

# Periferik Nöropatik Ağrı Tedavisinde Pregabalin ile Oluşan İlaç Advers Etkileri

Coşkun Usta<sup>1</sup>, Mert Akbaş<sup>2</sup>

## ÖZET:

Periferik nöropatik ağrı tedavisinde pregabalin ile oluşan ilaç advers etkileri

**Amaç:** Pregabalin epilepsi, nöropatik ağrı, anksiyete ve uyku bozukluklarında kullanılan ve araştırılan bir ilaçtır. Bu çalışmanın amacı, algoloji polikliniğinde periferik nöropatik ağrı tedavisi amacıyla pregabalin reçete edilen hastalardaki advers etkileri saptamaktır.

**Yöntem:** Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji polikliniğine başvuran hastalarda pregabalin'in advers etkilerini saptamak amacıyla yapılan gözlemsel bir çalışmadır. Advers etkiler poliklinikteki doktor tarafından bir form aracılığıyla kayıt altına alınmış ve nedensellik ilişkisi Naranjo metodu ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** 9 aylık süre boyunca algoloji polikliniğindeki 180 hastadan 29'u kadın, 10'u erkek olmak üzere 39 hastada toplam 48 advers etki kayıt altına alınmıştır. Pregabalin ile genellikle tedavinin ilk haftasında görülen advers etkiler arasında baş dönmesi (18), sersemlik (6), uyku hali (3), bulanık görme (3), bulantı kusma (3), hipotansiyon (2), baş ağrısı (2), halsizlik (3), halüsinasyon (3) ve ekstremitelerde ödem (1) yer almaktadır.

**Sonuçlar:** Pregabalin ilk dozlardan itibaren başlayan ve tedaviye uyum sorunu yaratan advers etkilere neden olur. Ancak bu etkilerin hiç biri ciddi advers etki olarak değerlendirilmemiştir. Pregabalin tedavisi öncesinde hastaların, bu ilacı aldıktan sonra özellikle baş dönmesi ve sersemlik yaşayabilecekleri konusunda uyarılmaları gerekmektedir. Bunun dışında periferik nöropatik ağrıda pregabalin iyi tolere edilen bir ilaç olarak değerlendirilebilir.

**Anahtar sözcükler:** Pregabalin, periferik nöropatik ağrı, advers etkiler

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(3):219-24

## ABSTRACT:

Pregabalin induced adverse drug effects in the treatment of peripheral neuropathic pain

**Objective:** Pregabalin is a drug used and investigated for the treatment of epilepsy, neuropathic pain, anxiety and sleep disturbances. The aim of this study is to examine adverse drug effects among patients receiving pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain in the algology outpatient clinic.

**Methods:** This is an observational study carried out to determine the adverse effects of pregabalin among patients who applied to the Algology Clinic of Akdeniz University Medical Faculty. Adverse effects were recorded by the physician in the outpatient clinic and the causality relationship was evaluated with the Naranjo method.

**Results:** A total of 48 adverse effects were recorded in 39 patients (29 females and 10 males) out of 180 patients who applied to the algology clinic over a 9-month period. Drowsiness, dizziness, somnolence, blurred vision, emesis, vomiting, hypotension, headache, fatigue, hallucinations and edema of the extremities were reported among the pregabalin related adverse effects.

**Conclusions:** Pregabalin causes adverse effects, beginning with the first dose, which may lead to compliance problems. None of these reactions was evaluated as a severe effect. Patients need to be warned before treatment that they could experience side effects, especially drowsiness and dizziness. Overall pregabalin can be considered as a well tolerated drug in the treatment of peripheral neuropathic pain.

**Key words:** Pregabalin, peripheral neuropathic pain, adverse effects

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(3):219-24

<sup>1</sup>Prof. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, Antalya-Türkiye  
<sup>2</sup>Yardımcı Doç. Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji A.D, Algoloji BD, Antalya-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Coşkun Usta, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya-Türkiye

Telefon / Phone: +90-242-249-6921

Faks / Fax: +90-242-2274482

Elektronik posta adresi / E-mail address: fcusta@akdeniz.edu.tr

Gönderme tarihi / Date of submission: 29 Mart 2011 / March 29, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance: 06 Ağustos 2011 / August 06, 2011

## Bağıntı beyanı:

C.U., M.A.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Declaration of interest:

C.U., M.A.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

## GİRİŞ

1960'lı yılların sonlarında ortaya çıkan Talidomid faciasından sonra ilaç geliştirme ve ilaç advers etkileri (İAE) üzerine dikkatler artmaya başlamıştır (1). Bu olaydan yıllar sonra farmakovijilans sisteminin kurulmasına kadar giden bir süreç yaşanmıştır. Farmakovijilans, bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis

veya tedavisi ile bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış etki olarak tanımlanmaktadır (2,3).

Yapılan çalışmalarda İAE'nin önemli derecede morbidite ve mortalite nedeni olduğu saptanmıştır. İAE insidansının %0.15 ile %30 olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4-6). İAE yılda çok sayıda ölümlere neden olmasıyla

ölüm nedenleri arasında ilk dördüncü ve ile altıncı sıralarda yer almaktadır. Bütün bunlar farmakoekonomik anlamda oldukça yüksek tedavi maliyetlerine yol açmaktadır (7,8).

Pregabalin (S-[+]-3-isobutilgaba) lipofilik GABA analogu yapısında bir ilaçtır (9-11). Pregabalin epilepsi, nöropatik ağrı, anksiyete ve uyku bozukluklarında kullanılan ve araştırılan bir ilaçtır (12-15). Avrupa'da 2004 yılından beri periferik nöropatik ağrı ve parsiyel epilepside kombinasyon tedavisinde, Amerika'da da diyabetik nöropatiyle ilişkili nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. 2005 yılında ise yetişkinlerde parsiyel epilepsi tedavisinde onay almıştır.

Pregabalin alfa2-delta ( $\alpha 2-\delta$ ) kalsiyum kanal ligandı olarak analjezik, anksiyolitik ve antikonvülzan etkilere sahip bir ilaçtır (16). Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının alfa2-delta alt ünite proteinine güçlü bir şekilde bağlanır ve sinir uçlarından kalsiyum salınımı sonucunda glutamat, norepinefrin ve P maddesi gibi değişik nörotransmitterlerin salınımını azaltır (17-20). Kalsiyum kanallarının bu alt birimine gabapentin'den 6 kat daha güçlü bağlanma afinitesine sahiptir (21). Pregabalin GABA reseptörleri üzerinden etki etmez ve GABA uptake ve yıkımını değiştirmez (22,23).

İAE sıklığı hastanelerde, bölümlerde veya ünitelerde yapılacak prospektif epidemiyolojik çalışmalarla saptanabilir (6,24,25). Bu prospektif çalışmalar, hastaneye İAE ile başvuran hastalarda ya da hastanede tedavi edilirken İAE ortaya çıkan hastalarda yapılabilir (26,27). Her ülke insanının başta genetik olmak üzere, beslenme alışkanlıkları ve çevre farklılıkları nedenleriyle İAE görülme sıklığı da değişik olabilir. O nedenle farklı ülkelerde yapılan advers etki çalışmalarının ayrı bir önemi vardır. Aynı zamanda, ilaç advers olaylarının ortaya çıkmasında rol oynayan nedenler saptandıkça advers etkileri önlemeye yönelik girişimler de sağlanabilir ve böylece tedavi masrafları da azaltılabilir.

Bu çalışmanın amacı algoloji polikliniğinde periferik nöropatik ağrı tedavisi amacıyla pregabalin reçete edilen hastalardaki ilaç advers etkilerini saptamaktır.

## YÖNTEM

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji polikliniğine başvuran hastalarda pregabalin'in advers etkilerini saptamak amacıyla yapılan gözlemsel bir çalış-

madır. Eylül 2009 - Mayıs 2010 tarihleri arasında, algoloji polikliniğinde periferik nöropatik ağrı tedavisi amacıyla reçetelendirilen (1 hafta 150 mg, sonrasında 300 mg) pregabalin'e bağlı advers etkiyle başvuran veya sorgulamasında advers etki bildiren hastaların kayıtları incelenmiştir. Bu İAE'den ciddi olanlar ve bildirilmesi gerekenler Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü web adresine online olarak bildirilmiştir (<http://advers.ieg.gov.tr/>). İAE, poliklinikteki doktor tarafından 1 kez değerlendirilip bir forma kaydedilmiş ve nedensellik ilişkisi Naranjo metodu ile değerlendirilmiştir (28). Oluşan advers etkilerin ne tip advers etkiler olduğu hastaların beyanı ve doktor tarafından değerlendirilerek spontan yan etki bildiri şeklinde kaydedilmiştir. Görülen advers etkilerde kadın ve erkek arasında fark olup olmadığı Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. P değeri 0.05 büyük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

9 aylık süre boyunca algoloji polikliniğinde yaklaşık 180 hasta nöropatik ağrı nedeniyle başlangıçta pregabalin (2x75 mg) tedavisi ile reçetelendirildiği saptanmıştır. Bu süre boyunca algoloji polikliniğinde pregabalin ile 29'u kadın, 10'u erkek olmak üzere 39 (%21.7) hastada toplam 48 advers etki kayıt altına alınmıştır (Tablo 1). Advers etki saptanan hastaların yaş ortalaması 54±13 yıldır. Pregabalin tedavisi alan hiçbir hastada, hastaneye yatış nedeni olabilecek ciddi bir advers etki saptanmamıştır. Pregabalinin oldukça iyi tolere edilen bir ilaç olduğu görülmüştür. Hastaların %22'sinin pregabalin (75 mg) tedavisinin genellikle ilk günlerinde olmak üzere ilk haftası içerisinde ortaya çıkan advers etkiler nedeniyle ilacı bırakmak zorunda kaldıkları saptanmıştır. Pregabalin ile görülen advers etkiler arasında baş dönmesi, sersemlik, uyku hâli, bulanık görme, bulantı, kusma, hipotansiyon, baş ağrısı, hâlsizlik, halüsinasyon ve ekstremitelerde ödem yer almaktadır (Tablo 2). En çok görülen İAE belirgin derecede baş dönmesi (%37.5), en az görülen İAE ise ekstremitelerde ödem

**Tablo 1: Pregabalin ile oluşan advers etkilerin cinsiyete göre Ki-kare testiyle karşılaştırılması**

	Kadın (%)	Erkek(%)	Toplam
Advers etki var	29 (%25.2)	10 (%15.4)	39
Advers etki yok	86 (%74.8)	55 (%84.6)	141
Toplam	115 (100)	65 (100)	180

**Tablo 2: Algoloji polikliniğinde polinöropati tedavisi sırasında pregabalin ile oluşan advers etkilerin görülme sıklığı**

ATC kodu	İlacın adı	Advers etkiler (180 Hasta)	Toplam sayı
N03AX16	Pregabalin 7 mg	Bulanık görme (3), (%6.2) Sersemlik (6), (12.5) Baş dönmesi (18), (%37.5) Uyku hâli (3), (%6.2) Bulantı kusma (3), (%6.2) Hipotansiyon (2) (%4.1) Baş ağrısı (2), (%4.1) Hâlsizlik (3), (%6.2) Halüsinasyon (3), (%6.2) Ekstremitede ödem (1), (%2) Kabızlık (4), (%8.3)	48 (%100)

**Tablo 3: Polinöropati tedavisi sırasında pregabalin ile oluşan advers etkilerin Naranjo metoduyla nedensellik ilişkisi**

	Kesin(%)	Yüksek olasılık (%)	Olasılıkla (%)
Pregabalin (n=48)	30 (%62.5)	10 (%20.8)	8 (%16.6)

(%2) olarak saptandı. Bu advers etkilerin çoğu, ilk hafta hatta ilk günler içerisinde görülen ve çoğunlukla ilacın kesilmesine neden olan advers etkiler olduğu saptanmıştır. Advers etkiler çok ciddi olmamakla birlikte, hastaların tedaviye uyumunu etkilemesi açısından oldukça önemlidir. Kadınlarda ve erkeklerde görülen İAE açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ). Naranjo metoduyla değerlendirildiğinde 30 (%62.5) advers etkinin kesin ilaca bağlı, 10 (%20.8) advers etkinin yüksek olasılıkla, 8 (%16.6) advers etkinin ise olasılıkla ilaca bağlı olduğu görüldü (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Pregabalin GABA analogu olarak tasarlanmış ancak GABA reseptörleri üzerinden etki etmeksizin presinaptik uçta kalsiyum kanalları aracılı nörotransmitter salınımını bloke ettiği anlaşılmıştır (29-31). Pregabalin birçok nöropatik ağrı modelinde gabapentin gibi oldukça etkili bir ilaçtır (4-6,13,14,32-35). Ayrıca parsiyel epilepside, anksiyete ve uyku bozukluklarının tedavisinde de etkili bir ilaçtır (15,36). Bu çalışmada ise algoloji polikliniğinde pregabalin'i nöropatik ağrı tedavisi amacıyla kullanan hastalarda oluşan advers etkiler açısından değerlendirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda pregabalin hızla ve tam olarak emilerek 1 saat içerisinde pik kan konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. Pregabalinin absorpsiyonu doza

bağımlı olmayıp, biyoyararlanımı %90'nın üzerinde ve eliminasyon yarı ömrü 5.5 ile 6.7 saat arasındadır (36,37). Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz, karaciğerde metabolize edilmez ve böbreklerden değişmeden atılır. Pregabalin klerensi kreatinine oldukça yakındır ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda klerensi oldukça azalır. Kreatinin klerensi 30-60 ml/dak olan ve 4 saatlik hemodiyaliz alan hastalarda doz %50 oranında azaltılmalıdır. Bilinen ilaç etkileşmeleri yoktur (38-39). Pregabalin günde 2 veya 3 doz şeklinde kullanılan bir ilaçtır. Çalışmamızda hastalar nöropatik ağrı nedeniyle 1. hafta günde 2 kez 75 mg, ikinci haftadan itibaren ise günde 2 kez 150 mg pregabalin tedavisi almıştır. Çalışmamızda pregabalin'in oldukça iyi tolere edilen bir ilaç olduğu saptanmıştır. Hastalar açısından herhangi bir advers etki oluşmadığı takdirde ciddi bir tedaviye uyum sorunu yaşanmamıştır. Ancak hastaların %22'sinin pregabalin (75 mg) tedavisinin genellikle ilk günlerinde olmak üzere ilk haftası içerisinde ortaya çıkan advers etkiler nedeniyle ilacı kesmek zorunda kaldıkları saptanmıştır. Moore ve ark. tarafından nöropatik ağrıda 600 mg pregabalin tedavisi sırasında hastaların %18-27'sinin advers etki nedeniyle tedaviyi kestikleri bildirilmiştir (40).

Pregabalin tedavisi alan hastaların %21.7'sinde advers etki saptanmıştır. Bu oranı, oldukça yüksek sayılabilecek bir oran olarak kabul edebiliriz. Hastaların çoğunun direkt olarak pregabalin advers etkileri nedeniyle polikliniğimize başvurdukları saptanmıştır. Nedensellik ilişkisine bakıldığında da %62.5 gibi oldukça yüksek olasılıkla ilaca bağlı kesin bir ilişki ortaya çıkmıştır. Dikkati çeken diğer bir nokta ise advers etkilerin özellikle kadınlarda anlamlı olarak daha fazla görülmesiydi. İlacı kullanmış olan hastalarda oluşan advers etkilerin %16,1'i kadınlarda, %5.5'ise erkeklerde saptanmıştır. Pregabalin ile görülen advers etkiler arasında baş dönmesi, sersemlik, bulanık görme, uyku hali,

bulantı kusma, hipotansiyon, baş ağrısı, halsizlik, halüsinasyon ve ekstremitelerde ödem yer almaktadır. En sık görülen advers etkiler ise baş dönmesi (%37.5) sersemlik (%12.5) ve kabızlık (%8.3)'tır. Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda, en sık görülen advers etkiler arasında baş dönmesi, uyku hali, diplopi ve kilo alma yer almaktadır. Ancak bu tip advers etkilerin, epilepsi tedavisi gibi özellikle yüksek dozlarda (150 ve 600 mg) ve uzun süreli pregabalin kullanımında ortaya çıktığı görülmektedir (41-42). Çalışmamızda, diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık görülen advers etkilerin, baş dönmesi, uyku hali ve sersemlik olduğu saptanmıştır. Kilo almanın bizim çalışmamızda olduğu gibi çok az çalışmada ortaya çıkması dikkat çekicidir. Bu çalışmada advers etkiler ilaç alınmaya başlandıktan sonraki çok kısa bir zamanda ortaya çıktığı için hastalarda böyle bir advers etkiyi gözlemlene durumu söz konusu olmamıştır. Diğer çalışmalarda görülen kilo alma, özellikle 2 ay gibi uzun süreli tedavilerde ortaya çıkan ve %5-17 aralığında sıklıkla görülen bir advers etki gibi göze çarpmaktadır. Beydoun ve ark. ise parsiyel epilepsi tedavisi sırasında 600 mg dozunda pregabalin verildiğinde, bizim çalışmamızla benzer şekilde en sık ortaya çıkan advers etkinin baş dönmesi (%38) olduğunu bildirmişlerdir (43). Kamel ve ark. pregabalin dozuyla ilişkili olarak %7.5 oranında kabızlık olduğunu ve buna bağlı olarak hastaların %6.3'ünün ilacı kullanmayı kestiğini bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu bulguyla uyumlu olarak hastaların %9.3'ünde kabızlık görülmüştür (44). Ayrıca, Freynhagen ve ark. pregabalin'in nöropatik ağrıda etkililik ve güvenilirlik çalışmasında en sık yorgunluk (%81), uyuşukluk (%79), huysuzluk (%71) ve dikkat eksikliği (%71) gibi advers etkiler saptamışlardır (45). Bu çalışmada ayrıca hastalar pregabalin kullanmaya başladıkları andan itibaren advers etkilerin sıklıkla ortaya çıkmaya başladığı vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda da hastalar 75 mg pregabalin almaya başladıkları ilk dozlar-

dan başlayarak 1 hafta içinde belirginleşen advers etkilerle karşılaşmışlardır.

Bu çalışmada nöropatik ağrı tedavisinde pregabalin ile oluşan advers etkilerin şiddet bakımından ılımlı ve orta düzeyde olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda özellikle baş dönmesi ve kabızlık nedeniyle tedaviye uyum sorunları yaşanmıştır. Literatürde özellikle parsiyel epilepsi tedavisi sırasında davranışsal (ajitasyon, iritabilite ve depresyon) ve kilo alma nedeniyle ilaç kesilmek zorunda kalmıştır (46). Diğer advers etkiler oldukça düşük düzeylerde görülmektedir. Ancak bu iki etkinin şiddet açısından hastaların günlük yaşantılarını oldukça etkilediği saptanmıştır. Genel olarak değerlendirildiğinde pregabalin oldukça iyi tolere edilen ve çok ciddi yan etkilere neden olmayan bir ilaç olarak değerlendirilebilir.

Etki ve tedavi masrafları açısından bakıldığında pregabalin gerek parsiyel epilepsilerde gerekse nöropati tedavisinde oldukça maliyet etkin bir ilaç olarak değerlendirilmektedir (47). Bu açıdan da bakıldığında pregabalin ilaç olma özelliği bakımından avantajlı gibi görülmektedir. Pregabalin ilaç etkileşimleri açısından da oldukça avantajlı sayılmaktadır. Özellikle yaşlı hastalarda bu durum çok daha önem kazanmaktadır (48). Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda doz ayarlanması gerektiğinden, bu tip hastalarda farmakoterapi açısından dezavantaj sayılabilir.

Sonuç olarak tüm bu veriler değerlendirildiğinde, algoloji polikliniğinde nöropatili hastalarda pregabalin, ilk dozlardan başlayan ve tedaviye uyum sorunu yaratan advers etkilere neden olmuştur. Ancak bu etkilerin hiçbiri ciddi advers etki (ölüm, kalıcı sakatlık, hastaneye yatış, tedavinin uzaması vb) olarak değerlendirilmemiştir. Pregabalin tedavisi öncesinde hastaların, bu ilacı aldıktan sonra özellikle baş dönmesi ve sersemlik yaşayabilecekleri konusunda uyarılmaları gerekmektedir. Bunun dışında nöropatik ağrıda pregabalin iyi tolere edilen bir ilaç olarak değerlendirilebilir.

## Kaynaklar:

1. D'Arcy PF, Griffin JP. Talidomide revisited. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1994; 13(2):65-76.
2. Doris IS. Pharmacovigilance: What to do if you see an adverse reaction and the consequences. *Eur J Radiol* 2008; 66(2):184-6.
3. Akici A, Oktay Ş. Rational Pharmacotherapy and Pharmacovigilance. *Current Drug Safety* 2007; 2(1):65-9.
4. Beijer HJM, De Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions: a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24(2):46-54.
5. Jose J, Rao PG. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. *Pharmacol Res* 2006; 54(3):226-33.
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15):1200-5.
7. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *Brit Med J* 1998; 316(7140):1295-8.

8. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *J Am Med Assoc* 1997; 277(4):301-6.
9. Lauria-Horner B, Pohl R. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12(4):663-72.
10. Field M, Oles R, Lewis A, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin (neurontin) and S-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997; 121(8):1513-22.
11. Feng M, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A, et al. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001; 26(1-2):123-8.
12. Partridge B, Chaplan S, Sakamoto E, Yaksh T. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998; 88(1):196-205.
13. Jun J, Yaksh T. The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl  $\gamma$ -aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg* 1998; 86(2):348-54.
14. Yargic I, Ozdemiroglu FA. Pregabalin kötüye kullanımı: bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2011; 21(1):64-6.
15. 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(3):533-40.
16. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the  $\alpha$ 2- $\delta$  subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271(10):5768-76.
17. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca<sup>2+</sup> influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42(2):229-36.
18. Dooley DJ, Mieske CA, Borosky SA. Inhibition of K<sup>+</sup>-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci Lett* 2000; 280(2):107-10.
19. 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(3):1086-93.
20. Maneuf YP, Hughes J, McKnight AT. Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K<sup>+</sup>-evoked release of [3H]glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices. *Pain* 2001; 93(2):191-6.
21. Jones D, Sorkin L. Systemic gabapentin and (S-[+]-3-isobutyl- $\gamma$ -aminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res* 1998(1-2); 810:93-9.
22. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). *Epilepsy Res* 1999; 34(1):1-41.
23. Welty D, Wang Y, Busch JA, Taylor CP, Vartanian MG, Radulovic LL, et al. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of CI-1008 (pregabalin) and gabapentin in rats with maximal electroshock. *Epilepsia* 1997; 38(6):35-43.
24. Einarsen TR. Drugrelated hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27(7-8): 8328.
25. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drugrelated hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust* 1998; 168(8):4058.
26. Miller RR. Hospital admissions due to adverse drug reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Arch Intern Med* 1974; 134(2):219-23.
27. Smith JW, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions, V: clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med* 1966; 65(4):629-40.
28. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2):239-45.
29. Vartanian MG, Radulovic LL, Kinsora JJ, Serpa KA, Vergnes M, Bertram E, et al. Activity profile of pregabalin in rodent models of epilepsy and ataxia. *Epilepsy Res* 2006; 68(3):189-205.
30. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel  $\alpha$ 2- $\delta$  ( $\alpha$ 2- $\delta$ ) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007; 73(2):137-50.
31. 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<sup>+</sup>-evoked [3H]norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse* 2002; 45(3):171-90.
32. Partridge B, Chaplan S, Sakamoto E, Yaksh T. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998; 88(1):196-205.
33. Field MJ, Holloman EF, McCleary S, Hughes J, Singh L. Evaluation of gabapentin and S-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282(3):1242-46.
34. Houghton AK, Lu Y, Westlund KN. S-3-Isobutylgaba and its stereoisomer reduces the amount of inflammation and hyperalgesia in an acute arthritis model in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285(2):533-8.
35. Tonyukuk Gedik V, Demir Ö. Peripheric Diabetic Neuropathy. *Türkiye Klinikleri J Endocrine-Special Topics* 2008; 1(1):101-6.
36. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45(suppl 6):13-8.
37. Piyapolrungronj N, Li C, Bockbrader H, Liu G, Fleisher D. Mucosal uptake of gabapentin (neurontin) vs. pregabalin in the small intestine. *Pharm Res* 2001; 18(8): 1126-30.
38. Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, Alvey CW, Randinitis EJ, Posvar EL. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(9):1407-13.
39. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(3):246-55.
40. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8(3):70-6.

41. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60(10):1631-7.
42. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Lloyd E, Knapp LE, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45(1):20-7.
43. Gil-Nagel A, Zaccara G, Baldinetti F, Leon T. Add-on treatment with pregabalin for partial seizures with or without generalisation: Pooled data analysis of four randomised placebo-controlled trials. *Seizure* 2009; 18(10):184-92.
44. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005; 64(3):475-80.
45. Kamel JT, D'Souza WJ, Cook MJ. Severe and disabling constipation: an adverse effect of pregabalin. *Epilepsia* 2010; 51(6):1094-6.
46. Freynhagen R, Grond S, Schupfer G, Hagebeucker A, Schmelz M, Ziegler D, et al. Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract* 2007; 61(12):1989-96.
47. Pålsson A, Schultz L, Al-Omar N. Pregabalin (Lyrica) prescription must be cost-effective. *Lakartidningen*. 2010; 107(11):773-774.
48. Huppertz HJ, Feuerstein TJ, Schulze-Bonhage A. Myoclonus in epilepsy patients with anticonvulsive add-on therapy with pregabalin. *Epilepsia* 2001; 42(6):790-2.