

Antiepileptici kao stabilizatori raspoloženja

Antiepileptics as Mood Stabilizers

Alma Mihaljević-Peš, Marina Šagud, Miro Jakovljević

Klinika za psihijatriju, KBC Rebro

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak Istraživanja bipolarnog afektivnog poremećaja sučeljena su s brojnim metodološkim izazovima, koji postaju sve očitiji. Danas je jasno da istraživanja bipolarnog poremećaja moraju biti longitudinalna, a nikako ne okrenuta pojedinačnim epizodama bolesti. Rezultat tih metodoloških izazova je relativno malen broj lijekova registriranih kao stabilizatori raspoloženja. Litij je godinama bio zlatni standard u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja, sve dok brojne studije zadnjih nekoliko desetljeća nisu pokazale da lijekovi koje svrstavamo u skupinu antiepileptika mogu biti vrlo učinkoviti u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja. To se posebno odnosi na bolesnike kod kojih liječenje litijem nije učinkovito ili kod bolesnika koji pokazuju intoleranciju na liječenje litijem. Antiepileptike možemo prema redoslijedu pojavljivanja podijeliti u dvije generacije: karbamazepin i valproat kao prva te lamotrigin, gabapentin i topiramate kao druga generacija antiepileptika sa stabilizirajućim svojstvima u liječenju afektivnih poremećaja. Također smo nastojali istaknuti preduvjete dobrog lječidbenog odgovora, kao i mogućnosti kombiniranja antiepileptika međusobno i s drugim psihotropnim lijekovima.

Ključne riječi: antiepileptici, bipolarni afektivni poremećaj

Summary The field of bipolar affective disorders research now faces immense methodological challenges, some of which have only recently become obvious. It has become more clear that bipolar affective disorder should be viewed longitudinally rather than in terms of individual episodes. As result of these methodological challenges, there have been far a few mood stabilisers approved for use in bipolar disorder. Lithium was the gold standard of treatment for bipolar disorder, but a number of studies over the past several decades has shown that many drugs with antiepileptic properties are effective in the treatment of some patients with bipolar affective disorder, especially for those whose disorder inadequately responds to lithium, and those who are intolerant of treatment with lithium. These antiepileptic agents include two generations of drugs: carbamazepine and valproate as first generation, and lamotrigine, gabapentine and topiramate as second generation of mood-stabilising antiepileptic agents. In this article, we review the pharmacological properties and their efficacy in the treatment of bipolar disorder. We also summarise issues such as predictors of response, use of these agents in combination with other antiepileptics and psychotropics.

Key words: antiepileptics, bipolar affective disorder

Bipolarni afektivni poremećaj sa svojom složenom i nepredvidivom kliničkom pojavnošću oduvijek je pravi izazov za liječenje kliničkim psihijatrima.

Liječenje bolesnika s bipolarnim afektivnim poremećajem (BAP) uključuje lijekove koji smanjuju simptome manije i depresije i sprečavaju pojavu novih epizoda bolesti. Jednim imenom zovemo ih *stabilizatori raspoloženja*. Danas se u njih svrstavaju raznorodne skupine psihofarmaka, u prvom redu litij, potom pojedini antikonvulzivi, antipsihotici, antihipertenzivi, kolinomimetici. Litij je gotovo 5 desetljeća zlatni standard u liječenju manija, zahvaljujući činjenici da je istodobno terapijski i profilaktički lijek (1). Međutim, ograničenja litijske terapije, poput neučinkovitosti kod gotovo trećine maničnih bolesnika, posebno onih s brzocirkulirajućim oblikom bolesti (2, 3), zatim činjenica da pojedini bolesnici ne podnose nuspojave litijske terapije (4) te da punu

učinkovitost litij postiže tek nakon dva tjedna primjene, ubrzala je potrebu pronalaženja alternativne protumanične i stabilizirajuće terapije.

Uvođenje antiepileptika u liječenje BAP-a temeljilo se na kliničkom iskustvu i hipotezi da se kod određenog postotka bolesnika s bipolarnim afektivnim poremećajem možda radi o kliničkoj varijaciji nekog oblika psihomotorne epilepsije. Među prvima uvedeni su karbamazepin (Tegretol, PLIVA) i valproat, oba kao protumanični i stabilizirajući lijekovi, tako da oni predstavljaju prvu generaciju antiepileptika u toj indikaciji. U širem smislu tu bi se mogli pridodati i benzodiazepini klonazepam i lorazepam, koji istodobno imaju i antiepileptička i anksiolitička obilježja.

Potom slijedi druga generacija antiepileptika poput lamotrigina, gabapentina i topiramata, koji imaju svoje posebnosti, koje ćemo u daljnjem tekstu istaknuti.

Antiepileptici kao stabilizatori raspoloženja

1. generacija karbamazepin (Tegretol, Tegretol CR, PLIVA)
 valproat (Diprozin, PLIVA)
2. generacija lamotrigin
 gabapentin
 topiramet

Prva generacija

Karbamazepin

Karbamazepin (Tegretol, PLIVA) je iminostilben, lijek strukturno sličan tricikliku imipraminu, koji je odobren ponajprije kao antiepileptik u neurološkim indikacijama. Prvi put je primijenjen u liječenju BAP-a u Japanu 1971. g. (5).

Mehanizam djelovanja: Mehanizam djelovanja možemo podijeliti u dva bazična mehanizma. Prvi je učinak na ionske neuronske, primarno natrijeve, ali i na kalijeve kanale (6). Ovaj je učinak najodgovorniji za antiepileptička svojstva karbamazepina. Drugi je učinak na sinaptičku i postsinaptičku transmisiju, čime karbamazepin mijenja koncentraciju neurotransmitora, receptore i sustav drugoga glasnika. Lijek također ima učinak na brojne neurotransmitske sustave, koji se spominju u patofiziologiji afektivnih poremećaja (7). Ukratko radi se o vrlo složenom mehanizmu djelovanja, čije sve sastavnice nisu do kraja poznate.

Farmakokinetika: Lijek se sporo i nejednoliko apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Vršna koncentracija postiže se za 2-8 sati nakon pojedinačne doze, a stanje ravnoteže postiže se za dva do četiri dana. Veže se za bjelančevine plazme 70%-80%. Vrijeme poluživota u početku pokazuje velik raspon, a nakon dulje primjene, zbog indukcije osobnog metabolizma, vrijeme poluživota se skraćuje na 5-26 sati. Metabolizira se u jetri, mikrosomskim enzimima sustava P450 (izoenzim 3A4) i izlučuje bubrezima. Njegov aktivni metabolit je 10,11-epoksid, koji se dalje metabolizira u inaktivne metabolite.

Interakcije: Karbamazepin preko sustava citokroma P450 sam inducira svoj metabolizam, ali i metabolizam drugih lijekova koji se metaboliziraju u jetri, pa tako smanjuje koncentraciju antipsihotika, benzodiazepina (izuzev klonazepam), antidepresiva, antikonvulziva, varfarina, hormonskih kontraceptiva i sl. Lijekovi koji inhibiraju metabolizam karbamazepina, povisuju njegovu koncentraciju. To su eritromicin, cimetidin, blokatori Ca-kanala verapamil (ali ne nifedipin) i SSRI. Ne daje se zajedno s inhibitorima MAO.

Doziranje: Dnevna je doza od 400 do 1600 mg na dan, a doza održavanja 1000 mg na dan. Djelovanje se očekuje za 7 do 14 dana, a terapijska koncentracija za indikacije

Tablica 1. Preporučene doze i koncentracije u serumu antiepileptika u liječenju akutne faze i faze održavanja bipolarnog afektivnog poremećaja

Doza (mg)	Početna	Akutna	Održavanje
karbamazepin	200-400	600-1500	600-1000
Koncentracija		8-12 µg/mL	6-12 µg/mL
valproat	250-750	750-2000	750-1500
Koncentracija		50-120 µg/mL	50-100 µg/mL
lamotrigin	12,5-25	100-200	100-200
gabapentin	700	900-3200	900-1800
topiramet	25-50	100-400	100-200

u psihijatriji nešto je viša i kreće se od 8 do 12 µg/mL (tablica 1) (8).

Nuspojave i toksičnost: Nuspojave se pojavljuju u 50% bolesnika, i to kod onih koji uz karbamazepin uzimaju neki drugi lijek. Osim neuroloških nuspojava tipa vrtoglavice, sedacije, ataksije i diplopije, najvažnije su hematološke nuspojave: leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, a rjeđe agranulocitoza i aplastična anemija. Nema standardnih naputaka o praćenju krvne slike, ali je preporuka da se obvezatno čini. Prekid terapije indiciran je kad je broj leukocita manji od $3 \times 10^9/L$, broj eritrocita manji od $4 \times 10^{12}/L$, manje od 1500 neutrofila, manje od $100 \times 10^9/L$ trombocita i manje od 0,3% retikulocita (9).

Simptomi intoksikacije su diplopija, dizartrija, ataksija, vertigo, nistagmus, konvulzije i koma te srčane smetnje, respiracijaska depresija i oralne diskinezije.

Karbamazepin ima i teratogeni učinak.

Kliničke indikacije: Odobren je za liječenje epilepsije temporalnog reznja, paroksizmalnih bolnih sindroma i neuralgije trigeminusa. Karbamazepin je nadalje poput litija učinkovit u liječenju manične faze afektivnog poremećaja, dok su rezultati u liječenju depresivne faze proturječni. Pokazao se jako dobrim kod bolesnika rezistentnih na litij te bolesnika s brzoizmjenjujućim fazama afektivne bolesti. Također je djelotvoran u kombiniranome liječenju s litijem ili valproatom. U profilaksi manije pokazao se vrlo učinkovitim, sa slabijim učinkom u profilaksi depresivnih faza bolesti. Karbamazepin se može davati i u drugim psihijatrijskim entitetima, osobito onima koje karakteriziraju agresivni ispadi (primjerice u shizofreniji ili poremećaju osobnosti). Nadalje njegovo psihotropno djelovanje neobično je važno pri kontroli simptoma psihičkih poremećaja udruženih s epilepsijom.

Valproat

Valproična kiselina se kao epileptik počela rabiti u Europi sredinom 60-ih godina, a krajem 70-ih bila je prihvaćena i u Americi. Divalproex natrij - posebna formulacija valproata na američko je tržište uvedena 1983. Prva izvješća o terapijskom učinku valproata (Diprozin, PLIVA) u bipolarnome poremećaju potječu od Lamberta i suradnika iz 1966. (10).

Mehanizam djelovanja: Mehanizam antiepileptičkog i stabilizirajućeg učinka nije do kraja poznat. Čini se da se glavni učinak valproata temelji na promjenama u GABA-ergičkom neurotransmitskom sustavu. Valproat inhibira katabolizam GABA-e, pojačava njezino oslobađanje, smanjuje promet GABA-e, pojačava gustoću GABA_B receptora i pojačava neuronsku osjetljivost na GABA-u. Neka istraživanja sugeriraju da valproat ima direktni neuronski učinak. Pored toga spominju se učinci na promet dopamina, na N-metil-D-aspartat, na koncentraciju somatostatina i sl.

Farmakokinetika: Valproat se brzo i potpuno resorbira, vezivanje na bjelančevine plazme je oko 90%. Što je veća serumska koncentracija, veći je i nevezani dio valproata. Poluvrijeme života je od 8 do 17 sati. Metabolizira se u jetri konjugacijom i oksidacijom.

Interakcije: Valproat se često kombinira s drugim psihofarmacima, što se pokazalo relativno sigurnim. Može donekle povisiti dozu lijekova koji se metaboliziraju oksidacijom (npr. triciklički antidepresivi, fenobarbital). Fluoksetin povisuje koncentraciju valproata, a karbamazepin je snižuje. Valproat može povećati slobodni karbamazepin istiskujući ga iz veze s bjelančevinama plazme ili povisiti njegovu koncentraciju inhibicijom njegova metabolizma. Lijekovi koji se vežu na bjelančevine plazme (aspirin, diazepam, karbamazepin) mogu povisiti dozu valproata do toksične razine.

Doziranje: Uobičajena je doza od 750 do 1500 mg. Na tržištu postoji više pripravaka različitih proizvođača. Neki se mogu dati i u jednoj dnevnoj dozi (Depakin), osobito kod stabiliziranih bolesnika, što je jako prihvaćeno od bolesnika. Terapijske koncentracije kreću se od 50 do 100 µg/ml. Neki liječnici rabe i koncentracije do 125 µg/ml (tablica 1).

Nuspojave i toksičnost: Valproat ima relativno bezopasan profil nuspojava. Štetni učinci mogu se umanjiti postupnim povišenjem doze i uzimanjem lijeka uz hranu. Najčešći štetni učinci su mučnina, povraćanje, sedacija, dobivanje na tjelesnoj težini, gubitak kose i tremor. U rjeđe nuspojave pripadaju trombocitopenija, rijetki slučajevi pankreatitisa, prolazno povišenje transaminaza i laktodehidrogenaze te rijetki slučajevi hepatitisa.

Kliničke indikacije: Primarne indikacije valproata su samostalna ili dopunska terapija jednostavnih ili složenih epileptičkih poremećaja. Psihijatrijske indikacije koje se danas vežu za valproat jesu manična epizoda bipolarnog afektivnog poremećaja, gdje je učinkovit kao i litij. Također se pokazao odličan u kombinaciji s litijem ili karbamazepinom, kad su spomenuti stabilizatori u monoterapiji bili neučinkoviti. Pokazao se djelotvoran i kod bolesnika s brzim izmjenama faza. Antidepresivni učinak nije potvrđen, jer kontrolirane studije nisu radene (7). Uspješan je u komorbiditetnim stanjima, osobito kod neuroloških poremećaja (primjerice migrena ili drugih vrsta glavobolja). Smatramo da je valproat neopravdano malo u kliničkoj upotrebi, s obzirom na prednosti koje može ponuditi u liječenju psihičkih poremećaja.

Druga generacija

Lamotrigin

Lamotrigin je lijek koji je također registriran kao antiepileptik, koristan u liječenju parcijalnih epilepsija, pretežno kao dopunska terapija ovih stanja.

Mehanizam djelovanja: Pretpostavljeni mehanizam djelovanja je na celularnom i molekularnom nivou. Lamotrigin pretežno inhibira neuronsku hiperekscitabilnost i modificira sinaptičku plastičnost s pomoću inhibicije neuronskog napona aktiviranih natrijevih i kalcijevih kanala. Rezultat je smanjenje ekscesivnog oslobađanja transmittora u mozgu. Indirektno ovi učinci reguliraju poremećenu intracelularnu i intercelularnu signalizaciju u kritičnim regijama limbičkog sustava odgovornog za pojavu manije (11). Iz nekih drugih istraživanja pridaje mu se obilježje sprečavanja ponovnog unosa serotonina (12).

Farmakokinetika: Lamotrigin se brzo i potpuno resorbira. Poluvrijeme eliminacije je oko 30 sati, a vršna koncentracija se postiže nakon 2-4 sata. Slabije se veže za bjelančevine plazme, a metabolizira se konjugacijom s glukuronskom kiselinom i izlučuje mokraćom.

Interakcije: Kombiniranjem s karbamazepinom koncentracije se lamotrigina snižuju, a s valproatom povisuju.

Doziranje: Obavezno se počinje s nižim dozama od 25 mg/dan, radi prevencije pojave osipa. Doza se titrira do maksimalne doze od 200 mg/dan (tablica 1).

Nuspojave i toksičnost: U 10% bolesnika opisuju se eritem i osipi u prvih nekoliko tjedana terapije. U 1% bolesnika može doći i do ozbiljnih dermatoloških reakcija (Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem i sl.).

Pojavljuju se i vrtoglavica, mučnina, povraćanje, tremor, dizartrija, anemija, eozinofilija, leukopenija i trombocitopenija.

Kliničke indikacije: Klinička ispitivanja pokazala su uz antiepileptičko i dobro antidepresivno i stabilizirajuće djelovanje u bipolarnom afektivnom poremećaju, i to posebno kod refrakternih bolesnika, u bolesnika s brzim izmjenama faza te u bolesnika s miješanom epizodom i graničnih bolesnika (13).

Gabapentin

Gabapentin je aminokiselina, strukturno slična GABA-i. Relativno je nov antiepileptik za liječenje parcijalnih konvulzija, sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje.

Mehanizam djelovanja: Mehanizam djelovanja nije do kraja poznat. Gabapentin povećava sintezu i koncentraciju GABA-e, pojačavajući time GABA-ergičku aktivnost u mozgu (14).

Farmakokinetika: Gabapentin se slabo resorbira iz kolona, a antacidi mogu značajno umanjiti njegovu apsorpciju. Gabapentin je visokosolubilna, ne veže se na bjelančevine plazme i lako prolazi krvo-moždanu barijeru. Poluvrijeme života mu je 5-10 sati. Nepromijenjen se izlučuje glomerularnom filtracijom.

Interakcije: Ne mijenja koncentraciju drugih antikonvulziva niti oni mijenjaju serumske koncentracije gabapentina. Ne inducira mikrosomske enzime jetre.

Doziranje: Početna je doza 300 mg/dan i titrira se prema kliničkom učinku. Terapijska je doza od 900 do 1800 mg/dan. Maksimalna je doza 3600 mg/dan. Koncentracija u plazmi viša od 2 µg/ml terapijski je učinkovita (tablica 1).

Nuspojave i toksičnost: Među nuspojavama najčešće se opisuju somnolencija, vrtoglavica, ataksija, nistagmus, tremor, iritabilnost, dizartrija, parestezije i anksioznost. Umor i porast tjelesne težine također su vrlo česti.

Kliničke indikacije: U psihijatriji se pokazao uspješnim u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja s brzim izmjenama i miješanih epizoda. Ima znatan anksiolitički i antiagitacijski učinak. Pokazao se povoljnim i u terapiji dječjih agresivnih stanja i dementnih agresivnih bolesnika. Ima sedirajući učinak, što je povoljno za regulaciju sna. U principu rijetko se rabi monoterapijski, već kao dodatno terapijsko sredstvo (15, 16, 17).

Topiramamat

Derivat je monosaharida D-fruktoze i premda je strukturno drugačiji od ostalih, također pripada u grupu antiepileptika.

Mehanizam djelovanja: Mehanizam djelovanja topiramata temelji se na blokadi natrijevih kanala te potenciranju GABA-ergičke aktivnosti putem GABA receptora. Čini se da ima učinak i na jedan podtip glutamatnih receptora.

Farmakokinetika: Topiramamat se apsorbira brzo i potpuno. Poluvrijeme života iznosi 21 sat i slabo se veže za bjelancevine plazme. Izlučuje se oko 70% nemetaboliziran uglavnom mokraćom.

Interakcije: Može smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva povećavajući klirens estradiola. Opasan je u kombinaciji s alkoholom, jer izaziva jaku sedaciju. Karbamazepin i valproat smanjuju koncentraciju topiramata, a topiramamat nema učinka na njihovu koncentraciju.

Doziranje: Doziranje počinje s 25 mg, a uobičajena terapijska doza je 100-200 mg/dan sve do 400 mg/dan (tablica 1).

Nuspojave i toksičnost: Među najčešće spominjanim nuspojavama pojavljuju se kognitivne smetnje, umor, konfuzija, somnolencija, vrtoglavica, tremor, parestezije,

gubitak tjelesne težine. Topiramamat inhibira neke izoenzime karboanhidraze, što može uzrokovati bubrežne kamence.

Kliničke indikacije: Pretpostavlja se da je uspješan u liječenju brzih izmjena faza i miješanih epizoda bipolarnog afektivnog poremećaja, ali pretežno kao dopunska terapija, a ne kao samostalni stabilizator raspoloženja. Nastoji se uvesti u liječenje onih bolesnika koji zbog indukcije manije ne podnose antidepresivnu terapiju. Savjetuje se istodobno davanje topiramata i antidepresiva (18).

Zaključak

Brojne studije i kliničko iskustvo dokazuju neospornu učinkovitost antiepileptika u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja. Do sada je najbolje proučena učinkovitost karbamazepina i valproata. Ova dva antiepileptika imaju akutno protumanično djelovanje i dugotrajni stabilizirajući učinak na raspoloženje. Antidepresivni učinak se samo pretpostavlja, osobito kod bolesnika koji imaju neadekvatan odgovor ili intoleranciju na liječenje litijem. Stoga s pravom možemo proglasiti karbamazepin i valproat drugim izborom u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja, nakon što se iz bilo kojeg razloga ne može primijeniti liječenje litijem. Nadalje, karbamazepin i valproat su učinkoviti kod bolesnika s brzim izmjenama faza bolesti i onih s obilježjima disforične manije. Neki kliničari rabe ih tada kao lijekove prvog izbora.

Također je neobično važno istaknuti da antiepileptici imaju sinergističko djelovanje pri liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja, koji ne reagira na monoterapijsko liječenje. Stoga će zajednička primjena biti vrlo učestala u kliničkoj praksi.

Druga generacija antiepileptika donijela je vrlo različite antiepileptike, različitih kemijskih struktura, farmakoloških osobitosti i profila nuspojava. Premda neki od njih možda imaju slične prediktore za određeni učinak, različiti bipolarni bolesnici mogu na jedan lijek reagirati, a na drugi ne. Stoga je kliničarima od osobite važnosti velika mogućnost kombiniranja lijekova u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja. Nadalje učinak koji je odgovoran za antiepileptička svojstva uopće ne mora biti odgovoran za stabilizirajuće djelovanje na raspoloženje. Stoga i u budućnosti očekujemo da svaki lijek s antiepileptičkim svojstvima treba biti ispitivan kao antimaničan, stabilizirajući ili antidepresivan agens.

Literatura

1. SCHOU M. Lithium treatment in manic depressive illness. A practical guide. Basel: Karger, 1980.
2. DUNNER DL, PATRIC V, FIEVE RR. Rapid cycling manic depressive patients. *Comp Psychiatry* 1977; 18:561-6.
3. BERNSTEIN JG. Lithium and other mood-stabilising drugs. In: Bernstein JG (ed) *Drug therapy in psychiatry*, 3rd edn. Missouri: Mosby-Year Book, 1995: 228-32.
4. DILSAVER SC, SWANN AC, SHOIB AM. The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *J Psychiatr Neurosci* 1993; 18:61-6.
5. TAKEZAKI H, HANAOKA M. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive psychosis and other manic, depressive states. *Clinical Psychiatry* 1971; 13: 173-82.
6. POST RM, WEISS SRB, CHUANG DM. Mechanisms of actions of anticonvulsants in affective disorders: comparison with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 23S-35S.
7. KECK PE, MCELROY SL. Antiepileptic drugs. In: Schatzberg AF, Nemeroff ChB (ed): *Textbook of psychopharmacology*, 2nd edn. Washington, DC London, 1998: 431-54.
8. KAPLAN HI, SADOCK BJ. Priručnik za uporabu lijekova u psihijatriji. Zagreb: Naklada Slap, 1998: 124-34.
9. MEDVED V, GRUBIŠIN J. Psihofarmaci u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja. *Pharmaca* 2001; 39:147-69.
10. LAMBERT PA, CAVEZ G, BORSELLI S, CARBEL S. Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-épileptique: le Dépamide. *Ann Med Psychol (Paris)* 1966; 1:707-10.
11. XINMIN X, RUSSELL MH. Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998; 38:119-30.
12. GOA KL, ROSS SR, CHRISP P. Lamotrigine a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46:152-76.
13. CALABRESE JR, BROWDEN CL, MCELROY SL, COOKSON J, KECK PE, RHODES L, BOLDEN-WATSON C, ZHOU J, ASCHER JA. Lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1019-23.
14. POST RM, FRYE MA, DENICOFF KD, LEVERICH GS, KIMBRELL TA. Beyond lithium in the treatment of bipolar illness. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:206-19.
15. RYBACK R, RYBACK L. Gabapentin for behavioral dyscontrol. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1319.
16. STANTON SP, KECK PE Jr, MCELROY SL. Treatment of acute mania with gabapentin (letter). *Am J Psychiatry* 1996; 154:287.
17. MCELROY SL, SOUTULLO CA, KECK PE Jr, KMETZ GF. A pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9:99-103.
18. MCELROY SL, SUPPES T, KECK PE, et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47:1025-33.