

Anksiyete Bozukluklarının Tedavisinde Antiepileptik İlaçların Kullanımı

Antiepileptic Drugs in the Treatment of Anxiety Disorders

Pınar Çetinay Aydın¹, Sinem Akyalçın²
Levent Mete³

¹ Uzm. Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir

² Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir

³ Doç. Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir

ÖZET

Antiepileptik ilaçlar epilepsi dışında kronik ağrı gibi farklı nörolojik durumlarda, psikiyatri alanında bipolar bozukluk tedavisinde kullanılmaktadır. Anksiyete bozukluklarında da kullanımına ilişkin çalışmalar vardır. Karbamazepin, valproat, lamotrijin, topiramet, gabapentin, pregabalin gibi antiepileptiklerin anksiyete bozukluklarında etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Pregabalin yaygın anksiyete bozukluğu, pregabalin ve gabapentin sosyal anksiyete bozukluğu, lamotrijin travma sonrası stres bozukluğu için güçlü kanıtlar sunmaktadır. Antiepileptik ilaçların anksiyete bozukluklarında etkili olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte etkin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Antiepileptik ilaçların anksiyolitik etkisinin klinik uygulamaya yansımaları için daha geniş örneklem gruplarıyla, çift kör çalışmalara gereksinim vardır. Bu makalede antiepileptik ilaçların yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, panik bozukluğunda kullanımı ile epilepsi ve anksiyete bozukluklarındaki ortak nöroanatomi yapılar ve kimyasal iletiler literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: anksiyete bozukluğu, antiepileptikler, ilaç tedavisi, tedavi etkinliği

ABSTRACT

In addition to epilepsy, antiepileptic drugs are used in neurologic conditions such as chronic pain and in the treatment of bipolar disorder in psychiatry. There are studies reporting its use in the treatment of anxiety disorders. The efficacy of antiepileptic drugs as carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, topiramate, gabapentin, pregabalin in anxiety disorders has been shown in some clinical studies. The strongest evidence has been presented for pregabalin in generalized anxiety disorder, pregabalin and gabapentin in social anxiety disorder and lamotrigine in posttraumatic stress disorder. While certain studies report the effectiveness of antiepileptic drugs in the treatment of anxiety disorders, others report them as ineffective. Double blind placebo controlled drug trials are essential for clearly presenting anxiolytic activity of antiepileptic drugs which would lead the way to further wide scale use in clinical practice. This article focuses on recent literature to show the potential use of antiepileptic drugs in patients suffering from generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, panic disorder along with a brief review of neuroanatomic structures and neurotransmitters associated with epilepsy and anxiety disorders.

Keywords: anxiety disorder, antiepileptics, drug therapy, treatment efficacy

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 30 Temmuz 2009 / July 30, 2009

Yazışma Adresi / Correspondence

Dr. Pınar Çetinay Aydın, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir
E-mail: pinar_cetinay@yahoo.com

Anksiyete bozuklukları, yaygın olarak görülen ve önemli düzeyde işlev kaybına yol açan psikiyatrik bozukluklardır. Tedaviye rağmen birçok hastada semptomlar kalıcı olabilmektedir.[1] Anksiyete bozukluklarının tedavisinde altın standart olan seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSGİ) ile birçok ilaç grubunun (trisiklik antidepressanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, serotonin-noradrenalin gerilim inhibitörleri) etkili olduğu gösterilmiştir.[2] SSGİ'ler daha az yan etki profillerinin olması, kötüye kullanım, fizyolojik bağımlılık yapmamaları nedeniyle daha yaygın kullanılmaktadır ancak yaklaşık olarak %50-60 hastada etkilidirler. Benzodiazepinlerin hızlı etki başlangıcı bir üstünlük gibi görünse de uzun süreli kullanımda bağımlılık, kesilme, sedasyon gibi yan etkilerinin olması, anksiyetenin psikofarmakolojisinde yeni alanları araştırmayı önemli kılmaktadır. [2,3] Son yıllarda bu tedavi yöntemlerine ek olarak atipik antipsikotik ilaçlarında tek başlarına ya da kombine tedavi olarak anksiyete bozukluklarında kullanılabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktaysa da bu konuda kesin bir yargıya varılması henüz mümkün olmamıştır.[1,2]

Anksiyete bozukluklarında standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda son yıllarda güçlendirme tedavisi ya da monoterapi olarak antiepileptik ilaçlar denenmekte, elde edilen sonuçlar olgu bildirimlerinden plasebo kontrollü çift kör çalışmalara dek uzanan bir spektrumda yayınlanmaktadır. Bu gözden geçirme yazısında, epilepsi ve anksiyete bozukluklarında ortak olan nöroanatomik yapılar ve kimyasal iletilere değinildikten sonra antiepileptik ilaçların anksiyete bozukluklarındaki kullanımlarına ilişkin çalışmalar derlenmiştir. Bu derleme için kaynak araştırması, anksiyete bozuklukları, antiepileptik ilaçlar, valproat, karbamazepin, lamotrijin, tiagabin, levatirasetam, vigabatrin, topiramet, pregabalin ve anksiyete bozuklukları, sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), travma sonrası stres bozukluğu şeklinde anahtar kelimeler kullanılarak 1980-2009 yılları arasındaki PubMed veritabanı kullanılarak yapılmıştır.

Anksiyete ve Epilepside Ortak Nöroanatomik Yapılar

Epileptogenez (epilepsinin oluşumu) için klasik teori, nöral ağlarda inhibisyonun azalması sonucunda ortaya çıkan aşırı uyarılmışlığa dayanmaktadır. Bu görüşü destekleyen bulgular meziyal temporal lob epilepsi (MTLE) tanısı olan hastaların hipokampuslarında hücre hasarı ve dalanma artışına ek olarak gamma-aminobutirik asit (GABA)_A reseptörlerinde ve GABA_A alt ünitelerinde azalma olmasıdır.[4] Buna ek olarak pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında GABA_A reseptörlerinin benzodiazepin bağlanma bölgelerinde azalma göstermesi, bu teoriyi desteklemektedir.[5]

MTLE' de meziyal limbik alanlar olarak tanımlanan entorhinal korteks, hipokampus ve amigdala epileptik boşalımın kaynaklandığı bölgeler olarak bilinmekte ve en çarpıcı morfolojik değişimleri göstermektedir.[6] Temporal lob epilepsisinde özellikle amigdalanın önemli bir rolü vardır. Bu durum, nöbet aktivitesinin yayılmasında temporal ve ekstraparotal bölgelerle yoğun bağlantılarının bulunmasına bağlıdır. Amigdalanın bazolateral çekirdeğinin etkinliği status epileptikusun yayılmasından sorumludur.[7]

Korkuya koşullanma anksiyete bozukluklarının etyolojisini açıklamaya çalışan kavramlardan biridir. Korku duygusunun kazanılması ve korkuya verilen tepkiden amigdala ve efferentleri sorumlu tutulmaktadır. Bu durum anksiyetenin pozitif belirtilerinin oluşumunda amigdalanın düzenleyici bir rol oynadığını düşündürmektedir. [8] Bazolateral amigdala korku ve emosyonlarla ilişkili belleğin bütünleştirilmesinde ve stres karşısında yanıtların düzenlenmesinde önemli bir çekirdektir.[9] Amigdala işlevlerini yerine getirirken prefrontal ve singulat korteksler ve hipokampusla etkileşir. [10] Amigdala ve prefrontal korteks arasındaki etkileşimin bozulması, korkuya koşullanmanın sönmesini engellemektedir.[11] Hipokampusun ise korku içeriğinin hatırlanmasını sağlayarak, anksiyetenin kaçınma belirtilerini oluşturduğu düşünülmektedir.[8]

Bu saptamalar hipokampus ile amigdalanın hem epilepsi hem de anksiyete bozukluklarındaki rolünü göstermekte ve anti-epileptik ilaçların neden etkin olduğunu bize kısmen de olsa açıklamaktadırlar.

Epilepsi ve Anksiyete Bozukluklarında Rol Oynayan Kimyasal İleticiler

GABA

GABA'nın ve GABA_A reseptörlerinin tutuşmanın oluşmasındaki rolü, genellikle GABA_A reseptörünün işlevini zayıflaması ile olmaktadır. Anksiyetenin patogenezinde, GABA_A reseptör sisteminin işlevinin bozulması önemli bir yer tutar. GABA nörotransmisyonunun arttırılmasıyla anksiyolitik etki beklenir.[12] Anksiyete bozukluklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan benzodiazepinlerin, GABA'nın sinaptik eylemlerini güçlendirip uzatması, merkezi benzodiazepin reseptörleri ve GABA_A reseptörlerinin aynı makromoleküler yapının parçası olması, anksiyete bozukluklarında GABA'nın rolü olduğunu düşündürmektedir.[13]

Bazolateral amigdala (BLA) GABA'nın rol aldığı güçlü bir inhibitör devre ve diğer amigdala çekirdeklerinden daha fazla benzodiazepin/GABA_A reseptörleri içermektedir. Bu da BLA'ya benzodiazepin veya GABA agonistlerinin infüzyonu ile korkuya koşullama ve anksiyetenin azalmasını açıklamaktadır. Bu reseptörlerin lokal olarak bloke edilmesi ise, sistemik benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisini azaltmaktadır.[14] Prefrontal/frontal korteks ve hipokampusla karşılıklı bağlantıları yoluyla biliş ve bellek süreçlerini, bellek bütünleştirilmesini düzenleyen bazolateral amigdala ve GABA_A reseptörlerindeki değişikliklerin, anksiyete benzeri fizyolojik ya da davranışsal yanıtlara yol açtığı gösterilmiştir.[15] Stres, BLA'da inhibitör GABA_A reseptör kontrolü azaltmak-

ta, nöronal uyarılabilirliğe yol açmakta, korkunun öğrenilmesini kolaylaştıran plastisiteyi arttırmaktadır.[16] GABAerjik etkinliğin azalması, anksiyete ve depresyonla ilişkilidir.[17]

Glutamat

İyonotropik glutamat reseptörlerinden NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörlerinin aşırı etkinliğinin konvulsif nöbetlerin oluşmasında ön planda olduğu çeşitli epilepsi modellerinde gösterilmiştir. NMDA reseptör antagonistleri de güçlü antikönvülzan özelliği olan maddelerdir.[18]

Glutamatın kainat reseptörleri, GluR5, R6, R7, KA1 ve KA2 olmak üzere beş alt gruptan oluşmaktadır. Amigdala özellikle bazolateral ve medial çekirdekte GluR5 MRNA yoğun olarak bulunmaktadır. GLUR5 reseptörleri, AMPA (α -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat) ve NMDA reseptörlerinin tersine uyarıcı sinaptik transmiyonda primer bir rol yerine düzenleyici bir rol oynamaktadır. Bu da farmakolojik olarak ideal bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir.[15]

GluR5 reseptörünün seçici agonisti ATPA ((RS)-2-amino-3-(3-hidroksi-5-tert-butülsoksazol-4-yl) propanoik asit), rat amigdalasında kendiliğinden epileptiform boşalmımları ve limbik status epileptikusunu indüklemektedir. [19] ATPA'ın bu etkileri GLUR5 reseptör antagonisti LY293558 tarafından engellenmektedir.[15] GLUR5 reseptörü, topiramatin yapısal olarak primer hedefidir. Topiramatin, GLUR5 reseptör agonisti ATPA'nın IV infüzyonu ile indüklenen nöbetleri engellerken, AMPA ve NMDA'nın indüklediği nöbetlerde aynı etkiyi göstermemektedir.[20]

Sosyal anksiyete puanları ile amigdala etkinliği arasında pozitif ilişki bulunmuştur.[21] Travma sonrası stres bozukluğu gibi anksiyete bozukluklarının belirgin bir özelliği, amigdala uyarılabilirliğinin artmasıdır.[22] Amigdalanın bu aşırı uyarılabilirliğinde GluR5 reseptörlerinin işlevinde değişiklik olup olmadığı bilinmemektedir.[15] Anksiyete durumlarında, amigdala hiperaktifken glutamat GLUR5 reseptörlerini güçlü olarak etkinleştirmekte, seçici bir GLUR5 antagonisti, nöronal uyarılabilirliği baskılayabilmektedir. GluR5 reseptörlerinin farmakolojik antagonizması, antagonist verilmeden önce amigdalanın uyarılma durumuna göre amigdala nöronal uyarılabilirliği artırma veya azaltma şeklinde değişebilmektedir. Bu mekanizmalar, farklı psikiyatrik bozuklukların farmakolojik tedavilerinde yeni seçenekler olarak değerlendirilmelidir.[15]

Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizmaları ve Klinik Uygulamaları

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları, inhibitör GABAerjik transmiyonu arttırmak, uyarıcı glutamaterjik nörotransmiyonu azaltmak, voltaj bağımlı sodyum veya kalsiyum kanallarını bloke etmek ve hücre içi sinyal yollarını etkilemek şeklinde sınıflandırılabilir.[23]

Valproik Asit

Voltaj bağımlı sodyum kanallarını, T tipi kalsiyum kanallarını bloke eder. GABA_Aerjik etkisi, GABA_B reseptörleri üzerinden beyinde GABA düzeylerini arttırarak ortaya çıkar. [24] Valproik asit jeneralize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinin birçok tipinde etkin bir ilaçtır. Özellikle primer jeneralize tonik-klonik, myoklonik ve absans nöbetlerinin tedavisinde ve bu nöbetlerin yer aldığı juvenil myoklonik epilepside, uyanmada grand mal epilepsisinde, ışığa duyarlı epilepside başarı ile kullanılmaktadır. Yetişkin dozu 500-3000 mg/gün'dür. Gastrointestinal yan etkilere, kilo artışına, trombositopeniye, deri döküntüsü, tremor ve sedasyona yol açabilmektedir. [25]

Karbamazepin

Karbamazepinin tutuşmayı azaltıcı, GABA taşınmasını arttırıcı, antiglutamaterjik etkilerinin olduğu düşünülmektedir.[26] Birincil etki mekanizması, voltaj bağımlı sodyum kanallarının blokajıdır.[3] L tipi kalsiyum kanallarının blokajı ikinci etki mekanizmasıdır.[27] GABAB reseptörleri ve glutamat salınımı üzerine olan etkileri de anksiyolitik özelliğine katkıda bulunuyor olabilir ancak GABA_Aerjik etkisi, güçlü görünmemektedir.[24]

Basit ve kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerinin ve jeneralize konvülzyonların tedavisinde kullanılır. Yetişkin dozu 400-1800 mg/gün'dür. Karbamazepinin en yaygın akut yan etkileri doza bağımlı ortaya çıkan sersemlik, görme bulanıklığı, diplopi, ataksidir.[25]

Vigabatrin

GABA'nın yıkım aşamasında yer alan GABA transaminazı geri dönüşümsüz olarak inhibe eder, beyinde GABA düzeylerini arttırır. Sağlıklı gönüllülerde cholecystokinin (CCK) tetrapeptitle indüklenen panik nöbetleri azalttığı saptanmıştır.[28] Çeşitli antiepileptiklere dirençli kısmi tip epilepside ve özellikle tuberoskleroza bağlı infantil spazmlarda (West sendromunda) etkili olduğu gösterilmiştir. Yetişkinde 1.5-4 gr/gün dozunda kullanılır. Yan etkileri, görsel işlev bozukluğu, sedasyon, baş dönmesi, depresyon, psikoz, kilo alımı ve ataksidir.[25]

Lamotrijin

Voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke edici, kalsiyum ve potasyum kanallarını düzenleyici etkisi vardır.[29] Lamotrijinin psikotropik özellikleri, glutamat, aspartat gibi uyarıcı nörotransmitterlerin (kimyasal ileticilerin) salınımını inhibe etmesi ve serotoninergik transmisyonun düzenlemesine bağlı olabilir.[27] İdiopatik jeneralize nöbetler ve Lennox-Gastaut sendromundaki düşme ataklarında yararlıdır. Jeneralize absans olgularında önemli bir ilaçtır. 75-400 mg/gün dozunda kullanılır. En sık görülen yan etkisi, baş dönmesi, ataksi, görme bozukluğu, bulantı, kusma ve olguların %6-10'unda deri döküntüleri şeklindedir.[25]

Topiramamat

Topiramamatın voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke edici, karbonik anhidraz inhibitörünü, AMPA/ kainat glutamat reseptörlerine antagonistik etkisi gibi pekçok etki mekanizması vardır. GABA işlevini artırıcı etkisi de vardır.[30] İdiopatik jeneralize nöbetler ve Lennox-Gastaut sendromundaki düşme ataklarında yararlıdır. Özellikle myoklonik epilepsilerde etkilidir. Günlük doz 200-800 mg/gün'dür. Genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır, ancak en sık ortaya çıkan istenmeyen etkisi bilişsel işlev bozukluğudur. Asteni, kilo kaybı, çift görme, psikomotor yavaşlama, konuşma bozukluğu (kelime bulmakta zorlanma), akut psikotik semptomlar başlıca bildirilen yan etkilerdir.[25]

Tiagabin

Anksiyete bozukluklarındaki olası rolü, GABAerjik bir ilaç olmasına bağlıdır. Beyinde GABA düzeylerini artırır. Sinaptik aralıkta GABA taşıyıcısı olan GAT1' i baskılayarak sinapta endojen GABA' nın etki süresini uzatır.[31] Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerde, sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkin olduğu belirtilmiştir. Etkili günlük dozu erişkinlerde 30-56 mg/gün' dir. Yan etkileri, baş dönmesi, bulantı, asteni, uykuya meyil, konsantrasyon bozukluğu ve baş ağrısıdır.[25]

Gabapentin

P/Q voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının düzenlenmesini sağlar. Presinaptik P/Q voltaja duyarlı kalsiyum iyon kanallarının alfa 2δ alt ünitesine affinitesi yüksek düzeydedir.[32] ve beyinde GABA' nın sentezini ve sinaptik olmayan salınımını arttırmaktadır.[33] Antiepileptik etkisi zayıf olan ilaç parsiyel tip epilepsilerde genellikle diğer antiepileptiklere eklenerek kullanılır. Günde 900-1800 mg dozunda uygulanmaktadır. En sık görülen yan etkileri, uykuya meyil, baş dönmesi, ataksi ve yorgunluktur.[25]

Levotirasetam

Yüksek voltajlı, N tipi, kalsiyum kanalları ve potasyum akımını düzenlediği düşünülmektedir.[34] Son veriler, primer etki mekanizmasının vezikül ekzositozunda yer alan sinaptik bir protein olan protein 2a' yı düzenleyerek GABAerjik etkinliği arttırdığı şeklindedir.[35] Dirençli kısmi epilepsi, idiyopatik jeneralize epilepside kullanılabilmektedir.[36] Erişkinlerde günlük ortalama doz 2000 mg'dır. Halsizlik, uyuklama, baş ağrısı, bulantı, amnezi, ataksi sık görülen yan etkiler arasındadır.[25]

Pregabalin

P/Q tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının alfa 2δ alt grubuna özgüllüğü yüksektir ve glutamat, noradrenalin, aspartat, substans P, kalsitonin gen ilişkili peptid gibi uyarıcı kimyasal ileticilerin salınımını azaltır.[37] Avrupa ve ABD' de dirençli kısmi epilepside yardımcı ilaç olarak ruhsat almıştır. Günde 900-

2400 mg dozunda kullanılır. Bildirilen yan etkiler arasında baş dönmesi, uyuklama hali ve kilo alımı yer almaktadır.[36]

Anksiyete Bozukluklarında Antiepileptik İlaçların Etkinliğini Araştıran Çalışmalar

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB)

Pregabalin

Pregabalinin YAB' de etkinliğini araştıran plasebo kontrollü dört çalışma [38-41] toplu analize alınarak doza bağlı yanıtlar yorumlandığında, 200-600 mg/gün aralığında etkili olduğu, karaciğer işlevlerini olumsuz yönde etkilemediği, belirgin ilaç etkileşimleri göstermediği, tolerans ve kötüye kullanımın olmadığı sonucuna varılmıştır.[42] İlacın uzun dönemdeki etkilerini araştırmak amacıyla yapılan bir başka çalışmada 450 mg/gün pregabalin tedavisinden yarar gören hastalar aynı dozla 12 hafta izlenmiş, depresmeyi önlemede plasebodan anlamlı düzeyde daha etkili olduğu görülmüştür.[43]

Tiagabin

Tiagabin ve paroksetinin karşılaştırıldığı bir açık çalışmada [44], her iki ilacın da anksiyeteyi ve eşlik eden depresif semptomları azalttığı, uyku kalitesini arttırdığı ve YAB'lı hastalarda iyi tolere edildiği gösterilerek, tiagabinin anksiyete bozuklukları tedavisinde seçenek olabileceği ileri sürülmüşse de, daha sonra yapılan çalışmalar bu bulguları desteklememiştir.[45-46]

Sosyal Anksiyete Bozukluğu (SAB)

Pregabalin

Pande ve arkadaşları [47] tarafından yapılan, randomize, çift kör, 10 haftalık izlem çalışmasında pregabalin 150 mg/gün dozunda plaseboyla eşit bulunmuş, 600mg/gün dozundaysa anlamlı farklılık göstermiş, konuyla ilgili bir derleme yazısında [48] anksiyolitik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak önerilmiştir.

Gabapentin

Gabapentin'in SAB'de etkinliğini araştıran, çift kör, plasebo kontrollü tek çalışmada 900-3600 mg/gün dozlarında 14 haftalık izlem süresinde plasebodan üstün olduğu görülmüştür.[49]

Tiagabin

SAB'de tiagabinin etkinliğini araştıran açık bir çalışmada [50] 12 haftalık izlem süresinde hastaların %50' si çalışmayı tamamlamış ve tiagabinin SAB' de etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Valproat

SAB tanısı alan 17 hasta ile yürütülen 12 haftalık, 500-2500 mg/gün valproatın kullanıldığı açık bir çalışmada sosyal anksiyete ve klinik global izlem puanlarında anlamlı düzelme olduğu görülmüştür.[51]

Topiramamat

SAB tanısı olan 23 hasta ile başlanan 16 haftalık çalışmada topiramamat doz aralığı, 25-400mg/gün olarak belirlenmiş, çalışmayı tamamlayan 12 hastanın Liebowitz sosyal anksiyete puanlarındaki ortalama düşüşü, %41.5 olmuş, bu sonuç bozukluğun nörobiyolojisinde glutamat ve GABA'nın yerinin olabileceğini düşündürmüştür.[52]

Levatirasetam

Açık etiketli, 250-3000 mg/gün doz aralığında levatirasetamın kullanıldığı, 20 hastanın katıldığı, sekiz hafta süren çalışma, klinik global izlem, Hamilton Anksiyete Derecelendirme ve Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği puanlarında anlamlı düzelmeye ile sonuçlanmış [53], 18 hastanın katıldığı çift kör, bir diğer çalışmada levatirasetamla yanıt oranı %44, plaseboda ise %14 bulunarak levatirasetamın SAB için tedavi seçeneği olabileceği yorumu yapılmıştır.[54] Yaygın tip SAB olan 10 hastanın beyin GABA, glutamat, glutamin düzeylerinin manyetik rezonans spektroskopisi ile ölçüldüğü bir çalışmada, 8 hafta levatirasetam ile tedavi gördükten sonra ölçümler tekrarlanarak sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılmış, hastalarda sağlıklılara göre beynin tümünde glutamat ve glutaminin anlamlı derecede yüksek olduğu, GABA'da farklılık olmadığı, talamuslarında glutaminin daha yüksek, GABA'nın daha düşük miktarlarda olduğu görülmüştür. Levatirasetam tedavisinin sonunda, talamik glutamin miktarlarında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Bu bulgular SAB'de glutamaterjik işlevin arttığını, GABAerjik işlevin bozulduğunu ve levatirasetamla anksiyolitik etki sağlanabileceği varsayımlarını desteklemektedir.[55]

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB)

Tiagabin

TSSB tanısı alan 7 olguluk bir seride 6 hastanın iki haftalık sürede ortalama 8mg/gün tiagabin dozu ile klinik global izlemlerinde anlamlı bir düzelmeye olduğu görülmüştür.[56] Açık etiketli ve çift kör olmak üzere iki fazdan oluşan tiagabin çalışmasının açık etiket fazında TSSB tanılı 29 hastanın 12 haftalık çalışmayı tamamlayan 19'unun anlamlı klinik düzelmeye gösterdiği, ilacı iyi tolere ettiği saptanmış, çift kör randomize fazında ise plasebo grubunda tiagabin alan gruba göre daha yüksek bir yineleme oranı olmadığı bildirilmiştir.[57]

Çok merkezli, 12 hafta süren 232 hastanın alındığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise tiagabinin TSSB tedavisinde plaseboya üstün olmadığı bulunmuştur.[58]

Gabapentin

Daha önce fluoksetin ile tedavi edilen bir TSSB hastasında 900 mg/gün gabapentinle gece kâbuslarında azalma olması, ilacın tedavilere eklenebileceği şeklinde yorumlanmıştır.[59] Retrospektif bir çalışmada 300-3600 mg/gün gabapentin kullanımı ile hastaların %77'sinin TSSB belirtilerinde düzelmeye olduğu bulgulanmıştır.[60]

Valproat

Savaş gazisi, TSSB tanısını karşılayan 85 hasta ile 8 haftalık plasebo kontrollü, valproat etkinliğini araştıran bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada valproat monoterapisinin, savaş gazisi erkeklerde etkili olmadığı bulunmuş ancak araştırmacılar] konunun farklı örneklerle araştırılmasının yararlı olacağını ileri sürmüşlerdir.[61]

Lamotrijin

TSSB'de lamotrijinle yapılan bir klinik çalışmaya [62] ulaşılmıştır. 12 hafta süren bu çalışmaya 15 hasta katılmış, lamotrijin dozu 500 mg/gün' e kadar çıkılmış, lamotrijin alan hastalar plasebo alanlara göre yeniden yaşantılama ve kaçınma semptomlarında iyileşme göstermişlerdir.

Topiramet

Topiramatin TSSB'de etkinliği ile ilgili yayınlanan ilk çalışma doğal bir izlem çalışmasıdır. Kronik TSSB'li 35 hastanın 7'si monoterapi, 28'i güçlendirme tedavisi olarak topiramet kullanmış, kabus ve flashback semptomlarında topiramatin etkili olduğu ve etkisinin hızlı başladığı sonucuna varılmıştır.[63] TSSB tanılı 33 sivil hastanın katıldığı bir diğer çalışmada topiramet 5 hastaya monoterapi, 28 hastaya güçlendirme tedavisi olarak uygulanmış, dört hafta sonunda yanıt oranı tüm hastalar için %77 bulunmuştur. Tedavi şekli, yaş, cinsiyet, ek tanı, hastalığın başlama yaşı, semptomların süresi, tedaviye yanıtta belirleyici olmamıştır.[64]

Bir başka çalışmada TSSB tanısı olan sivil 38 hastada topiramatin etkinliği çift kör olarak plasebo ile karşılaştırılmış, yeniden yaşantılama semptomlarında ve TSSB ölçeğinde tedavi sonucunda anlamlı bir düzelme olduğu görülmüştür.[65] Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmadaysa topiramet kullanan hastaların %55' i yan etkiler nedeniyle çalışma dışı kalmış ve topiramet plaseboya üstün bulunmamıştır.[66]

Panik Bozukluğu

Valproat

On hastanın alındığı bir çalışmada 500-2500 mg/gün valproat kullanıldığında, panik nöbetinin şiddeti ve anksiyetede anlamlı bir gerilemenin olması, valproatın panik bozukluğunun tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmüştür.[67] Oniki hastanın dahil edildiği açık bir çalışmada ise 6 haftalık sürede 11 hastanın tedavide kaldığı, semptomlarında anlamlı bir düzelme olduğu ve 6 aylık izlem sonunda iyilik hallerinin devam ettiği bulgulanmıştır.[68] Bu iki çalışmanın sonuçları standart tedavilere yanıt vermeyen 13 hastanın katılımı ile başlayan ancak 10 hasta ile tamamlanan 8 haftalık daha yeni bir açık çalışmayla desteklenmiştir.[69]

Gabapentin

Bir çalışmada, 100 mg/gün ile başlayıp ikinci haftadan sonra 900mg/gün'e çıkarılan gabapentin tedavisiyle panik bozukluğu olan bir hastanın 5 hafta sonunda panik nöbetlerinin kalmadığı, fobik kaçınmasının azaldığı, 4 aylık izlem boyunca iyilik halinin sürdüğü bildirilmiştir. Panik bozukluğu olan başka bir hastada gabapentin monoterapi olarak 1000 mg/gün dozunda kullanılmış

ancak kilo alımı nedeniyle 400 mg/gün dozunda fluoksetin ve alprazolam ile kombine edilmiştir. Hastanın panik nöbetlerinin azaldığı, depresif semptomları ve irritabilitesinin düzeldiği ve düzelmenin 6 ay sürdüğü belirtilmiştir.[70]

Panik bozukluğunda gabapentinin etkinliğini araştıran çift-kör, plasebo kontrollü 8 haftalık, 103 hastanın alındığı bir çalışmada, gabapentin 600-3600 mg/g kullanılmış, plaseboyla gabapentin arasında yanıt oranları yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamakla birlikte, başlangıçta daha yüksek panik-agorafobi puanı olan hastalarda gabapentinin plaseboya göre daha yüksek oranda düzelmeye yol açtığı bulunmuştur.[71] Altı panik bozukluğu hastasından oluşan bir olgu serisinde ortalama 196 gün, 300 mg/gün ortalama dozda gabapentin hastaların tedavisine eklenmiş, 4 hastanın tam olarak iyileştiği, 1 yıl sonunda yineleme görülmediği bildirilmiştir.[72]

Tiagabin

DSM IV'e göre panik bozukluğu tanısı almış olan 28 hastanın katıldığı, 2-20 mg/gün tiagabin dozunun kullanıldığı, 10 haftalık açık etiketli bir çalışmada kullanılan ölçeklerin puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmesine rağmen klinik olarak anlamlı olmayan bir düzelme bildirilmiş, bu durum, tiagabinin panik bozukluğu olan hastalarda bir miktar yararlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.[73]

Levatisetam

Agorafobinin eşlik ettiği ve etmediği panik bozukluğu tanısı olan 18 hasta ile 12 hafta yürütülen açık etiketli bir çalışmada, çalışmayı tamamlayan 13 hastada tedaviye yanıt oranı %85 bulunmuştur.[74]

Vigabatrin

Üç olguluk bir seride panik bozukluğu hastaları 6 ay boyunca 2mg/gün vigabatrin kullanmış, Hamilton Anksiyete Derecelendirme ve Panik Agorafobi Ölçeği puanlarında düzelme görülmüş ve vigabatrinin anksiyolitik etkileri 6 ay sonunda da devam etmiştir.[75]

Sonuç

Anksiyete bozukluklarında antiepileptik ilaçların kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde ABD' de YAB için ruhsat alan pregabalin, en güçlü kanıtları sağlamaktadır. [38-43] Sosyal anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılan çift kör plasebo kontrollü ayrı iki çalışmada pregabalin [47] ve gabapentin [49] etkili bulunmuştur ancak çalışma sayısı sınırlıdır. Benzer şekilde TSSB için lamotrijinin etkinliğini kanıtlayan plasebo kontrollü çift kör tek bir çalışma [62] vardır. Gabapentin panik bozukluğu hastaları ile yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada [71] sadece hastalığı daha şiddetli olan grupta etkili bulunduğu için sonuç tartışmalıdır.

Diğer çalışmaların içinde antiepileptik ilaçların anksiyete bozukluklarında etkili olduğunu bildirenler olsa da bunların küçük örneklemler, açık çalışmalar olduğu dikkati çekmektedir. Klinik uygulamalar için daha geniş örneklem gruplarıyla, çift kör çalışmaların yapılması ve antiepileptiklerin özellikle tek başına uygulanmadaki etkinliklerinin saptanması önemlidir.

Kaynaklar

1. Pollack MH, Otto MW, Roy-Byrne PP, Coplan JD, Rothbaum BO, Simon NM et al. Novel treatment approaches for refractory anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2008;25:467-76.
2. Hoffman EJ, Mathew SJ. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mt Sinai J Med* 2008; 75:248-62.
3. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:263-72.
4. Mc Donald JW, Garofalo E, Hood T, Sackellares JC, Gilman S, McKeever PE et al. Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1991; 29:529-541.
5. Henry TR, Frey KA, Sackellares JC, Gilman S, Koeppe RA, Brunberg JA et al. In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine -receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993; 43:1998-2006.
6. Jackson GD, McIntosh AM, Briellmann RS, Berkovic SF. Hippocampal sclerosis studied in identical twins. *Neurology* 1998; 51:78-84.
7. White MF, Fothergill-Gilmore LA, Kelly SM, Price NC Dissociation of the tetrameric phosphoglycerate mutase from yeast by a mutation in the subunit contact region. *Biochem J* 1993; 295:743-8.
8. Işık E, Işık Taner Y. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Anksiyete Bozuklukları. 1.basım, İstanbul, Golden Print. 2006; 35-6.
9. Paré D. Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Prog Neurobiol* 2003; 70:409-20.
10. Rezaki M. Anksiyetede nöral devreler. Dilbaz N, ed. Anksiyete bozukluklarında son gelişmeler. 1. basım, Ankara, Pozitif Matbaacılık. 2005; 189-190.
11. Elzinga BM, Schmahl CG, Vermetten E, van Dyck R, Bremner JD. Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1656-65.
12. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji Nörobilimsel Temeli ve Pratik Uygulamaları. Taneli B, Taneli Y, Çeviri ed. 1. baskı, İstanbul, FSF Matbaacılık. 2003; 309-319.
13. Neumeister A, Bone O, Charney DS. Anxiety disorders: neurochemical aspects. Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8nd ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 1739-1748.
14. Sanders SK, Shekhar A. Blockade of GABA A receptors in the region of the anterior basolateral amygdala of rats elicits increases in heart rate and blood pressure. *Brain Res* 1991; 567:101-110.
15. Aroniadou-Anderjaska V, Qashu F, Braga MF. Mechanisms regulating GABAergic inhibitory transmission in the basolateral amygdala: implications for epilepsy and anxiety disorders. *Amino Acids* 2007; 32:295-297.
16. Rodríguez Manzanares PA, Isoardi NA, Carrer HF, Molina VA. Previous stress facilitates fear memory, attenuates GABAergic inhibition, and increases synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala. *J Neurosci* 2005; 25:8725-8734.
17. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety* 2007; 24:495-517.

18. Eşkazan E, Onat F. Beynin nörofizyolojik organizasyonu ve deneysel epilepsi modelleri. Özkara Ç, Ataklı D ed. Epilepsi. 1. basım, İstanbul, 5 Us Yayınları. 2002; 63-90.
19. Li H, Chen A, Xing G, Wei ML, Rogawski MA. Kainate receptor mediated heterosynaptic facilitation in the amygdala. *Nat Neurosci* 2001; 4:612-620.
20. Kaminski RM, Banerjee M, Rogawski MA. Topiramate selectively protects against seizures induced by ATPA, a GluR5 kainate receptor agonist. *Neuropharmacology* 2004; 46:1097-104.
21. Morris JS, Friston KJ, Büchel C, Frith CD, Young AW, Calder AJ et al. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain* 1998; 121:47-57.
22. Villarreal G, King CY. Brain imaging in posttraumatic stress disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001; 6:131-45.
23. Johannessen LC. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22:27-47.
24. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53 Suppl 53- 67.
25. Eşkazan E, Onat F. Epilepsinin medikal tedavisi. Bora İ, Yeni S, Gürses C ed. Epilepsi. 1. baskı, İstanbul, Nobel Matbaacılık. 2008; 595-607.
26. Singh V, Muzina DJ, Calabrese JR. Anticonvulsants in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28:301-23.
27. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15:405-417.
28. Zwanzger P, Baghai TC, Schuele C, Ströhle A, Padberg F, Kathmann N et al. Vigabatrin decreases cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced panic in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:699-703.
29. Jefferson JW. Lamotrigine in psychiatry: pharmacology and therapeutics. *CNS Spectr* 2005; 10:224-232.
30. Shiloh R, Stryker R, Weizman A, Nutt D. Duygudurum dengeleyicisi benzeri ilaçlar. Kırılı S çev. ed. Psikiyatrik ilaç tedavisi atlası. 2. baskı, İstanbul, Ömür Matbaacılık. 2008; 59.
31. Borden LA, Murali Dhar TG, Smith KE, Weinshank RL, Branchek TA, Gluchowski C. Tiagabine, SK&F 89976-A, CI- 966, and NNC- 711 are selective for the cloned GABA transporter GAT-1. *Eur J Pharmacol* 1994; 269:219-224.
32. Dooley DJ, Donovan CM, Meder WP, Whetzel SZ. Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: inhibition of K⁺-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse* 2002; 45:171-190.
33. Kelly KM. Gabapentin; antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology* 1998; 38:139-144.
34. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:9861-9866.
35. Crowder KM, Gunther JM, Jones TA, Hale BD, Zhang HZ, Peterson MR et al. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:15268-15273.

36. Hitirits N, Brodie MJ: Modern antiepileptik ilaçlar: tedavi kılavuzları ve ötesi. *Curr Opin Neurol* (Türkçe baskı) 2006; 19:175-180.
37. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus-dependent modulation of [3H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295:1086-1093.
38. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:533-540.
39. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbhoff DL, Bielski RJ et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1022-1030.
40. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:151-158.
41. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:240-249.
42. Bech P. Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40:163-168.
43. Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23:18-28.
44. Rosenthal M. Tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, open-label, clinical trial with paroxetine as a positive control. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1245-1249.
45. Pollack MH, Roy-Byrne PP, Ameringen MV, Snyder H, Brown C, Ondrasik J et al. The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1401-1408.
46. Pollack MH, Tiller J, Xie F, Trivedi MH. Tiagabine in adult patients with generalized anxiety disorder results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:308-316.
47. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:141-149.
48. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther* 2007; 29:26-48.
49. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:341-348.
50. Dunlop BW, Papp L, Garlow SJ, Weiss PS, Knight BT, Ninan PT. Tiagabine for social anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22:241-244.

51. Kinrys G, Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Nardi AE, Versiani M. Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:169-172.
52. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Oakman J, Bennett M. An open trial of topiramate in the treatment of generalized social phobia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1674-1678.
53. Simon NM, Worthington JJ, Doyle AC, Hoge EA, Kinrys G, Fischmann D et al. An open-label study of levetiracetam for the treatment of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1219-1222.
54. Zhang W, Connor KM, Davidson JR. Levetiracetam in social phobia: a placebo controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 2005; 19:551-553.
55. Pollack MH, Jensen JE, Simon NM, Kaufman RE, Renshaw PF. High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: response to treatment with levetiracetam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 739-743.
56. Taylor FB. Tiagabine for posttraumatic stress disorder: a case series of 7 women. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1421-1425.
57. Connor KM, Davidson JR, Weisler RH, Zhang W, Abraham K. Tiagabine for posttraumatic stress disorder: effects of open-label and double-blind discontinuation treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184:21-25.
58. Davidson JR, Brady K, Mellman TA, Stein MB, Pollack MH. The efficacy and tolerability of tiagabine in adult patients with post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:85-88.
59. Brannon N, Labbate L, Huber M. Gabapentin treatment for posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 2000; 45:84.
60. Hamner MB, Brodrick PS, Labbate LA. Gabapentin in PTSD: A retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13:141-146.
61. Davis LL, Davidson JR, Ward LC, Bartolucci A, Bowden CL, Petty F. Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 84-88.
62. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1226-1229.
63. Berlant J, van Kammen DP. Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:219-220.
64. Berlant JL. Prospective open-label study of add-on and monotherapy topiramate in civilians with chronic nonhallucinatory posttraumatic stress disorder. *BMC Psychiatry* 2004; 4:24.
65. Tucker P, Trautman RP, Wyatt DB, Thompson J, Wu SC, Capece JA et al. Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:201-206.
66. Lindley SE, Carlson EB, Hill K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation topiramate for chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:677-681.
67. Primeau F, Fontaine R, Beauclair L. Valproic acid and panic disorder. *Can J Psychiatry* 1990; 35:248-250.

68. Woodman CL, Noyes R Jr. Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:134-136.
69. Baetz M, Bowen RC. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. *Can J Psychiatry* 1998; 43:73-77.
70. Pollack MH, John M, Erin LS. Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155:992-993.
71. Pande AC, Pollack MH, Crockatt MA, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:467-471.
72. Spila B, Szumiłło A. Gabapentin (GBP) in panic disorders--case report. *Psychiatr Pol* 2006; 40:1061-1068.
73. Sheehan DV, Sheehan KH, Raj BA, Janavs J. An open-label study of tiagabine in panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40:32-40.
74. Papp LA. Safety and efficacy of levetiracetam for patients with panic disorder: results of an open-label, fixed-flexible dose study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1573-1576.
75. Zwanzger P, Baghai TC, Schuele C, Ströhle A, Padberg F, Kathmann N et al. Vigabatrin decreases cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced panic in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:699-703.