

## گاباپنتین و علائم ترک در درمان بیماران وابسته به مواد مخدر

دکتر غلامرضا خرآبادی<sup>۱</sup>، دکتر منصور رفیعی<sup>۲</sup>، دکتر حمودرضا مرآثی<sup>۳</sup>، دکتر مهرداد صالحی<sup>۴</sup>

۱- روانپژوه و استادیار مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشكى اصفهان (مؤلف مسئول) kheirabadi@bsrc.mui.ac.ir

۲- دستیار روانپژوهی دانشگاه علوم پزشكى اصفهان

۳- اپیدمیولوژیست و استادیار گروه پزشكى اجتماعی دانشگاه علوم پزشكى اصفهان

۴- روانپژوه و استادیار گروه روانپژوهی دانشگاه علوم پزشكى اصفهان

### خلاصه

**زمینه و هدف:** هدف از این مطالعه بررسی اثر گاباپنتین بر کنترل علائم ترک در بیماران وابسته به مواد مخدر که بصورت سرپایی تحت رژیم ترک مواد مخدر هستند.

**روش بررسی:** مطالعه دوسوکور، تصادفی، از نوع پلاسبو- کنترل که در مرکز تخصصی ترک اعتیاد سرپایی بیمارستان نور شهر اصفهان بر روی ۴۰ بیمار سرپایی، ۳۷ مرد و ۳ زن، سن بین ۲۱-۶۱ سال که براساس معیارهای DSM-IV وابسته به مواد مخدر بودند انجام شده و درگروه درمان روزانه ۹۰۰ میلیگرم گاباپنتین به درمان روزمره که بصورت سه زدایی به کمک متادون (MAD) Methadone-Assisted Detoxification بوده است اضافه شد. شدت علایم مختلف ترک مواد اپیوئیدی بواسیله Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) در شش مرحله اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** علی‌رغم برتری نسبی گاباپنتین در کنترل ترک بعضی از نشانه‌های ترک، اختلاف معنیداری بین دو گروه دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** افزودن روزانه ۹۰۰ میلیگرم گاباپنتین به رژیم درمانی MAD در ترک مواد مخدر ارجحیت معنیداری نسبت به پلاسبو در کنترل این علایم ندارد.

**کلید واژه‌ها:** گاباپنتین، وابستگی به مواد، علایم ترک، اپیوئید  
وصول مقاله: ۸۶/۱۲/۲۰ اصلاح نهایی: ۸۶/۱۱/۸ پذیرش مقاله: ۸۶/۱۲/۲۲

### ۲ آدرنرژیک، از داروهای اصلی غیر اپیوئیدی برای درمان

علایم ترک می‌باشد (۱). کلونیدین که یک آلفا ۲ آگونیست می‌باشد و بطور وسیع برای درمان علایم ترک استفاده می‌شود، باعث عوارض جانی زیادی مانند خواب آلودگی، خستگی، بیحالی و خشکی دهان و بویژه هیپوتاناسیون (پایین افتادن فشار خون) می‌شود، در حقیقت برای مدیریت علایم ترک از کلونیدین بدلیل عوارضش کمتر استفاده می‌شود (۲).

**مقدمه**  
قطع مصرف مواد افیونی (Opiate) در افراد وابسته اغلب باعث درد شدید کمر و پاها می‌شود که این درد همراه با بیقراری بوده و باعث بروز سندروم پای بیقرار می‌شود، که تمامی این علایم ناشی از پدیدهایی است که Goldstein آن را سندروم تحریک پس از مهار نامید (۱).

اگرچه مهار کامل علایم و نشانه‌های ترک مواد افیونی غیر ممکن است اما درمان دارویی این علایم، مانع عود مصرف می‌شود. داروهای آگونیست آلفا

گاباپنتین میتواند استفاده درمانی در درمان بیماران وابسته به Opiate داشته باشد (۱۱). دلیل این مسأله این است که گاباپنتین با مهار انتخابی کانالهای کلسیمی باعث افزایش نوروترانسمیتر گابا شده، و این خود باعث تعديل اثر اسیدهای آمینه تحریکی در محل رسپتورهای NMDA میشود (۱۲,۱۳). که این افزایش اسید آمینه های تحریکی در دوره ترک در بیماران اتفاق افتاده و گاباپنتین باعث تعديل این تحریک میشود. این موضوع سبب شده است تا گاباپنتین بطور موفقیت آمیز در بسیاری از اختلالات بویژه درد مزمن و دردهای نوروپاتیک مورد استفاده قرار گیرد (۱۴,۱۵).

این شواهد نشان میدهند که احتمال دارد گاباپنتین یک انتخاب مفید برای کاهش حالاتی باشکه باعث افزایش درک درد میشود و این پدیده ای است که در سندروم ترک مواد اپیوئیدی رخ میدهد و از آنجایی که داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) اثرات کمتری در چنین حالات دردناک دارند و کاربرد مواد اپیوئیدی هم منوع میباشد، بنظر میرسد که استفاده از گاباپنتین یک ایده و فکر منطقی برای مقابله با دردهایی است که در افراد معتاد دیده میشود. در این راستا ما این مطالعه را با هدف تعیین اثر گاباپنتین در بیماران سرپایی که درمان ترک مواد را سپری میکنند، انجام دادیم.

### روش بررسی

با توجه به اینکه درمانهای فعلی خیلی رضایت بخش نیستند، یک علاقه ای در مورد به کارگیری راهکارهای دارویی جایگزین بوجود آمده است. علت اصلی برای استفاده از داروهای ضد تشنج در بیماران استفاده کننده از مواد، فقدان پتانسیل اعتیادزاوی این داروها میباشد و از طرفی با توجه به این که نقش مکانیسم های Kindling در سندروم ترک و اختلالات روانپزشکی همراه به اثبات رسیده است، تمايل به استفاده از داروهای ضد تشنج بیشتر شده است (۴). گاباپنتین یک داروی ضد تشنج میباشد که برای بیماران مقاوم به درمان در صرع پارشیال که با یا بدون تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه هستند، اثر دارد. که به همراه داروهای دیگر ضد تشنج برای بیماران تجویز میشود (۵).

مورد استفاده اصلی گاباپنتین به جز اثر ضدتشنجی، دردهای نوروپاتیک است (۶). بعضی از مطالعات اثرات بالقوه گاباپنتین را درمان عالیم ترک الكل و کوکائین گزارش کرده اند (۷,۸). در مطالعه دیگری دیده شده که گاباپنتین در درمان وابستگی به مواد، هم در فاز سم زدایی حاد و هم در فاز ثبیت، یک داروی مهم است (۹). همچنین نشان داده شده است که تجویز تک دوز گاباپنتین (mg ۱۲۰۰) در بیمارانی که رادیکال ماستکتومی شده اند، در کاهش مصرف مورفین و درد بعد از عمل مؤثر است (۱۰).

جوز- مارتینز (Jose Martínez Rage) بعد از تجویز گاباپنتین (که به داروهای دیگر بیمار اضافه شد) در هفت بیمار وابسته به هروئین، نتیجه گیری کرد که

گروه کنترل پلاسبو اضافه شد. تمام مراحل مطالعه در شرایط دو سو کور انجام شده و بیماران با یک سیستم اتوماتیک تصادفی شده ۱ به ۱ وارد گروههای مورد مطالعه می‌شدند.

در طول مطالعه، لیست تصادفی شده کاملاً خفی باقی ماند و فقط بعد از تکمیل مطالعه این لیست رمزگشایی شد.

گاباپنتین و پلاسبو در کپسولهایی که شکل ظاهری یکسانی داشتند بین بیماران توزیع شد. بیمارانی که به صورت تصادفی در گروه پلاسبو بودند، به تعداد مشابه گروه گاباپنتین، کپسول دریافت می‌کردند. دوز گاباپنتین از روزانه mg ۳۰۰ در روز اول به روزانه mg ۹۰۰ در سه نوبت روزانه در روز سوم افزایش یافت. این دوز تا انتهای مطالعه ادامه داشت. داروهای دیگر که برای درمان علائمی لازم بود هم اضافه شد (کلونیدین، اکسازپام، ترازودون). متادون در یک محدوده دوز بین mg ۲۰-۶۵ بر اساس مقادیر اپیومی که هر بیمار در ماه قبل از ورود به مطالعه استفاده می‌کرده است، تجویز شد. علاوه بر این دوز متادون بر اساس علائم ترک و نشانه‌هایی که بعد از قطع اپیوم در طی ۳ روز اول دیده می‌شود، تنظیم شد. پس از تنظیم دوز متادون در ۳ روز اول و ثبت شرایط بیماران، از روز چهارم به بعد روزانه ۱۴/۷٪ دوز اولیه آن در طی ۱۴ روز کاهش یافته و در پایان روز چهاردهم (روز هفدهم بعد از شروع مطالعه) قطع می‌شد.

این مطالعه یک بررسی تجربی از نوع دو سو کور، تصادفی پلاسبو- کنترل به منظور تعیین اثر جخشی افزودن گاباپنتین به رژیم درمانی سم زدایی به کمک متادون (MAD) Assisted Detoxification در مرکز تخصصی ترک اعتیاد سرپایی بیمارستان نور اصفهان با نظارت مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است.

۴۰ بیمار با سن ۲۱-۶۱ سال که از نظر وابستگی به مواد، واجد معیارهای DSM-IV بودند، وارد مطالعه گردیدند. همه بیماران حداقل در طول یک سال گذشته معیارهای وابستگی به اپیوم را داشتند و دوز اپیوم مورد استفاده هم برای حداقل یک ماه قبل از مطالعه ثابت بود. این بیماران هیچ دارو یا مواد دیگری به جز سیگار برای یک دوره ۲ ماهه قبل از ورود به مطالعه استفاده نمی‌کردند.

بیماران با اختلال مژور رو انسپشکی، بیماری جسمی حاد، بیماری ارگانیک مغزی و عقب افتادگی ذهنی و همچنین زنان باردار و شیرده وارد مطالعه نگردیده و از تمام بیماران پس از توضیحات کامل و کافی در مورد طرح، یک رضایت نامه کتبی که به تأیید کمیته اخلاقی مرکز تحقیقات علوم رفتاری رسیده بود، اخذ شد.

افراد مورد مطالعه بصورت تخصیص تصادفی زوج و فرد به دو گروه تقسیم شدند و هر دو گروه رژیم درمانی متداول سم زدایی به کمک متادون (MAD) را دریافت می‌کردند و علاوه بر آن به گروه درمان گاباپنتین و به

Mann- u- Whitney test انجام شده و از برای مقایسه تمام علائم SOWS بین گروه کنترل و گروه دارو استفاده شد.

### یافته ها

۴۰ بیمار سرپایی، ۳۷ مرد و ۳ زن که سن بین ۲۱-۶۱ سال داشتند و معیارهای DSM-IV از نظر وابستگی به اپیوم را داشتند وارد مطالعه شدند. بین دو گروه از نظر متوسط سن، دوز متادون و دیگر داروهای تجویزی تفاوت معناداری وجود نداشت ( $p > 0.05$ ).

جدول ۱ میانگین و اخراج معیار (S.D) شدت علائم ترک را در هر مرحله از بررسی، در بیماران درمان شده با گاباپنتن (۹۰۰mg در روز) یا پلاسبو که به رژیم سم زدایی به کمک متادون (MAD) اضافه شده است را نشان داده و جدول ۲ آنالیز آماری این تفاوتها را با در نظر گرفتن اثر سن و دوز متادون مصرفی بر شدت علائم ارایه میدهد.

**مقیاس Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)** برای بررسی شدت علائم مختلف ترک انتخاب شد که این مقیاس در طی ۶ مرحله که شامل روز اول (به عنوان Base Line)، روز ۴ (روز اول کاهش دوز متادون) روزهای ۷، ۱۰ و ۱۸ (روز پایان درمان متادون) و روز ۲۱ (پایان سم زدایی با نالوکسان) توسط رزیدنت رو اینپزشکی همکار طرح تکمیل می شد.

این مقیاس شامل ۱۶ علامت است که بیماران شدت آن را از صفر (بدون علامت) تا ۴ (حداکثر شدت) بیان می کنند و روایی و پایایی آن برای ثبت شدت علائم ترک مواد اپیوئیدی در یک محدوده وسیع، ثابت شده است (۱۶).

داده ها بوسیله نرم افزار SPSS ۱۳ آنالیز شد، مقایسه اطلاعات پایه بین دو گروه با آنالیز شد. تفاوتها برآورد شدند. تفاوتها با کنترل تأثیر سن و دوز مصرف متادون در شش مرحله اندازه گیری در مطالعه با آزمون آماری Repeated Measure

جدول ۱: میانگین شدت علائم ترک در هر مرحله از بررسی در گروه گاباپنتن و گروه پلاسبو

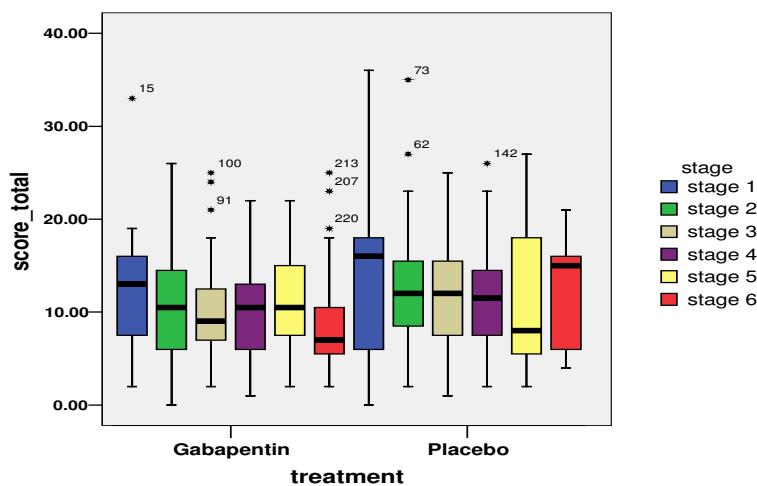
مرحله بررسی	گروه گاباپنتن						مرحله اول
	گروه پلاسبو	تعداد	میانگین	تعداد	میانگین	تعداد	
	۷/۳	۱۲/۶	۴۰	۲۰	۱۰/۴	۱۴/۹	۲۰
	۶/۵	۱۳/۷	۴۰	۲۰	۸	۱۳/۴	۲۰
	۶/۳	۱۱/۲	۴۰	۲۰	۵/۹	۱۱/۵	۲۰
	۶/۳	۱۲/۳	۴۰	۲۰	۶/۵	۱۲/۲	۲۰
	۶/۱	۱۱/۳	۴۰	۲۰	۷/۲	۱۱/۴	۱۹
	۶/۲	۱۱/۲	۴۰	۲۰	۵/۹	۱۲/۲	۱۷
	۵/۴	۱۱/۳	۲۹	۲۰	۷/۲	۱۱/۴	۱۷
	۶/۳	۹/۷	۲۷	۲۰	۵/۹	۱۲/۲	۱۷
	۶/۲	۱۰/۹					

شکل ۱، جمع نمرات همه علایم را در هر مرحله از مراحل ششگانه ارزیابی شدت علایم در هر گروه نشان داده است، با آزمون

Mann-u-whitney نشان داده شد که اختلاف معنیداری بین دو گروه در مورد نمرات کلی علایم وجود نداشت.

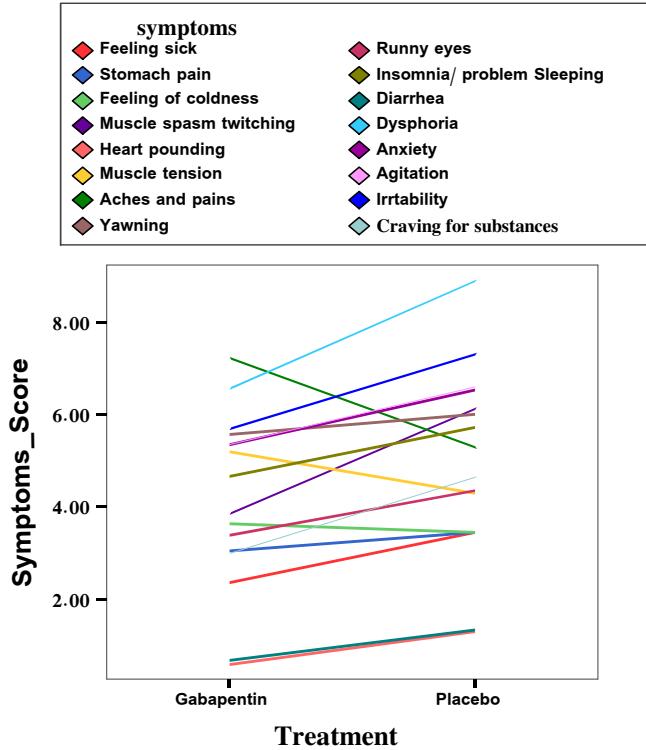
جدول ۲: آنالیز آماری تفاوت شدت علائم ترک طی شش مرحله بررسی در دو گروه،  
با تطبیق بر اساس سن و دوز متابدون با آزمون Repeated Measure.

p-value	d.f	F-test	
.۰/۱۱	(۵,۳۲)	۱/۸۴	مراحل
.۰/۱۴	(۱,۳۲)	۰/۸۳	گروه
.۰/۱۴	(۱,۳۲)	۲/۲۴	سن
.۰/۳۹	(۱,۳۲)	۰/۷۲	دوز دارو



شکل ۱: جموع نمرات شدت تمامی علائم ترک در هر مرحله از ۶ مرحله بررسی در دو گروه دارو و پلاسیبو

بر اساس تست Mann-U-whitney تفاوت‌های قابل ملاحظه در شکل فوق از نظر آماری معنیدار نیست ( $p > 0.05$ ).



شکل ۲: مقایسه جمیع نمره شدت هر کدام از علایم ترک اندازه‌گیری شده در شش مرحله در بیماران گروه گاباپنتین و پلاسیو

درمانی با داروهای OTC از مطالعه خارج شدند. اختلاف معنیدار و قابل توجهی بین مقدار متادون و دیگر داروهای تجویزی در بین دو گروه وجود نداشت. این موضوع نشان دهنده این است که هر دو گروه شرایط مشابهی داشتند. با اینکه میانگین نمرات SOWS در مراحل ۱-۶ دوره ترک در گروه گاباپنتین کمتر از گروه پلاسیو بود (جدول ۱) اما این اختلاف قابل توجه و معنیدار نبود (جدول ۲). در حال حاضر ما نمی‌توانیم هیچ نوع قضاوتی در مورد اهمیت کلینیکی این اختلاف ارایه دهیم. میانگین نمرات کلی

شکل ۲ بیانگر آنست که جمیع نمرات برخی از علایم ترک در مراحل سنجش ششگانه شدت علایم ترک در میان گروهی که با گاباپنتین با دوز روزانه mg ۹۰۰ درمان شده بودند نسبت به گروه کنترل کمتر بود وی این تفاوتها از نظر آماری معنیدار نبود ( $p < 0.05$ ).

### بحث

تمام بیماران گروه دارو پروتکل ترک بر اساس متادون را به طور کامل طی کردند وی یک بیمار گروه پلاسیو در مرحله ۵ بررسی و دو نفر هم در مرحله ۶ بررسی، به دلیل عدم پذیرش درمان و خود

برخی از علایم اثر نداشت؟ و چرا بر علایمی که اثر داشته Craving for ، Irritability ، Dysphoria) Muscle Spasm and Twitching ، substance ( این اثر در قیاس با پلاسبو معنیداری نبوده است.

میانگین دوز mg ۷۳۳ روزانه گاباپنتین در یک مطالعه چهار هفته ای Open-label Idiopathic restless leg اثر با سندروم با سندروم با اثر داشت (۲۲) وی در مطالعه دیگری که به صورت پلاسبو-کنترل تصادف شده و بر روی ۲۲ بیمار انعام شده بود در میانگین دوز بالاتر (۱۸۵۵mg) مؤثر بود (۲۳). یک trial data میانگین دوز mg ۱۸۰۰ روزانه را لازم میداند (۲۴). مطالعات مربوط به استفاده از گاباپنتین در کنترل دردهای حاد نیز بیانگر نیاز به دوزهای بالای mg ۱۸۰۰ میباشد (۲۵).

بنابراین نتایج بدست آمده در این مطالعه، ممکن است بدلیل دوز پایینتر گاباپنتین باشد که در این مطالعه استفاده شد. ما قصد داریم که بدنبال این مطالعه، مطالعه دیگری را اجرا کنیم که در آن گاباپنتین با دوز دوبرابر مقدار فعلی استفاده شود.

### نتیجه‌گیری

افزودن گاباپنتین با دوز ۹۰۰ میلی گرم در روز به رژیم درمانی MAD در ترک مواد خدر برتری معنیداری به دارو نمایندارد.

### تشکر و قدردانی

از خانها ایراندخت عظیمی و ندا سلیمانی به خاطر کمک در اجرای این پروژه تحقیقی قدردانی میشود. این مقاله حاصل پایان نامه دستیاری مصوب شورای

Craving for ، Irritability ، Dysphoria Muscle Spasm and Twitching ، substance بطور برجسته‌ای در گروه گاباپنتین (شکل ۲) کمتر بود که نشان میدهد گاباپنتین نسبت به پلاسبو در کنترل بعضی از علایم و نشانه‌های ترک مواد برتری دارد.

Freye (۲۰۰۴) گزارش کرد که گاباپنتین به عنوان یک عامل Anti-hyperalgesic (restlessness) و Hyperalgesia ناشی از ترک مواد اپیوئیدی در بیمارانی که سم زدایی سریع مواد خدر را میگذرانند، اثر دارد (۱۷). علیرغم انتظار ما، نمرات کلی Pain and Ache بطور برجسته‌ای (نه معنیدار) در گروه پلاسبو کمتر بود که یافته‌ای متضاد با مطالعه Freye میباشد.

گاباپنتین آنالوگ حلقوی GABA میباشد که هم بصورت مستقیم باعث تحریک آزاد شدن گابا شده (۱۸) و هم بطور غیر مستقیم باعث افزایش سنتز گابا میشود (۱۹) و گفته شده ممکن است باعث مهار زیر گروه خاصی از کانالهای کلسیمی بشود (۲۰).

همه علایم و نشانه‌های ترک اپیوم بدلیل سندروم Excitatory میباشد (۱) و گاباپنتین باعث تقویت فعالیت گابائیزرزیک یا تعديل آزاد شدن نوروترانسمیترهاي تحریکی میشود (۲۱).

اگر همه علایم و نشانه‌های ترک اپیوم بدلیل مکانیسم های مشابه میباشد و اگر گاباپنتین با این مکانیسم مقابله کرده و علایم و نشانه‌های ترک را کنترل میکند، پس چرا در مطالعه حاضر گاباپنتین بر روی

پژوهشی مرکز تحقیقات علوم رفتاری و گروه روانپزشکی دانشگاه انجام شده است. پژوهشی این دانشگاه این پژوهشی اصفهان علوم پزشکی اصفهان است.

## Reference

- Goldstein DB GA. Possible role of enzyme inhibition and repression in drug tolerance and addiction. *Biochem Pharmacol* 1961; 8: 48-53.
- Gowing LR, Farrell M, Ali RL, White JM. Alpha2-adrenergic agonists in opioid withdrawal. *Addiction* 2002; 97: 49-58.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1-59.
- Zullino DF, Khazaal Y, Hattenschwiler J, Borgeat F, Besson J. Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 603-19.
- Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001415.
- Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
- Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Maschke M, Kowalski T, Gastpar M. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with gabapentin. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 107-9.
- Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcolm R. Gabapentin in the treatment of cocaine dependence: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 19-23.
- Kumar P, Jain MK. Gabapentin in the management of pentazocine dependence: a potent analgesic-anticraving agent. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 673-6.
- Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97: 560-4.
- Martinez-Raga J, Sabater A, Perez-Galvez B, Castellano M, Cervera G. Add-on gabapentin in the treatment of opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 599-601.
- Field MJ, Oles RJ, Lewis AS, McVlerary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin (neurontin) and S(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1513-22.
- Brown JP, Boden P, Singh L, Gee NS. Mechanism of action of gabapentin. *Rev Contemp Pharmacother* 1996; 7: 203-14.
- Mellik GA, Larry DO, Mellik B. Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 98-105.
- Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996; 12:56-8.
- Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987; 13: 293-308.
- Freyre E, Levy JV, Partecke L. Use of gabapentin for attenuation of symptoms following rapid opiate detoxification (ROD)-correlation with neurophysiological parameters-. *Neurophysiol Clin* 2004; 34: 81-9.
- Gotz TJ, Feuerstein A, Lais, Meyer DK. Effects of gabapentin on release of gamma-aminobutyric acid from slices of rat neostriatum. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 636-8.
- Goldlust A, Su TZ, Welty DF, Taylor CP, Oxender DL. Effects of anticonvulsant drug gabapentin on the enzymes in metabolic pathways of glutamate and GABA. *Epilepsy Res* 1995; 22: 1-11.
- Gee JP, Brown VU, Dissanayake J, Offord R, Thurlow, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-76.

21. Sills GJ. The Mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 108-13.
22. Happe S, Klosch G, Saletu B, Zeithofer J. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin. *Neurology* 2001; 57: 1717-9.
23. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Lave Y, Dela Liave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59: 1573-9.
24. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, Rye DB. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 916-22.
25. Philip WH, Peng, Duminda N, Wijeyesundara, Carina CF. Use of gabapentin for perioperative pain control - A meta-analysis. *Pain Research & Management* 2007; 12: 85-92.