İlaça yatkın verilecek 300 mg/gün doz ile başlanmalı, doz 300'er mg'lık ilavelerle artırılmalıdır. İlaç dozu artırılırken SSS ile ilişkili yan etkileri de izlenmelidir. Epilepsi monoterapisinde ve nöropatik ağrı çalışmalarında daha yüksek dozlarda kullanıldığı bildirilmektedir. Monoterapide doz 4800 mg/gün, nöropatik ağrıda ise 3600 mg/güne kadar artırılabilir. Hastaların tümünde olmasa da çoğunluğunda yüksek dozla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (6).

Gabapentin GABA sentez ve konsantrasyonunu, dolayısıyla GABA'ya aktiviteyi artırmasına rağmen GABA reseptörlerini etkilemez. Beyin GABA konsantrasyonunu doza bağlı olarak artırır (3). Gabapentin, GABA-A ya da GABA-B reseptörlerine ve benzodiazepinler tarafından etkilenen bölgelere bağlanmayan antiepileptik bir ilaçtır. L tipi kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine bağlanır ve monoamin salınımını azaltır. Beyinde GABA'nın sentezini ve sinaptik olmayan salınımını artırır (8). Sodyum kanallarının blokajı ve plazma serotonin konsantrasyonunda artış, gabapentinin saptanabilmiş diğer etkileri arasındadır (9).

Gabapentinin diğer antiepileptik ilaçlarla belirgin bir etkileşimi yoktur. Alüminyum hidroksit, magnezyum hidroksit gibi antiasit ajanlar gabapentin absorpsiyonunu %25 oranında azaltır. Gabapentin kullanımında kan düzeyi takibi gerekmez (3).

Gabapentinin tek başına kullanımında ya da eklem tedavisinde görülen yan etkileri daha çok SSS ile ilişkilidir. Bunlar arasında en sık gözlenenler somnolans, başdönmesi, ataksi, nistagmus ve tremordur. Gastrointestinal sistem yan etkileri daha az görülür. En sık görülen gastrointestinal sistem yan etkileri bulantı, kusma, abdominal ağrı ve diyaredir. Diğer sık

görülen yan etkiler ise vazodilatasyon, yorgunluk, diplopi, ambliyopi, lökopeni, kilo artışı ve periferik ödemdir (6). Gabapentinin gebelik ve emzirme dönemindeki kullanımı sonucunda ortaya çıkabilecek etkileri henüz bilinmemektedir (2).

## EPİLEPSİ DIŞI KULLANIM ALANLARI

Gabapentinin epilepsi dışında kullanıldığı başlıca alanlar nöropatik ağrı, psikiyatrik bozukluklar ve hareket bozukluklarıdır (1). Nöropatik ağrı sendromlarından postherpetik nöralji (10), diyabetik nöropati (11), trigeminal nevralsi (12), refleks sempatik distrofi (13), distal simetrik aksonopati ve radyasyona bağlı miyelopatide etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (1).

Bazı çalışmalarda gabapentinin migren profilaksisinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (14-16). Gabapentinin esansiyel tremor (17), huzursuz bacak sendromu (18), uykuda periyodik ekstremite hareketleri (19) ve edinsel nistagmus (20) gibi hareket bozukluklarının tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Gabapentin çocuklarda, demans hastalarında ve kafa travmasını takiben görülen davranış bozukluklarında da kullanılmıştır (3,21,22,23).

## PSİKİYATRİDE KULLANIMI

Karbamazepin ve valproik asit gibi antiepileptik ajanların bipolar bozuklukta etkin olduğunu gösteren bir çok çalışma; gabapentin, lamotrijin ve topiramet gibi yeni kuşak antiepileptiklerin de bipolar bozuklukta etkin olabileceğini düşündürmüştür ve bu konuda daha sonra yapılan çok sayıda çalışmanın temel hipotezini oluşturmuştur. Buna paralel olarak gabapentinin etkinliğinin denendiği ilk psikiyatrik hastalık bipolar bozukluk olmuştur.

Erken olgu bildirimleri hipomani, bipolar depresyon ve bipolar bozukluğun profilaksisinde gabapentinin etkili olduğunu desteklemiştir (24,25,26). Young ve arkadaşları (27) da yaptıkları çalışmada gabapentinin bipolar bozukluğun hem depresif, hem de manik dönemlerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. On dört akut mani hastası üzerinde yapılan bir açık çalışmada ise gabapentinin özellikle diğer duygudurum düzenleyici ilaçlarla kombine verildiğinde orta şiddetteki manide etkili olduğu, ancak şiddetli manide etkili ve güvenli olmadığı gösterilmiştir (28). Tedaviye dirençli bipolar bozukluğu olan hastaların akut tedavisinde gabapentinin etkinliğinin araştırıldığı diğer bir açık çalışmada bipolar depresyon hastalarının tamamının, hipomani ve manili hastaların ise %78'inin gabapentin tedavisine iyi yanıt verdiği saptanmıştır. Bu çalışmada hızlı döngülü hastalarda gabapentinin etkili olmadığı gösterilmiştir (29).

Bipolar bozuklukta gabapentinin etkin olduğunu bildiren ilk çalışma ve bildirimlerin aksine, sonraki çalışmalar farklı ve aksine görüşler ileri sürmüşlerdir. Pande ve arkadaşlarının (30) yaptıkları plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada bipolar bozukluğu olan ve lityum, valproik asit veya her ikisini birden kullanan hastaların tedavisine gabapentin (900-3600 mg/gün) eklenmiş olup; gabapentin ve plasebo eklenen grubun depresyon puanları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Aynı çalışmada plasebo alan grupta gabapentin eklenen gruba oranla mani skorlarında anlamlı olarak daha fazla düzelme gözlenmiştir. Yapılan açık bir çalışmada ise 18 bipolar bozukluk hastasından sadece 7'sinde iyilik halinin 3 yıldan uzun sürdüğü gözlenmiştir (31). Frye ve arkadaşlarının (32) yaptığı altı haftalık çift kör bir çalışmada ise, dirençli duygudurum bozukluğu olan 31 hastada tek başına verilen gabapentin ve lamotrijinin etkileri plasebo ile karşılaştırılmış ve klinik global düzelme skorlarına göre lamotrijin grubunun %52'si tedaviye yanıt vermişken; bu oran gabapentin grubunda %26, plasebo grubunda ise %23 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları gabapentin monoterapisinin bipolar bozukluğun tedavisinde etkisiz olduğunu ve dirençli duygudurum bozukluğu olan hastalarda plaseboya üstün olmadığını göstermektedir (32). Gerçekleştirilen çift kör çalışmalar, gabapentinin; akut mani ve dirençli bipolar depresyonda veya bipolar bozuklukta duygudurum düzenleyicisi olarak etkisiz bir ilaç olduğunu göstermiştir (30,31,33).

Bununla beraber, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, özellikle komorbid anksiyete bozukluğu ve madde bağımlılığı olan bipolar hastalarda, gabapentin eklemeye tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (34-36). Yakın tarihte yayınlanan bir başka makalede de (34), gabapentinin antidepresan ve anksiyolitik özelliklerinin belirgin olduğu, ve bu ilacın dirençli bipolar bozuklukta etkili olmasının altında, ilacın komorbid panik bozukluk ve alkol kötüye kullanımına olan etkinliğinin yattığı ileri sürülmüştür. Bu görüşü, gabapentinin anksiyete bozukluklarında etkili olduğunu bildiren başka çalışmaların sonuçları da desteklemektedir (4,37-40). Bütün bu çalışmalar ve görüşler gabapentinin etkinliğine yönelik araştırmaların, duygudurum bozukluklarından anksiyete bozukluklarına yönelmesine katkıda bulunmuştur.

## ANKSİYETE BOZUKLUKLARINDA GABAPENTİN

Preklinik çalışmalarda bazolateral amigdala, orta beyindeki santral gri cevher ya da dorsomediyal hipotalamustaki lokal baskılayıcı etkisi olan GABA<sub>A</sub>erjik iletilerdeki olası değişikliklerin anksiyete benzeri fizyolojik

ya da davranışsal yanıtlara yol açtığı gösterilmiştir (41). Ayrıca anksiyete bozukluğu olan bazı hastalarda GABA<sub>A</sub> reseptörlerinde işlev bozukluğu saptanması, GABA<sub>A</sub> reseptörlerine etkiyerek GABA aktivitesini artıran ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan benzodiazepinlerin etki mekanizmaları, anksiyete bozukluklarının etyolojisinde GABA'nın belirgin bir rolü olduğunu düşündürmektedir (41). Bu hipotez temel alınarak GABA metabolizmasını, reseptörlerini etkilemeden değiştirebilen gabapentinin de anksiyete bozukluklarının tedavisinde etkin olabileceği varsayılmış ve öncü çalışmalar bunu desteklemiştir (4,37,38).

Gabapentinin anksiyolitik etkisi ilk olarak prelinik hayvan çalışmalarından elde edilen veriler sonucunda ortaya konmuştur (4). Chouinard ve arkadaşları (37) primer psikiyatrik bozukluğu olan hastaların tedavisine gabapentin eklendiğinde anksiyete belirtileri ve sendromlarında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra Pollack ve arkadaşları (38) standart anksiyolitik yaklaşımlara dirençli ikisi panik bozukluk, ikisi yaygın anksiyete bozukluğu tanısı almış 4 hastada gabapentinin anksiyete belirtileri üzerinde olumlu etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Bu olgu bildirimlerinin ardından, anksiyete bozukluklarının sağaltımında gabapentinin etkinliğini araştıran bazı klinik çalışmalar da yapılmıştır (39,40,42).

### a. Sosyal Fobi ve Gabapentin

Gabapentinin anksiyete bozukluklarında etkin olarak kullanıldığını bildiren ilk yayınları takiben (37,38), Pande ve arkadaşları (39) sosyal fobi hastalarında çift kör plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 69 hastaya 14 hafta süre ile randomize olarak gabapentin (900-3600 mg/gün) ya da plasebo uygulanmıştır. Çalışma sonucunda hem hasta hem klinisyen değerlendirme ölçeklerine göre, gabapentin alan grupta plaseboya oranla anksiyete skorlarında belirgin azalma belirlenmiştir. Gabapentin ile sosyal fobi skorlarında, 10'ncü haftaya kadar ilerleyen bir azalma görülmüştür. Yanıt alınan hastaların %62'sinde, çalışmadaki en yüksek doz olan günlük 3600 mg gabapentin kullanmıştır. Bu çalışmada sosyal fobi bozukluğunda yanıt oluşturulabilmesi için gabapentin dozunun yüksek tutulması gerektiğine işaret edilmektedir (39). Ayrıca gabapentinin diğer klinik uygulamada gözlenen hızlı anksiyolitik etkisinin aksine (43), bu çalışmada plaseboya olan üstünlüğü iki hafta sonra ortaya çıkmıştır. Yine bu çalışmada erkeklerin ve 35 yaşın üstündeki hastaların gabapentine daha yüksek oranda yanıt verdikleri de tespit edilmiştir (39). Az sayıda olan çalışmalardan elde edilen kısıtlı verilere göre; gabapentinin sosyal fobili hastaların tedavisinde olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bununla birlik-

te bu bozukluğun tedavisinde kullanılması gereken dozla ilgili olarak, literatürde yeterince desteklenmiş veri bulunmamaktadır.

Gabapentinin sosyal fobi başta olmak üzere anksiyete bozukluklarının tedavisindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak prelinik çalışmalar, stres ve anksiyete ile ilişkili davranışları azaltmada GABA'nın rolünü desteklemektedir. Sosyal fobiyle ilgili yapılan çalışmalarda biyolojik mekanizmada serotoninin de önemli rolü üzerinde durulmuştur (39). Gabapentin uygulaması sırasında serotonin düzeylerinde artma olduğunu bildiren çalışmaya (44) karşın; gabapentinin SSS'nde doğrudan serotoninin sentez, salınım ve geri alımını ne ölçüde düzenlediği bilinmemektedir. Monoamin salınımında gabapentinle biraz azalma olduğu gösterilmiştir (45), fakat bu da ilacın etki mekanizmasını ayrıntılı olarak açıklayamamaktadır. Gabapentin tedavisi sırasında 5-hidroksi-indolasetik asidin serebrospinal sıvı düzeyinde bir değişiklik olmadığını belirlemesi, serotoninin SSS'ndeki dönüşümünün etkilenmediğini göstermektedir. Bu bulgular ışığında, gabapentinin sosyal fobideki etkinliğinin, büyük olasılıkla birden fazla mekanizma tarafından düzenlendiği ve terapötik etki için serotoninin doğrudan etkisinin temel oluşturmadığı belirlenmiştir (39).

## b. Panik Bozukluk ve Gabapentin

İlk olarak Pollack ve arkadaşları (38) panik bozukluğu olan bir olguda 1200 mg/gün dozunda gabapentin uygulamış ve beş haftalık bir tedavi süresi sonunda panik ataklarının tamamen geçtiğini ve fobik kaçınmanın azaldığını bildirmişlerdir. Bu hastanın iyilik hali en az 4 ay devam etmiştir.

Panik bozukluğunda gabapentinin etkinliğini araştıran sadece bir adet çift-kör çalışma yapılmıştır. Pande ve arkadaşları (40), 8 haftalık çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma ile panik bozukluğu olan 103 hastada gabapentin ve plaseboyu karşılaştırmışlardır. Çalışmada gabapentin 600-3600 mg/gün doz aralığında kullanılmıştır. Plasebo ve gabapentin arasında başlangıç ve tedavi sonrası panik-agorafobi puanları arasındaki değişim yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, başlangıçta daha yüksek panik-agorafobi puanı olan hastalarda, gabapentinin puanlarda plaseboya göre daha yüksek oranda azalmaya yol açtığı bulunmuştur. Bu çalışma sonucuna göre, gabapentinin panik bozukluğu daha şiddetli olan hastalarda, anksiyolitik etkisini daha çok gösterdiği ileri sürülmüştür (40).

Diğer anksiyete bozukluklarında olduğu gibi panik bozukluğunda da gabapentinin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Panik bozukluğunda gabapentinin hangi mekanizma ile etkili olduğunun ortaya çık-

ması, panik bozukluğun etyopatogeneze de ışık tutulabilecektir.

## c. Travmasonrası Stres Bozukluğu ve Gabapentin

Sosyal fobi ve panik bozuklukta gabapentin kullanımı ile ilgili yayınlanan çalışmaların ardından (39,40); Brannon ve arkadaşları, daha önce fluoksetin ile tedavi edilen bir hastada 900 mg/gün gabapentin kullanımının ardından gece kâbuslarının sıklığında azalma olduğunu bildirmişler ve başta gece kâbuslarının tedavisi olmak üzere travmasonrası stres bozukluğu (TSSB)'nin tedavisinde, gabapentinin mevcut tedavilere ek olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır (42).

Yakın tarihte yayınlanan retrospektif bir çalışmada ise 30 TSSB hastasının 23'ünde (%77) 300-3600 mg/gün (ortalama 1190±680 mg/gün) gabapentin kullanımı ile belirtilerde iyileşme saptandığı bildirilmiştir (46). Klinisyen izlem notlarının gözden geçirilmesi ile bu hastaların tümünde gabapentin başlanmasının ardından uykusuzlukta ve gece kâbuslarının sıklık ve şiddetinde de azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları antidepresanlarla kombine olarak gabapentinin dirençli kronik TSSB'nda sıkça rastlanan uyku bozukluğu ve gece kâbuslarının düzelmesine yardımcı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, gabapentinin iyi tolere edilen, ilaç-ilaç etkileşimi ve hepatik yan etkileri az olan ve bağımlılık yapmayan bir ilaç olduğu bildirilmiştir.

TSSB'nda beyinde önemli bir inhibitör nörotransmitter olan GABA aracılığıyla, adrenerjik sistem gibi anksiyetede etkili sistemlerin etkilendiği bilinmektedir. TSSB hastalarında artmış norepinefrin yanıtı olduğu gösterilmiştir ve bu durum uyku bozuklukları gibi TSSB'ndeki çekirdek semptomların oluşumuna katkıda bulunabilir. Artmış GABA düzeyleri lokus seruleusun ateşleme hızını ve daha sonra da aksonal projeksiyonlarındaki norepinefrin salınımını azaltarak TSSB semptomlarında azalmaya yol açıyor olabilir (45). Gabapentinin TSSB'ndeki bu olası mekanizmasının diğer anksiyete bozuklukları için de geçerli olabileceği ileri sürülmektedir.

## d. Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve Obsesif Kompulsif Bozuklukta Gabapentin

Pollack ve arkadaşları (38) 1998 yılında yaptıkları olgu bildiriminde yaygın anksiyete bozukluklu iki hastada gabapentin kullanmışlardır. Daha önce verilen anksiyolitik tedavilere kısmi yanıt veren ya da hiç yanıt vermeyen bu olgularda tedaviye gabapentin eklenmesinin ardından kaygıda azalma bildirmişlerdir. Bu konuda henüz kontrollü bir çalışma yoktur. Gaba-

pentinin ortalama 2500 mg/gün dozunda tek başına kullanıldığında fluoksetine yanıt vermeyen obsesif kompulsif bozukluklu hastalarda etkili olduğunu bildiren bir çalışma da bulunmaktadır (3).

## SONUÇ

Gabapentin, kompleks parsiyel epileptik nöbetlerde eklemeye olarak kullanılan yeni bir antikonvülsan ilaçtır. Bu endikasyonu dışında son yıllarda gabapentinin çeşitli nöropatik ağrı bozuklukları, migren ve hareket bozukluklarında da etkili olduğu saptanmıştır. Gabapentinin psikiyatrik bozukluklar içinde etkinliğinin araştırıldığı ilk hastalık olan bipolar bozuk-

lukta tek başına çok etkili olmadığı; ancak özellikle depresyon, anksiyete ve dürtüsellik gösteren bipolar hastalarda ek tedavi olarak önemli bir rol üstlenebileceği bildirilmektedir. Gabapentinin bipolar bozukluk dışında sosyal fobi, ağır panik bozukluk, TSSB'nda etkili olduğunu ortaya koyan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları ışığında gabapentinin özellikle anksiyete bozukluğu olan hastalarda ek tedavi ilacı olarak etkin olduğu artık kabul gören bir görüştür. Ancak bu görüşün klinik uygulamaya yansiyebilmesi için daha geniş örneklem gruplarıyla içeren, çift kör çalışmaların yapılması ve özellikle gabapentinin tek başına uygulanmasındaki etkinliğinin saptanması büyük önem taşımaktadır.

## Kaynaklar:

- Magnus L. Nonepileptic uses of gabapentin. *Epilepsia* 1999;40 (Suppl 6):S66-S72
- Palmer CM, Pope HG Jr. Antiepileptic drugs. In: Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen N, editors. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Vol. 2, 1st ed. New York: Oxford University Press, 2000: 1326-1333
- Susman N. Other anticonvulsants. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Vol.2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 2299-2303
- Singh L, Field M, Ferris P, Hunter JC, Oles RJ, Williams RG ve ark. The antiepileptic agent gabapentin (Neurontin) possesses anxiolytic-like and antinociceptive actions that are reversed by D-serine. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;127:1-9
- Dimond KR, Pande AC, LaMoreaux L, Pierce MW. Effects of gabapentin on mood and well-being in patients with epilepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 1996;20:407-417
- Dougherty JA, Rhoney DH. Gabapentin: a unique anti-epileptic agent. *Neurol Res* 2001;23:821-829
- Walden J, Grunze H. New anticonvulsants in bipolar disorders: lamotrigine, gabapentin, tiagabine. In: Trimble M, Schmitz B, editors. *Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs*. Guilford: Clarius Press, 2002: 131-142
- Kelly KM. Gabapentin; antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology* 1998;38:139-144
- Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53 (Suppl 2):S53-S67
- Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-1842
- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836
- Sist T, Filadora V, Miner M, Lema M. Gabapentin for idiopathic trigeminal neuralgia: report of two cases. *Neurology* 1997;48:1467
- Mellick GA, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:265-266
- Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000;151:145-148
- Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadon N, Stacey B, Tepper S. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001;41:119-128
- Curtis JL. Emerging uses of the new anticonvulsants: what's the state of evidence? *Formulary* 2002;37:24-31
- Adler CH. Effectiveness of gabapentin in various movement disorders. *Mov Disord* 1996;11:251
- Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:148-151
- Ehrenberg BL, Muller-Schwarze A, Frankel F. Open-label trial of gabapentin periodic limb movements disorder of sleep. *Neurology* 1997;48:278
- Averbuch-Heller L, Tusa RJ, Fuhry L, Rottach KG, Ganser GL, Heide W, Buttner U, Leigh RJ. a double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1997;41:818-825
- Ryback R, Ryback L. Gabapentin for behavioral dyscontrol. *Am J Psychiatry* 1995;152:1399
- Bozikas V, Bascialla F, Yulis P, Savvidou I, Karavatos A. Gabapentin for behavioral dyscontrol with mental retardation. *Am J Psychiatry* 2001; 158:965-966
- Miller LJ. Gabapentin for treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Ann Pharmacother* 2001; 35:427-431
- Schaffer CB, Schaffer LC. Gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:291-292

25. Stanton SP, Keck PE, McElroy SL. Treatment of acute mania with gabapentin. *Am J Psychiatry* 1997;154:287
26. McElroy SL, Soutullo CA, Keck PE Jr, Kmetz GF. A pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9:99-103
27. Young LT, Robb JC, Patelis-Siotis L, Mac Donald C, Joffe RT. Acute treatment of bipolar depression with gabapentin. *Biol Psychiatry* 1997; 42:851-853
28. Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, Normann C, Walden J. An open label study of gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatr Res* 1998; 32:261-264
29. Altshuler LL, Keck PE Jr, McElroy SL, Suppes T, Brown ES, Denicoff K, Frye M, Gitlin M, Hwang S, Goodman R, Leverich G, Nolen W, Kupka R, Post R. Gabapentin in the acute treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1999;1:61-65
30. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo controlled trial of adjunctive therapy. *Bipolar Disord* 2000;2:249-255
31. Schaffer CB, Schaffer LC. Open maintenance treatment of bipolar disorder spectrum patients who responded to gabapentin augmentation in the acute phase of treatment. *J Affect Disord* 1999; 55:237-240
32. Frye M, Ketterer TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, Luckenbaugh DA, Cora-Ocatelli G, Leverich GS, Post RM. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:607-614
33. Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G, Kroeker G. Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:275-283
34. Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, Akiskal HS. Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: Is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:584-591
35. Myrick H, Malcolm R, Braddy KT. Gabapentin treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1998;155:1632
36. Bozikas V, Petrikis P, Gamvroula K, Savvidou I, Karavatos A. Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:197-199
37. Chouinard G, Beauclair L, Belanger MC. Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with comorbid anxiety related disorders. *Can J Psychiatry* 1998; 43:305
38. Pollack MH, Matthews J, Scott EL. Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155:992-993
39. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick CA, Weisler RH, Greist JH, Sutherland SM. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo- controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:341-348
40. Pande AC, Pollack MH, Crockatt MA, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, Taylor CB, Dager SR, Shiovitz T. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:467-471
41. Sullivan GM, Coplan JD. Anxiety disorders: Biochemical aspects. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* Vol.1. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 1450-1456
42. Brannon N, Labbate L, Huber M. Gabapentin treatment for posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 2000;45:84
43. Jefferson JW. Benzodiazepines and anticonvulsants for social phobia (Social anxiety disorder). *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 1):S50-S53
44. Rao ML, Clarenbach P, Vahlensieck M, Kratzschmar S. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J Neural Transm* 1988;73:129-134
45. Schlicker E, Reimann W, Gothert M. Gabapentin decreases monoamine release without affecting acetylcholine release in the brain. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1347-1349
46. Hamner MB, Brodrick PS, Labbate LA. Gabapentin in PTSD: A retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:141-146