

گاباپنتین و علائم ترک در درمان بیماران وابسته به مواد مخدر دکتر غلامرضا خرابادی^۱، دکتر منصور رنجکش^۲، دکتر محمدرضا مرآئی^۳، دکتر مهرداد صالحی^۴

۱- روانپزشک و استادیار مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (مؤلف مسؤل) kheirabadi@bsrc.mui.ac.ir
۲- دستیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۳- اپیدمیولوژیست و استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۴- روانپزشک و استادیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی 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 در گروه درمان روزانه ۹۰۰ میلی‌گرم گاباپنتین به درمان روزمره که بصورت سم زدایی به کمک متادون Methadone-Assisted Detoxification (MAD) بوده است اضافه شد. شدت علائم مختلف ترک مواد اپیوئیدی بوسیله 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 علائم ندارد.

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

مقدمه

۲ آدرنرژیک، از داروهای اصلی غیر اپیوئیدی برای درمان

علائم ترک می‌باشد (۲). کلونیدین که یک آلفا ۲ آگونیست می‌باشد و بطور وسیع برای درمان علائم ترک استفاده می‌شود، باعث عوارض جانبی زیادی مانند خواب آلودگی، خستگی، بیحالی و خشکی دهان و بویژه هیپوتانسیون (پایین افتادن فشار خون) می‌شود، در حقیقت برای مدیریت علائم ترک از کلونیدین بدلیل عوارض کمتر استفاده می‌شود (۳).

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 سندرم پای بی‌قرار می‌شود، که تمامی این علائم ناشی از پدیده‌هایی است که Goldstein آن را سندرم تحریک پس از مهار نامید (۱).

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

با توجه به اینکه درمان‌های فعلی خیلی رضایت بخش نیستند، یک علاقه‌ای 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 اعتیادزایی این داروها می‌باشد و از طرفی با توجه به این که نقش مکانیسم‌های Kindling در سندرم ترک و اختلالات روانپزشکی همراه به اثبات رسیده است، تمایل 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 ضد تشنجی، دردهای نوروپاتی است (۶). بعضی از مطالعات اثرات بالقوه گاباپنتین را درمان علائم ترک الکل و کوکائین گزارش کرده‌اند (۷،۸). در مطالعه دیگری دیده شده که گاباپنتین در درمان وابستگی به مواد، هم در فاز سم زدایی حاد و هم در فاز تثبیت، یک داروی مهم است (۹). همچنین نشان داده شده است که تجویز تک دوز گاباپنتین (۱۲۰۰ mg) در بیمارانی که رادیکال ماستکتومی شده‌اند، در کاهش مصرف مورفین و درد بعد از عمل مؤثر است (۱۰).

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

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 تعدیل اثر اسیدهای آمینه تحریکی در محل رسپتورهای NMDA می‌شود (۱۲،۱۳). که این افزایش اسید آمینه‌های تحریکی در دوره ترک در بیماران اتفاق افتاده و گاباپنتین باعث تعدیل این تحریک می‌شود. این موضوع سبب شده است تا گاباپنتین بطور موفقیت آمیز در بسیاری از اختلالات بویژه درد مزمن و دردهای نوروپاتی مورد استفاده قرار گیرد (۱۴،۱۵).

این شواهد نشان می‌دهند که احتمال دارد گاباپنتین یک انتخاب مفید برای کاهش حالاتی باشد که باعث افزایش درد می‌شود و این پدیده‌ای است که در سندرم 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 ممنوع 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

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 مخفی 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. بیماران که به صورت تصادفی در گروه پلاسبو بودند، به تعداد مشابه گروه گاباپنتین، کپسول دریافت می‌کردند. دوز گاباپنتین از روزانه ۳۰۰ mg در روز اول به روزانه ۹۰۰ mg در سه نوبت روزانه در روز سوم افزایش یافت. این دوز تا انتهای مطالعه ادامه داشت. داروهای دیگر که برای درمان علامتی لازم بود هم اضافه شد (کلونیدین، اکسازپام، ترازودون). متادون در یک محدوده دوز بین ۶۵-۲۰ mg 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 تثبیت شرایط بیماران، از روز چهارم به بعد روزانه ۷/۵٪ 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 بخشی افزودن گاباپنتین به رژیم درمانی سم زدایی به کمک متادون (Methadone Assisted (MAD) Detoxification است که طی ۳ هفته 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 ۶۱-۲۱ 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 ماژور روانپزشکی، 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

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

یافته‌ها

۴۰ بیمار سرپایی، ۳۷ مرد و ۳ زن که سن بین ۶۱-۲۱ 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 معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0/05$).

جدول ۱ میانگین و انحراف معیار (S.D) شدت علائم ترک را در هر مرحله از بررسی، در بیماران درمان شده با گاباپنتین (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 ارائه 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 روانپزشکی همکار طرح تکمیل می‌شد.

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

داده‌ها بوسیله نرم افزار SPSS 13 آنالیز شد، مقایسه اطلاعات پایه بین دو گروه با t-test آنالیز شد. تفاوت‌های آماری در شدت علائم ترک با کنترل تأثیر سن و دوز مصرف متادون در شش مرحله اندازه‌گیری در مطالعه با آزمون آماری Repeated Measure

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

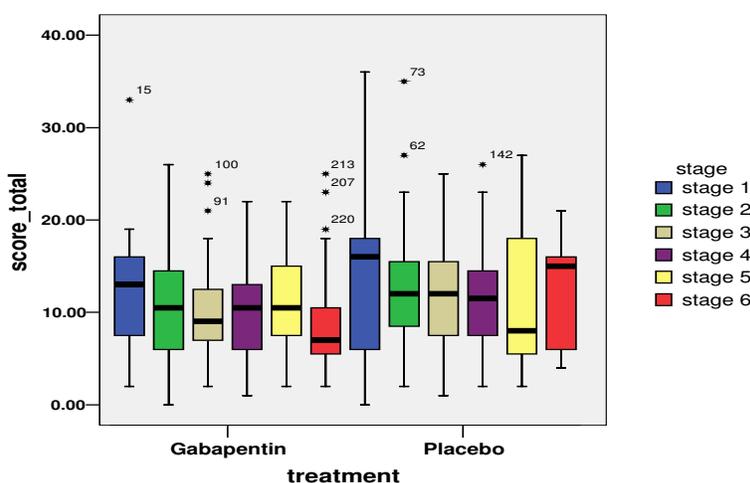
گروه پلاسبو		گروه گاباپنتین		مرحله بررسی	
تعداد انحراف معیار	میانگین	تعداد انحراف معیار	میانگین	تعداد انحراف معیار	میانگین
مرحله اول	۲۰	۱۲/۶	۲۰	۱۴/۹	۱۰/۴
مرحله دوم	۲۰	۱۱/۲	۲۰	۱۳/۴	۸
مرحله سوم	۲۰	۱۱	۲۰	۱۱/۵	۵/۹
مرحله چهارم	۲۰	۱۰	۲۰	۱۲/۲	۶/۵
مرحله پنجم	۱۹	۱۱/۲	۲۰	۱۱/۴	۷/۲
مرحله ششم	۱۷	۹/۷	۳۹	۱۱/۴	۷/۲
		۶/۳	۳۷	۱۲/۲	۵/۹
		۶/۲	۱۰/۹		

Mann-u-whitney نشان داده شد که اختلاف معنی داری بین دو گروه در مورد نمرات کلی علائم وجود نداشت. شکل ۱، جمع نمرات همه علائم را در هر مرحله از مراحل ششگانه ارزیابی شدت علائم در هر گروه نشان داده است، با آزمون

جدول ۲: آنالیز آماری تفاوت شدت علائم ترک طی شش مرحله بررسی در دو گروه،

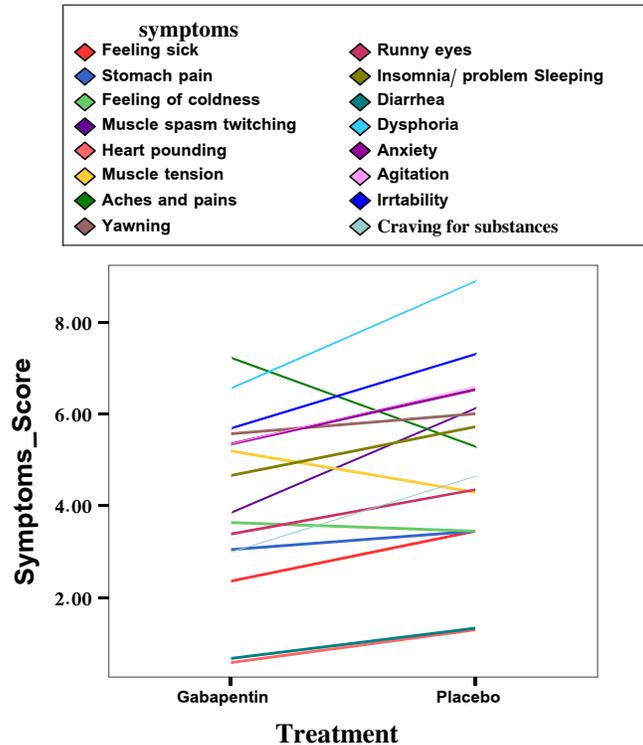
با تطبیق بر اساس سن و دوز متادون با آزمون Repeated Measure .

p-value	d.f	F-test	
۰/۱۱	(۵,۳۳)	۱/۸۴	مراحل
۰/۱۴	(۱,۳۳)	۰/۸۳	گروه
۰/۱۴	(۱,۳۳)	۲/۲۴	سن
۰/۳۹	(۱,۳۳)	۰/۷۳	دوز دارو



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

بر اساس تست Mann-U-whitney تفاوت‌های قابل ملاحظه در شکل فوق از نظر آماری معنی دار نیست ($p > 0/05$).



شکل ۲: مقایسه جمع نمره شدت هر کدام از علائم ترک اندازه‌گیری شده در شش مرحله در بیماران گروه گاباپنتین و پلاسبو

شکل ۲ بیانگر آنست که مجموع نمرات برخی از علائم ترک در مراحل سنجش ششگانه شدت علائم ترک در میان گروهی که با گاباپنتین با دوز روزانه ۹۰۰ mg درمان شده بودند نسبت به گروه کنترل کمتر بود ولی 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 ولی یک بیمار گروه پلاسبو در مرحله ۵ بررسی و دو نفر هم در مرحله ۶ بررسی، به دلیل عدم پذیرش درمان و خود

در حال حاضر ما نمی‌توانیم هیچ نوع قضاوتی در مورد اهمیت کلینیکی این اختلاف رایج دهیم. میانگین نمرات کلی

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

میانگین دوز ۷۳۳ mg روزانه گاباپنتین در یک مطالعه چهار هفته ای Open-label در ۹ بیمار با سندرم Idiopathic restless leg اثر داشت (۲۲) ولی در مطالعه دیگری که به صورت پلاسبو-کنترل تصادفی شده و بر روی ۲۲ بیمار انجام شده بود در میانگین دوز بالاتر (۱۸۵۵mg) مؤثر بود (۲۳). یک trial data میانگین دوز ۱۸۰۰ mg روزانه را لازم می‌داند (۲۴). مطالعات مربوط به استفاده از گاباپنتین در کنترل دردهای حاد نیز بیانگر نیاز به دوزهای بالای ۱۸۰۰mg 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 میلی‌گرم در روز به رژیم درمانی MAD در ترک مواد مخدر برتری معنی‌داری به دارو ندارد.

تشکر و قدردانی

از خانمها ایراندخت عطیمی و ندا سلیمانی به خاطر کمک در اجرای این پروژه تحقیقی قدردانی می‌شود. این مقاله حاصل پایان نامه دستیار 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 علائم و نشانه‌های ترک مواد برتری دارد.

Freye (۲۰۰۴) گزارش کرد که گاباپنتین به عنوان یک عامل Anti-hyperalgetic در تسکین بی‌قراری (restlessness) و Hyperalgesia ناشی از ترک مواد اپیوئیدی در بیمارانی که سم زدایی سریع مواد مخدر 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 علائم و نشانه‌های ترک اپیوم بدلیل سندرم Post Inhibitory Excitatory می‌باشد (۱) و گاباپنتین باعث تقویت فعالیت گابائریژیک یا تعدیل آزاد شدن نوروترانسمیترهای تحریکی می‌شود (۲۱).

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

پژوهشی مرکز تحقیقات علوم گروه روانپزشکی اصفهان
 رفتاری و علوم پزشکی اصفهان
 بوده و با حمایت مالی معاونت پژوهشی این دانشگاه انجام شده است.

Reference

1. Goldstein DB GA. Possible role of enzyme inhibition and repression in drug tolerance and addiction. *Biochem Pharmac* 1961; 8: 48-53.
2. Gowing LR, Farrell M, Ali RL, White JM. Alpha2-adrenergic agonists in opioid withdrawal. *Addiction* 2002; 97: 49-58.
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1-59.
4. 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.
5. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001415.
6. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
7. Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Maschke M, Kowalski T, Gastpar M. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with gabapentin. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 107-9.
8. 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.
9. Kumar P, Jain MK. Gabapentin in the management of pentazocine dependence: a potent analgesic-anticraving agent. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 673-6.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Brown JP, Boden P, Singh L, Gee NS. Mechanism of action of gabapentin. *Rev Contemp Pharmacother* 1996; 7: 203-14.
14. Mellik GA, Larry DO, Mellik B. Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 98-105.
15. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996; 12:56-8.
16. 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.
17. Freye 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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, Zeitlhofer 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, Wijesundera, Carina CF. Use of gabapentin for perioperative pain control - A meta-analysis. *Pain Research & Management* 2007; 12: 85-92.