

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2017.05

Huzursuz Bacak Sendromu Tedavisinde Kanıta Dayalı Tıp Uygulamaları

Evidence-Based Medicine in the Treatment of Restless Leg Syndrome

Nesrin H. YILMAZ,¹ F. Nazlı Durmaz ÇELİK,² M. Cenk AKBOSTANCI³¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Huzursuz bacak sendromu (HBS) tedavisinde dopaminerjik ilaçların etkinliği kontrollü çalışmalarla ispatlanmıştır. Pramipeksol 0.25-0.75 mg/gün, ropinirol 0.25-4 mg/gün ve rotigotin transdermal patch 1-3 mg/gün dozlarında etkilidir. Pregabalin 50-300 mg/gün ve gabapentin enacarbil 300-2400 mg/gün HBS semptomlarını kontrol etmede dopaminerjik ilaçlar kadar kuvvetlidir ve pramipeksol ve ropinirol tedavisi ile sık görülen ogmentasyona neden olmamaktadır. Pregabalin, gabapentin enacarbil ve rotigotin ilk basamak tedavi olarak kabul edilirken, pramipeksol ve ropinirol ikinci sırada yer almaktadır. Oksikodon ve propoksifen opioidler içinde en etkili ilaçlar olup diğer ilaçlarla tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda bir seçenek olabilir. Klonazepam hakkında kanıt bulunmasa da deneyimli hekimlerin görüşleri olumludur.

Anahtar Sözcükler: Kontrollü çalışmalar; dopamin agonisti; gabapentin enacarbil; pregabalin; huzursuz bacak sendromu.

ABSTRACT

The efficacy of dopaminergic drugs is proven for the treatment of restless legs syndrome (RLS) with controlled clinical trials. Doses of 0.25-0.75 mg/day pramipexole, 0.25-4 mg/day ropinirole, and 1-3 mg/day rotigotine transdermal patch are effective. Pregabalin 50-300 mg/day and gabapentin enacarbil 300-2400 mg/day are as effective as the dopaminergic drugs for relieving the symptoms of RLS. Additionally, these do not cause augmentation, as it is common in the treatment with pramipexole and ropinirole. While pregabalin, gabapentin enacarbil and rotigotine are accepted to be the first-line treatment, pramipexole and ropinirole are in the second-line. Oxycodone and propoxyphene are the most effective drugs among opioids and can be an alternative for patients where treatment with the other drugs is insufficient. Although there is no evidence for clonazepam, experienced physicians have a positive opinion.

Key Words: Controlled trials; dopamin agonist; gabapentin enacarbil; pregabalin; restless legs syndrome.

Huzursuz bacak sendromu (HBS) özellikle akşamları ortaya çıkan, bacakları sürekli oynatmaya zorlayan, huzursuzluk verici hisse (uyuşma, karıncalanma, yanma, ağrı) neden olan bir hastalıktır. Bu hisler kişi oturduğu veya uzandığı zaman ortaya çıkar ve hasta sürekli hareket etme ihtiyacı hisseder. Toplumda oldukça sık görülmekle birlikte Türkiye’de yapılan çalışmalarda prevalansın %3-5 arasında olduğu gösterilmiştir.^[1,2] Hastalığın tanısı Uluslararası Huzursuz Bacak Çalışma Grubu’nun belirlediği kriterlere göre konulmaktadır.^[3]

Hastalığın patogenezi tam netlik kazanmamakla beraber dopaminerjik sistem ve demir metabolizması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca son dönem böbrek yetmezliği ve gebelik de risk faktörleridir. Aile öyküsü sıktır ve ikizlerde yapılan çalışmalarda %54-63 oranında genetik geçiş olduğu bildirilmiştir.^[4]

Huzursuz bacak sendromlu hastalarda birçok ilaç ve alternatif tıp tedavi yöntemleri denenmiştir. Daha çok orta ve şiddetli HBS’si olanlar tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Tedavi protokolü hastanın yaşı ve semptomlarına göre seçilmektedir. Geçmişte levodopa sık tercih edilirken ogmentasyona (şikayetlerin gündüz saatlerine ve kollara kayması ve şiddetlenmesi) neden olduğu için artık kullanılmamaktadır.^[5]

Bu derlemede dopamin agonistleri ve dopamin agonistlerinin yetersiz kaldığı veya verilemediği durumlarda kullanılan diğer ilaçlarla bugüne kadar yapılmış çift-kör plasebo kontrollü çalışmalar ele alınarak ilaçların HBS semptomları üzerindeki etkinlikleri tartışılmaktadır.

DOPAMİN AGONİSTLERİ

Non-ergot dopamin agonistler

Pramipeksol

Montplaisir ve ark.^[6] yaptıkları çalışmada 10 hastaya 0.375-0.75 mg/gün dozunda pramipeksol dört hafta süresince uygulanmış, uykuda ve uyanıklıkta periyodik bacak hareketleri sıklığında azalma olduğunu ve duyuşsal ve motor semptomların tamamen düzeldiğini gözlemlemişlerdir. Partinen ve

ark.nın^[7] 109 hasta üzerinde yaptığı üç haftalık çalışmada 0.125-0.75 mg/gün pramipeksol kullananlarda klinik global izlem ölçeğinde %90’a varan düzelme ve HBS skorlarında %50’den fazla azalma olduğu görülmüştür. Winkelman ve ark.^[8] 344 hastayı 12 hafta izleyerek 0.125-0.75 mg/gün pramipeksol vermişler, semptomların gün içinde ve gece en az %50 oranında azaldığını, yatmadan 2-3 saat önce alındığında plaseboya kıyasla uyku ve yaşam kalitesini artırdığını göstermişlerdir. Oldukça iyi tolere edilmekle beraber bulantı ve uyku hali en sık görülen yan etkilerdir.^[8] Oertel ve ark.nın^[9] 345 hastada 0.125-0.375 mg/gün pramipeksol ile yaptığı altı haftalık çalışmada şikayetlerde ve HBS şiddetinde %50’den fazla azalma olmuştur. Hastaların özellikle uykuya dalmadan önceki şikayetlerinde belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir. Ferini-Strambi ve ark.nın^[10] yatmadan 2-3 saat önce 0.125-0.75 mg/gün pramipeksol verilen 357 hasta ile yaptıkları 12 haftalık çalışmada ise ilacın uyku kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu ve bu etkinin birinci günde başladığı gösterilmiştir. Hastalığın şiddetini de plaseboya kıyasla anlamlı derecede azalttığı bildirilmekle birlikte hastaların %9’u yan etkilerden dolayı çalışmadan ayrılmıştır. Daha sonra Inoue ve ark.nın^[11] yaptıkları altı haftalık çalışmada ilacı 0.125-0.75 mg/gün dozunda kullanan 41 hastaya çalışmanın başında ve altıncı haftanın sonunda polisomnografi (PSG) yapılmıştır. Hastalığın şiddetinde, klinik global iyileşme ölçeklerinde, hasta global iyileşme ölçeklerinde ve Pittsburgh uyku kalitesi indeksinde altıncı haftanın sonunda anlamlı düzelme bildirilmiştir. Montagna ve ark.nın^[12] yaptıkları çalışmada 12 hafta süre ile 0.125-0.75 mg/gün pramipeksol verilen orta ve çok şiddetli 402 HBS hastasında ilacın özellikle depresif semptomlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Högl ve ark.nın^[13] düzenledikleri altı aylık çalışmada 321 hastaya 0.125-0.75 mg/gün pramipeksol verilmiş, ilacın klinik global izlem ve hasta global izlem skorlarında anlamlı düzelme sağladığı ancak ogmentasyon sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Bassetti ve ark.^[14] 39 hastaya dört hafta boyunca pramipeksol 0.125-0.75 mg/gün ve levodopa/benserazid 100/25-300/75 mg/gün vererek karşılaştırdıkları

çalışmalarında her iki ilacın da hafif ve orta şiddetli HBS tedavisinde benzer derecede etkili olduğunu bildirmişlerdir. Zhang ve ark.nın^[15] 204 hasta ile yaptıkları çalışmada 12 hafta süre ile 0.250 mg-0.75 mg/gün dozlarda pramipeksol verilen hastalarda ilaçla çok iyi ve iyi düzelen hasta sayısı plasebonun yaklaşık iki katı olarak bildirilmiştir.

Ropinirol

Adler ve ark.nın^[16] 2004'de 22 hasta ile yaptıkları dört haftalık plasebo kontrollü çalışmada semptomlarda %67 oranında azalma olduğu görülmüştür. Ropinirol dozu 0.50 mg/gün'den başlayarak 6 mg/gün'e titre edilmiştir. Genel olarak ilaca karşı tolerans iyi olmakla beraber bulantı ve sersemlik en sık bildirilen yan etkilerdir. Daha sonra Allen ve ark.nın^[17] dört hafta süre ile 15 merkezden 65 hasta ile yaptıkları polisomnografik çalışmada ropinirolün (0.25-4 mg/gün) uykuya dalmayı kolaylaştırdığı ve non-REM evre 2 uyku süresini uzattığı gösterilmiştir. Uyku yeterliliği ropinirolle anlamlı olarak düzelmiş olup uykudaki periyodik bacak hareketlerinin sıklığı da azalmıştır. Trenkwalder ve ark.nın^[18] 284 hasta ile düzenledikleri 12 haftalık çalışmada ise 0.25-4 mg/gün ropinirolün uyku kalitesi ve yeterliliğini artırdığı görülerek gündüz uykululuk halini azalttığı gösterilmiştir. Birinci haftadan etkinliğin başlaması dikkat çekicidir. Walters ve ark.nın^[19] 267 hasta ile planladıkları 12 haftalık çalışmada 0.25-4 mg/gün ropinirolün yatmadan 1-3 saat önce alındığında uyku ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bogan ve ark.^[20] 12 haftalık çalışmalarında 0.25-4 mg/gün ropinirolün HBS semptomlarını düzelttiğini, uykunun yeterliliğini ve yaşam kalitesini yükselttiğini göstermişlerdir. Çalışmada ayrıca anksiyete üzerinde de olumlu etkilerinin olduğu da bildirilmiştir. Montplaisir ve ark.nın^[21] yaptıkları ve 202 hastanın dahil edildiği 12 haftalık çalışmada ise 0.25-4 mg/gün ropinirolün yatmadan 1-3 saat önce alındığında uyku kalitesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak ropinirolle relaps riski plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha

düşüktür. Kushida ve ark.nın^[22] Amerika'da 47 merkezi içine alan 359 hastanın katıldığı 12 haftalık çalışmalarında 0.5-6 mg/gün ropinirol ikiye bölünmüş dozlarda verilmiştir. İlk doz semptomlardan bir saat önce, ikinci doz ilkinden 3-8 saat sonra uygulanmıştır. İlacın HBS semptomlarında erken ve sürekli düzelme sağladığı görülmüştür. Benes ve ark.nın^[23] Almanya'daki 62 merkezden yürütülen 12 haftalık çalışmalarında 231 hastada 0.25-4 mg/gün ropinirolün HBS şiddeti üzerine olduğu kadar hafif depresif semptomlar üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Giorgi ve ark.nın^[24] şiddetli HBS semptomları olan 269 hasta ile yaptıkları 26 haftalık çalışmada 0.25-4 mg/gün ropinirolün plasebodan anlamlı olarak daha üstün olduğu bildirilmiştir.

Rotigotin

Stiasny-Kolster ve ark.nın^[25] yaptıkları çalışmada 1.125 mg/gün-4.5 mg/gün transdermal rotigotin ile bir hafta takip edilen orta ve şiddetli HBS'si olan 63 hastanın HBS şiddetinde ve gün içi semptomlarında azalma olduğu görülmüştür. Trenkwalder ve ark.nın^[26] yaptıkları çalışmada 1-3 mg/gün rotigotin uygulanan 458 hasta altı ay süresince takip edilmiştir. İlacın her üç dozda da plaseboya kıyasla orta ve şiddetli olgularda HBS şiddetinde minimum %50 azalma ve gün içi semptomlarda iyileşme sağladığı görülmüştür. İlaça bağlı yan etki çok azdır ve hiçbir hastada ogmentasyon bildirilmemiştir. Oertel ve ark.nın^[27] yaptıkları 341 hastalık çalışmada 0.5-4 mg/24 saat rotigotin patch altı hafta kullanıldığında HBS şiddet skorlarında %50 ve daha fazla azalma tespit edilmiştir. İlacın 3 mg dozu en etkili bulunurken 3 mg'ı geçince etkisi artmamış, 0.5 mg dozun ise etkisiz olduğu görülmüştür. İki sene sonra Oertel ve ark.nın^[28] yaptıkları ikinci çalışmada ise dört hafta süresince verilen 1-3 mg/gün rotigotin orta ve şiddetli HBS'si olan 46 hastaya uygulanmıştır. Polisomnografi yapılan hastaların saatteki periyodik bacak hareketleri sayısının %39 ve periyodik bacak hareketlerine bağlı uyanma sayısının %73 oranında azaldığını gözlemlemişlerdir. Hening ve ark.nın^[29] 505 hastaya 0.5-3 mg/24 saat rotigotin patch uyguladıkları altı aylık çalışmada HBS şiddetinde

%50'den fazla azalma olduğu tespit edilmiştir. Uyku yeterliliği ve kalitesinde artış varken, gün içi dinlenmekle artan şikayetler de azalmıştır. Deri reaksiyonları, bulantı ve kusma en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir. Inoue ve ark.nın^[30] 284 hasta ile yaptıkları çalışmada 2-3 mg/24 saat rotigotin patch 13 hafta süre ile uygulanmış, HBS şiddetinde ve uykusuzluk şikayetlerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Sumanolol

Garcia-Borreguero ve ark.^[31] 270 hasta ile yaptıkları çalışmada 0.5-4 mg/gün sumanirolün PSG'de periyodik bacak hareketleri sıklığında azalmaya neden olduğunu göstermekle beraber HBS semptomlarına etkili olmadığını tespit etmişlerdir.

Ergot dopamin agonistler

Kabergolin

Stiasny-Kolster ve ark.nın^[32] beş hafta süren çalışmasında 85 hastaya uygulanan 0.5-2 mg/gün kabergolinin HBS'nin sensörimotor semptomları ve uyku bozuklukları üzerine etkili olduğu görülürken en etkili dozun 2 mg/gün olduğu tespit edilmiştir. Oertel ve ark.^[33] beş hafta süresince orta ve şiddetli HBS'si olan 43 hastaya verdikleri 2 mg/gün kabergolinin PSG'de periyodik bacak hareketlerinde, uyanma indeksinde ve uyku etkinliğinde anlamlı olarak düzelmeye neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Total uyku süresinde de artış olduğu tespit edilmiştir. Trenkwalder ve ark.nın^[34] 30 haftalık çalışmasında izlemde olan 361 hastada 2 mg/gün kabergolinle 200 mg/gün levodopanın etkinliği karşılaştırılmış, iki ilaç da HBS tedavisinde etkili olmakla beraber levodopa tolerabilitesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir. Sonuçta 30 haftanın sonunda kabergolinin daha etkili olduğu ve daha az ogmentasyona neden olduğu belirtilmiştir.

Pergolid

Staedt ve ark.nın^[35] 11 hasta ile yaptıkları 16 günlük çalışmada 0.125 mg/gün pergolid ile 250 mg/gün levodopa/karbidopanın etkinliği karşılaştırılmış, pergolidin levodopaya kıyasla toplam uyku süresini anlamlı olarak uzattığı gözlenmiştir. Earley ve ark.^[36] 0.05-0.65 mg/gün pergolid verdikleri 16 hastayı 18 gün takip

ederek PSG yaptıklarında ilacın uyku etkinliği üzerinde olumlu etkileri olduğunu görmüş ve periyodik bacak hareketleri sıklığında azalma tespit etmişlerdir. Pieta ve ark.^[37] 0.05-0.65 mg/gün pergolid verdikleri sekiz böbrek yetmezliği olan üremik hastayı 10 gün takip etmişler; yataktaki birinci saatte bacak hareketleri objektif olarak daha az görülmekle beraber uykuda bölünmenin düzelmediğini gözlemlemişlerdir. Wetter ve ark.^[38] yatmadan iki saat önce 0.05-0.75 mg/gün pergolid verilen 30 hastayı izlediklerinde dördüncü haftanın sonunda subjektif uyku kalitesi, yaşam kalitesi ve HBS şiddetinin plaseboya kıyasla anlamlı olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Trenkwalder ve ark.^[39] altı hafta süresince 0.25-0.75 mg/gün pergolid vererek 100 hastayı takip etmiş ve pergolidin HBS şiddetini azalttığını ve uyku kalitesini artırdığını bildirilmişlerdir (Tablo 1).

ANTI-EPILEPTİKLER

Gabapentin ve gabapentin enakarbil

Thorp ve ark.nın^[40] düzenledikleri çalışmada diyalize giren 16 HBS hastasına, haftada üç gün diyaliz sonrası 300 mg/gün gabapentin verilmiş ve altı hafta boyunca izlenmiştir. Klinik etkinliği değerlendirebilmek için tanı koyduran dört HBS özelliğinin 0-2 puan arası puanlandığı bir skala kullanılmıştır. Çalışmayı tamamlayan 13 hastanın 11'i gabapentini etkin bulmuştur. Garcia-Borreguero ve ark.^[41] 24 hastayı (22'si idyopatik HBS, ikisi demir eksikliğine sekonder HBS) altı haftalık iki dönemde izlemişlerdir. Hastalar HBS değerlendirme skalası, klinik global etki ölçeği, görsel analog skalası ve Pittsburgh uyku kalitesi indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Ortalama 1200 mg/gün gabapentin kullandıkları dönemde tüm klinik değerlendirme skalaları plaseboya

Tablo 1. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla huzursuz bacak sendromunun tedavisinde etkinliği kanıtlanmış dopamin agonistleri

Ergot dopamin agonistleri	Non-ergot dopamin agonistleri
Kabergolin	Ropinirol
Pergolid	Pramipeksol
	Rotigotin

kıyasla anlamlı derecede düzelmiştir. Motor ve duyuusal semptomlar anlamlı derecede azalmış ve uyku kalitesi de artmıştır. Gabapentinden en çok fayda görenler ağrı şikayetinin ön planda olduğu hastalardır.

Walters ve ark.nın^[42] iki haftalık çalışmasında 95 hasta plasebo, 600 mg/gün gabapentin enakarbil ve 1200 mg/gün gabapentin enakarbil alanlar şeklinde randomize edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda 1200 mg/gün gabapentinin plaseboya kıyasla HBS'nin motor ve duyuusal semptomlarını azalttığı, 600 mg/gün gabapentinin ise plaseboya kıyasla üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Kushida ve ark.^[43] yaptıkları 12 haftalık çok merkezli çalışmada 222 hastayı 1200 mg/gün gabapentin (n=114) ve plasebo (n=108) olarak randomize etmişler, 192 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Tedavi alan grupta plaseboya kıyasla HBS semptomlarında iyileşme, uykudan uyanma sıklığında azalma, non-REM evre 1 uyku süresinde kısalma ve non-REM evre 3-4 uyku süresinde uzama tespit etmişlerdir.

Bogan ve ark.^[44] 24 haftalık tek kör tedaviyi takiben ve 12 haftalık çift kör iki dönem olarak planlandıkları çalışmalarında; ilk 24 hafta hastalara 1200 mg/gün gabapentin enakarbil tedavisi vermişlerdir. Tedaviden fayda gören hastalar plasebo ve gabapentin tek doz alacak şekilde randomize edilmiştir. Toplam 327 hastanın 194'ü çift kör döneme geçebilmiş (94 hasta gabapentin enakarbil grubu, 98 hasta plasebo grubu) ve 168 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Gabapentin alan hastalarda anlamlı derecede daha az relaps gelişmiştir. Çalışmanın sonucunda 1200 mg/gün gabapentin enakarbil plaseboya kıyasla etkin bulunmuş ve dokuz ay süre ile gabapentin tedavisinin tolere edilebildiği belirtilmiştir. Lee ve ark.nın^[45] yaptıkları çok merkezli, 12 haftalık çalışmada 325 hasta 600 mg/gün gabapentin enakarbil, 1200 mg/gün gabapentin enakarbil ve plasebo alanlar olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. On ikinci haftanın sonunda ilk güne oranla hem 600 mg/gün hem 1200 mg/gün alan grupta plaseboya kıyasla HBS semptomlarında azalma ve uyku kalitesinde artış saptanmıştır.

Winkelman ve ark.nın^[46] yaptıkları çalışmada hastalar dörder hafta süre ile 1200 mg/gün gabapentin enakarbil ve plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmayı tamamlayan 114 hastanın gabapentin aldıkları dönemde gece uykudan uyanma sürelerinin anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Inoue ve ark.^[47] Japonya'da yaptıkları 12 haftalık çalışmada 469 hastayı plasebo, 600 mg/gün, 900 mg/gün ve 1200 mg/gün gabapentin enakarbil alacak şekilde randomize etmişler ve her üç dozun da plaseboya kıyasla HBS semptomlarında anlamlı derecede iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Çalışmada uygun dozun 600 mg/gün gabapentin enakarbil olduğu düşünülmüştür. Lal ve ark.nın^[48] yayınladıkları gabapentin enakarbin farmakokinetik, etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çalışmalarında HBS tanısı olan 217 hasta günde bir kez 600 mg, 1200 mg, 1800 mg ve 2400 mg gabapentin enakarbil alanlar ve plasebo grubu olacak şekilde randomize edilmiş ve gruplar 12 hafta izleme alınmıştır. Hastalara klinik global iyileşme ölçütü uygulanmış ve 600 mg'dan 2400 mg'a kadar tüm gruplarda plaseboya oranla HBS semptomlarında anlamlı iyileşme bildirilmiştir.

Pregabalin

Allen ve ark.nın^[49] yaptıkları çalışmada 137 hasta altı gruba bölünmüş ve 50, 100, 150, 300, 450 mg/gün pregabalin ve plasebo verilecek şekilde randomize edilmiştir. İlk haftadan itibaren tüm dozlarda pregabalinin plaseboya kıyasla anlamlı derecede klinik etkinliğinin olduğu ve etkinin artarak altı hafta boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Bu etkinlik yüksek doz tedavide daha belirgindir. Altı haftanın sonunda 150 mg/gün ve üzerinde pregabalin alanlarda HBS semptomlarında anlamlı düzelme olduğu, klinik global iyileşme puanlarına bakıldığında ise 300 ve 450 mg/gün alan grupta plasebo ve daha düşük doz pregabalin alan gruba kıyasla daha iyi olduğu gösterilmiştir. Total uyku süresinin 150, 300, 450 mg/gün dozlarında, doza bağımlı şekilde arttığı bildirilmiştir. Garcia-Borreguero ve ark.nın^[50] 58 hasta ile yaptıkları çalışmada pregabalin alan grupta HBS'nin duyuusal ve motor semptomlarında plaseboya

kıyasla anlamlı derecede iyileşme saptanmıştır. Tedavi etkinliği 139 mg/gün'den başlarken tedavi sonunda etkin dozun 322.5 mg/gün olduğu bildirilmiştir. On iki hafta izlenen hastalara PSG uygulandığında pregabalın alan hastalarda non-REM evre 3 ve 4 süresi uzamış olup evre 1 ve 2 uyku döneminden sonra uyanıklığın plasebo grubuna kıyasla azaldığı gözlenmiştir. Allen ve ark.nın^[51] 759 hasta ile yaptıkları 52 haftalık karşılaştırmalı çalışmanın sonucunda pregabalın 300 mg/gün dozunda plasebodan daha üstün olduğu, ek olarak pramipeksol 0.5 mg/gün ile karşılaştırıldığında daha az ogmentasyona neden olduğu bildirilmiştir. Garcia-Borreguero ve ark.nın^[52] 85 hasta ile yaptıkları çalışmada dört hafta süresince pregabalın 300 mg/gün, pramipeksol 0.5 mg/gün ve plasebo verdikleri hastalarda pregabalının pramipeksol ve plaseboya kıyasla subjektif HBS semptomlarında anlamlı azalma sağladığı tespit edilmiştir. Ek olarak PSG verileri değerlendirildiğinde, pregabalının derin uykuda geçen süreyi artırdığı ve arousal sayısını pramipeksol ve plaseboya kıyasla anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

Karbamazepin

Lundvall ve ark.nın^[53] yaptıkları sekiz hafta süren çalışmada altı hastaya 200-600 mg/gün karbamazepin verilmiş ancak huzursuz bacak sendromu semptomlarına etkili olmadığı görülmüştür. Daha sonra Telstad ve ark.nın^[54] düzenledikleri çalışmada ise beş hafta süre ile 100-300 mg/gün karbamazepin uygulanan 174 hastada ilacın etkinliğinin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir.

Valproik asit

Eisensehr ve ark.nın^[55] yaptıkları çalışmada 20 RLS hastasına 600 mg/gün yavaş salınımlı valproik asit ve 200/50 mg/gün yavaş salınımlı levodopa/benserazid verilmiş, uygulamadan üç hafta sonra PSG yapılmış ve valproik asit ve levodopanin etkinlikleri arasında farklılık bulunmamıştır. Ancak levodopanin uyanma sıklığını anlamlı derecede azaltırken valproik asidin HBS semptomlarının şiddeti ve süresi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür.

OPIOİDLER

Oksikodon ve propoksifen

Walters ve ark.^[56] ortalama 15.9 mg oksikodon kullanan 11 hasta ile yaptıkları çalışmada, dört haftalık takipte HBS'nin motor ve duyuşal semptomlarında ve gün içi uykululuk halinde plaseboya kıyasla anlamlı düzelme olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca aynı hastaların PSG sonuçlarına göre uykuda periyodik bacak hareketleri ve gece uykudan uyanma sıklığında anlamlı derecede azalma ve uyku kalitesinde artış olduğunu belirtmişlerdir. Oertel ve ark. nın^[57] yaptıkları çift-kör plasebo kontrollü 12 haftalık çalışmada daha önce dopaminerjik tedavi almış olan 304 şiddetli HBS hastasına bu tedaviye bir hafta ara verdikten sonra 5 mg/gün oksikodon/2.5 mg/gün nalokson günde iki kez başlanmıştır. Bir hafta aralarla maksimum 40 mg/gün oksikodon/20 mg/gün nalokson çıkılarak yapılan takiplerinde HBS semptom şiddeti ve gündüz yorgunluğunu azaltmada anlamlı olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Kaplan ve ark.nın^[58] levodopa/karbidopa (25/100 ve 50/100 mg/gün) ve propoksifen (100 ve 200 mg/gün) kullanan altı hasta ile yaptıkları çalışmada propoksifen kullanan grupta plaseboya kıyasla periyodik bacak hareketlerinde hafif, gece uyanma miktarında anlamlı oranda düzelme saptamışlardır. Opioid türevlerinden metadon ve tramadolle yapılan açık uçlu çalışmalarda her iki ilacın da HBS semptomları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir.^[59,60]

Sonuç olarak, opioidler uzun süreli kullanımda oldukça etkilidir ve ogmentasyon gelişme riski düşüktür. Ancak hastalarda solunum depresyonuna neden olabileceği, özellikle obstrüktif uyku apnesi sendromu varsa kliniğini kötüleştirilebileceği ve bağımlılık gelişme riskinin varlığı akılda tutulmalıdır.^[61]

BENZODİAZEPİNLER

Klonazepam

Boghen ve ark.nın^[62] yaptıkları çalışmada sekiz hafta boyunca (4 haftalık, 2 dönemde) plasebo ve 0.5 mg/gün klonazepam verilen altı hasta takip edilmiş, klonazepam tedavisi

aldıkları dönemde plaseboya kıyasla anlamlı klinik etki saptanmamış ancak klonazepam alan hastalar gün içi uykululuktan yakınmışlardır. Montagna ve ark.^[63] altı hasta ile yaptıkları üç haftalık plasebo kontrollü çalışmada klonazepamın etkisini titreşim tedavisi ile karşılaştırmışlardır. Hastalar uyku kalitesi, duysal semptomlar ve gece bacak sızramalarını subjektif olarak değerlendirmişlerdir. Klonazepam 1 mg/gün aldıkları dönemde titreşim tedavisine göre (120 Hz/15 dakika) uyku ve duysal şikayetlerde anlamlı derecede düzelme görülmüş ancak bacak sızramalarında anlamlı fark saptanmamıştır. Saletu ve ark.^[64] 1 mg/gün klonazepamın akut etkisini plasebo ile karşılaştırarak PSG yapmışlar ve 10 hastalık grupta ilacın objektif uyku etkinliğini ve subjektif uyku kalitesini artırdığını göstermişlerdir.

DEMİR PREPARATLARI

Düşük ferritin düzeylerine sekonder HBS gelişen hastalarda demir tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Davis ve ark.^[65] yaptıkları çalışmada 28 hastayı plasebo ve 325 mg/gün günde iki kez oral ferröz sülfat tedavisi alacak şekilde randomize etmiş, 12 hafta takip ettikleri iki grup arasında HBS semptomlarında iyileşme açısından ve uyku kalitesi parametreleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Wang ve ark.^[66] 12 hafta boyunca benzer değerlerde düşük ferritin düzeyi (tedavi grubu 40.6±15.3 ng/mL, plasebo grubu 36.7±20.8 ng/mL), olan toplam 18 HBS hastasını karşılaştırdıklarında oral ferröz sülfat alan grubun tedaviye yanıtının plaseboya kıyasla daha üstün olduğunu, ancak yaşam kalitelerindeki artış açısından aralarında anlamlı fark saptanmadığını bildirmişlerdir.

İntravenöz demir sükroz ile ilgili yapılmış iki kontrollü çalışma bulunmaktadır. Earley ve ark.^[67] yaptıkları çalışmada 11 hastaya 1000 mg/gün i.v. demir sükroz verirken eş zamanlı olarak sekiz hastaya plasebo vermişler, ancak iki grup arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı fark saptanmadığından araştırma yarıda kesilmiştir. Grote ve ark.^[68] serum ferritini <45 µg olan 60 hasta ile yaptıkları 12 ay süreli çok merkezli çalışmada 29 hastaya i.v. demir

sükroz, 31 hastaya plasebo tedavisi uygulamışlar, çalışmanın sonucunda yedi haftalık kısa dönemde ve 12 aylık uzun dönem takipte i.v. demir sükroz alan grupta HBS semptomlarında anlamlı düzelme saptarken 11. haftada plaseboya kıyasla üstünlük gözlemlenmiştir.

Allen ve ark.^[69] yaptıkları çok merkezli çalışmada 28 gün süresince 46 hastanın 24'üne beş gün arayla günde iki kez i.v. 500 mg/gün ferrik karboksimaltoz verilirken 22 hastaya plasebo tedavisi uygulanmıştır. Ferrik karboksimaltoz alan grupta semptomlarda %45 azalma olurken %29 oranında tam remisyona sağlanmış ve bu yanıt 24 hafta boyunca devam etmiştir.

Sloand ve ark.^[70] son dönem böbrek yetmezliği olan 25 hasta ile yaptıkları çalışmada 1000 mg/gün i.v. demir dekstran verilen hastaları dört hafta takip etmiş, yüksek doz demir dekstran tedavisinin etkili olduğunu, ancak bu etkinin uzun sürmediğini bildirmişlerdir.

DİĞER TEDAVİLER

Bupropion

Bayard ve ark.^[71] çalışmalarında 29 hastaya 150 mg/gün bupropion, 31 hastaya ise plasebo tedavisi vererek altı hafta takip etmiş, üçüncü haftanın sonunda anlamlı iyilik saptanırken bu yanıt altıncı haftada kaybolmuştur. Hastaların HBS semptomlarında artış olmamıştır. Özellikle antidepressan tedavi ihtiyacı olan HBS hastalarında kullanılabileceği yazarlar tarafından önerilmektedir.

Klonidin

Alfa-adrenerjik ilaçlardır. Wagner ve ark.^[72] 10 hasta ile yürüttükleri çalışmada klonidin alanlarda duysal ve motor semptomlarda anlamlı düzelme saptanmıştır. Ancak yan etkileri (ağız kuruluğu, baş ağrısı, uyku hali) nedeni ile tedaviye devam zorluğu gözlenmiştir.

Kızıl ötesi ışın tedavisi

Mitchell ve ark.^[73] yayınladıkları çalışmada 34 hasta tedavi ve kontrol grubuna randomize edilerek dört hafta boyunca 12 kez 30 dakikalık kızıl ötesi ışın tedavisi verilmiştir. Kontrol grubunda dördüncü haftada anlamlı düzelme saptanmıştır.

Tablo 2. Huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlarla yapılan çalışma sayısı, çalışmalardaki hasta sayısı, yan etkiler ve çalışmaların sonuçları

İlaç	Randomize kontrollü çalışma sayısı	Hasta sayısı	Dikat edilmesi gerekenler	Sonuç ve öneriler
Pramipeksol	10	2172	-	Etkili/güvenilir
Ropinirol	9	2080	-	Etkili/güvenilir
Rotigotin	6	1697	-	Etkili/güvenilir
Sumanırol	1	270	-	Etkisiz
Kabergolin	3	489	Valvüler fibrozis, ogmentasyon (hafif)	Etkili/diğer tedaviler etkisiz ise
Pergolid	4	165	Valvüler fibrozis, retroperitoneal fibrozis	Etkili/diğer tedaviler etkisiz ise, dikkatle
Gabapentin enakarbil	9	1676	-	Etkili/güvenilir
Pregabalın	4	1039	-	Etkili/güvenilir
Karbamazepin	2	180	Hepatotoksisite, aplastik anemi, sersemlik hissi	Etkili olabilir/yan etkiler kullanımı sınırlayabilir
Valproik asit	1	20	Hepatotoksisite, trombositopeni, tremor, kilo alma, saç dökülmesi	Etkili olabilir/ diğer tedaviler etkisiz ise verilebilir veya ek tedavi
Oksikodon	1	11	Solunum depresyonu, bağımlılık	Etkili olabilir/dikkatle seçilmiş olgularda
Oksikodon/Nalokson	1	304	Bağımlılık	Etkili/diğer tedaviler etkisiz ise, dikkatle seçilmiş olgularda
Propoksifen	1	6	Solunum depresyonu, bağımlılık	Etkili olabilir/dikkatle seçilmiş olgularda
Klonazepam	3	22	Gün içi uyku hali, bağımlılık, özellikle yaşlılarda dengesizlik	Akut alevlenmede etkili/ek tedavi
Klonidin	1	10	Ağız kuruluğu, baş ağrısı, uyku hali	Etkili olabilir/yan etkiler nedeniyle kullanım sınırlı
Kızıl ötesi ışın	1	34	-	Etkili olabilir, yetersiz kanıt/güvenilir
Egzersiz	1	23	-	Etkili olabilir, yetersiz kanıt /güvenilir
Vitamin	1	60	-	Etkili olabilir, yetersiz kanıt/güvenilir
Valerian	1	37	-	Etkili olabilir, yetersiz kanıt/güvenilir

Egzersiz

Aukerman ve ark.,^[74] 41 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaları 12 hafta boyunca izlemiş ve çalışmayı 23 hasta ile tamamlamışlardır. Haftada üç kez egzersiz yapan grupta iki kişi gabapentin alırken, kontrol grubundaki iki kişi pramipeksol alıyordu. Çalışmada kontrol grubuna kıyasla

egzersiz grubunda HBS semptomlarında anlamlı düzelme sağlanmıştı.

C ve E vitamini

Sagheb ve ark.nın^[75] yaptıkları çalışmada 60 hemodiyaliz hastası dört gruba randomize edilmiş, ilk grup 200 mg/gün C vitamini + 400 mg/gün E vitamini alırken, ikinci grup

200 mg/gün C vitamini + plasebo, üçüncü grup 400 mg/gün E vitamini + plasebo, dördüncü grup ise plasebo + plasebo tedavisi olarak sekiz hafta izlenmiştir. Çift plasebo alan gruba kıyasla diğer üç grupta da HBS semptomlarında anlamlı düzelme saptanmıştır. Klinik yararlanım açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Valerian

Cuellar ve Ratcliffe'in^[76] yaptıkları çalışmada 37 hasta, 800 mg/gün valerian ve plasebo grubu olarak randomize edilmiş ve sekiz hafta boyunca izlenmiştir. Her iki grupta da HBS semptomları ve uyku parametrelerinde düzelme saptanmıştır. Valerian alan grupta plaseboya kıyasla Epworth uyku skalası 10 puanın üzerinde olan hastalarda gündüz uykululuğu ve HBS semptomlarında azalma bildirilmiştir (Tablo 2).

KAYNAKLAR

1. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562-9.
2. Yilmaz NH, Akbostanci MC, Oto A, Aykac O. Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: an analysis of diagnostic criteria and awareness. *Acta Neurol Belg* 2013;113:247-51.
3. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
4. Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ. Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnea and restless legs: a twin study. *Twin Res* 2004;7:589-95.
5. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267-302.
6. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938-43.
7. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study--the PRELUDE study. *Sleep Med* 2006;7:407-17.
8. Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006;67:1034-9.
9. Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallström Y, Albo J, Leissner L, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord* 2007;22:213-9.
10. Ferini-Strambi L, Aarskog D, Partinen M, Chaudhuri KR, Sohr M, Verri D, et al. Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Med* 2008;9:874-81.
11. Inoue Y, Hirata K, Kuroda K, Fujita M, Shimizu T, Emura N, et al. Efficacy and safety of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: A polysomnographic randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2010;11:11-6.
12. Montagna P, Hornyak M, Ulfberg J, Hong SB, Koester J, Crespi G, et al. Randomized trial of pramipexole for patients with restless legs syndrome (RLS) and RLS-related impairment of mood. *Sleep Med* 2011;12:34-40.
13. Högl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C, Ferini-Strambi L, Hening W, Poewe W, et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011;12:351-60.
14. Bassetti CL, Bornatico F, Fuhr P, Schwander J, Kallweit U, Mathis J, et al. Pramipexole versus dual release levodopa in restless legs syndrome: a double blind, randomised, cross-over trial. *Swiss Med Wkly* 2011;141:13274.
15. Zhang J, Liu B, Zheng Y, Chu T, Yang Z. Pramipexole for Chinese people with primary restless legs syndrome: a 12-week multicenter, randomized, double-blind study. *Sleep Med* 2015;16:181-5.
16. Adler CH, Hauser RA, Sethi K, Caviness JN, Marlor L, Anderson WM, et al. Ropinirole for restless legs syndrome: a placebo-controlled crossover trial. *Neurology* 2004;62:1405-7.
17. Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:907-14.
18. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, et al.

- Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:92-7.
19. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004;19:1414-23.
 20. Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81:17-27.
 21. Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2006;21:1627-35.
 22. Kushida CA, Geyer J, Tolson JM, Asgharian A. Patient-and physician-rated measures demonstrate the effectiveness of ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:281-6.
 23. Benes H, Mattern W, Peglau I, Dreykluft T, Bergmann L, Hansen C, et al. Ropinirole improves depressive symptoms and restless legs syndrome severity in RLS patients: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *J Neurol* 2011;258:1046-54.
 24. Giorgi L, Asgharian A, Hunter B. Ropinirole in patients with restless legs syndrome and baseline IRLS total scores ≥ 24 : efficacy and tolerability in a 26-week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study followed by a 40-week open-label extension. *Clin Ther* 2013;35:1321-36.
 25. Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Schollmayer E, Möller JC, Oertel WH. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2004;19:1432-8.
 26. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W, Oertel WH, Garcia-Borreguero D, de Weerd AW, et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:595-604.
 27. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Geisler P, Högl B, Saletu B, et al. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med* 2008;9:228-39.
 28. Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Högl B, Poewe W, Montagna P, et al. Rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med* 2010;11:848-56.
 29. Hening WA, Allen RP, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Becker P, et al. Rotigotine improves restless legs syndrome: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord* 2010;25:1675-83.
 30. Inoue Y, Shimizu T, Hirata K, Uchimura N, Ishigooka J, Oka Y, et al. Efficacy and safety of rotigotine in Japanese patients with restless legs syndrome: a phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Sleep Med* 2013;14:1085-91.
 31. Garcia-Borreguero D, Winkelman J, Adams A, Ellis A, Morris M, Lamb J, et al. Efficacy and tolerability of sumanirole in restless legs syndrome: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Sleep Med* 2007;8:119-27.
 32. Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I, Hornyak M, Holinka B, Wessel K, et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2004;63:2272-9.
 33. Oertel WH, Benes H, Bodenschatz R, Peglau I, Warmuth R, Happe S, et al. Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology* 2006;67:1040-6.
 34. Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J, et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multicenter, randomized, active controlled trial. *Mov Disord* 2007;22:696-703.
 35. Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, Hajak G, Rütger E, Stoppe G. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-dopa. *J Neural Transm* 1997;104:461-8.
 36. Earley CJ, Yaffee JB, Allen RP. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide in restless legs syndrome. *Neurology* 1998;51:1599-602.
 37. Pieta J, Millar T, Zacharias J, Fine A, Kryger M. Effect of pergolide on restless legs and leg movements in sleep in uremic patients. *Sleep* 1998;21:617-22.

38. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, et al. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:944-50.
39. Trenkwalder C, Hundemer HP, Lledo A, Swieca J, Polo O, Wetter TC, et al. Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study. *Neurology* 2004;62:1391-7.
40. Thorp ML, Morris CD, Bagby SP. A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:104-8.
41. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave 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.
42. Walters AS, Ondo WG, Kushida CA, Becker PM, Ellenbogen AL, Canafax DM, et al. Gabapentin enacarbil in restless legs syndrome: a phase 2b, 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:311-20.
43. Kushida CA, Becker PM, Ellenbogen AL, Canafax DM, Barrett RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. *Neurology* 2009;72:439-46.
44. Bogan RK, Bornemann MA, Kushida CA, Tr an PV, Barrett RW. Long-term maintenance treatment of restless legs syndrome with gabapentin enacarbil: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc* 2010;85:512-21.
45. Lee DO, Ziman RB, Perkins AT, Poceta JS, Walters AS, Barrett RW. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2011;7:282-92.
46. Winkelmann JW, Bogan RK, Schmidt MH, Hudson JD, DeRossett SE, Hill-Zabala CE. Randomized polysomnography study of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2011;26:2065-72.
47. Inoue Y, Uchimura N, Kuroda K, Hirata K, Hattori N. Long-term efficacy and safety of gabapentin enacarbil in Japanese restless legs syndrome patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:251-7.
48. Lal R, Ellenbogen A, Chen D, Zomorodi K, Atluri H, Luo W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study to assess the pharmacokinetics, efficacy, and safety of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:165-73.
49. Allen R, Chen C, Soaita A, Wohlberg C, Knapp L, Peterson BT, et al. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010;11:512-9.
50. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM, Albares J, Pascual M, Palacios JC, et al. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010;74:1897-904.
51. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:621-31.
52. Garcia-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, Becker PM, Lankford A, Chen C, et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep* 2014;37:635-43.
53. Lundvall O, Abom PE, Holm R. Carbamazepine in restless legs. A controlled pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:323-4.
54. Telstad W, S orensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:444-6.
55. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol* 2004;251:579-83.
56. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327-32.
57. Oertel WH, Hallstr om Y, Saletu-Zyhlarz GM, Hopp M, Bosse B, Trenkwalder C. Sleep and Quality of Life Under Prolonged Release Oxycodone/Naloxone for Severe Restless Legs Syndrome: An Analysis of Secondary Efficacy Variables of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Extension. *CNS Drugs* 2016;30:749-60.
58. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993;16:717-23.
59. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord* 2005;20:345-8.

60. Lauerma H, Markkula J. Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:241-4.
61. Walters AS, Winkelmann J, Trenkwalder C, Fry JM, Kataria V, Wagner M, et al. Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Mov Disord* 2001;16:1105-9.
62. Boghen D, Lamothe L, Elie R, Godbout R, Montplaisir J. The treatment of the restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci* 1986;13:245-7.
63. Montagna P, Sassoli de Bianchi L, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984;69:428-30.
64. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiami A, et al. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:153-61.
65. Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2000;43:70-5.
66. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, Mysliwiec A. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2009;10:973-5.
67. Earley CJ, Horska A, Mohamed MA, Barker PB, Beard JL, Allen RP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009;10:206-11.
68. Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009;24:1445-52.
69. Allen RP, Adler CH, Du W, Butcher A, Bregman DB, Earley CJ. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: a multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med* 2011;12:906-13.
70. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 2004;43:663-70.
71. Bayard M, Bailey B, Acharya D, Ambreen F, Duggal S, Kaur T, et al. Bupropion and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2011;24:422-8.
72. Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep* 1996;19:52-8.
73. Mitchell UH, Myrer JW, Johnson AW, Hilton SC. Restless legs syndrome and near-infrared light: An alternative treatment option. *Physiother Theory Pract* 2011;27:345-51.
74. Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2006;19:487-93.
75. Sagheb MM, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Akbari H, Sohrabi Nazari S, Heydari ST, et al. Efficacy of vitamins C, E, and their combination for treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Med* 2012;13:542-5.
76. Cuellar NG, Ratcliffe SJ. Does valerian improve sleepiness and symptom severity in people with restless legs syndrome? *Altern Ther Health Med* 2009;15:22-8.