

Sigarayı Bırakma Tedavisinde Antidepresanların Kullanımı: Bu Tedavide Bupropion'un Yeri

Dr. E. Cüneyt Evren¹

ÖZET:

SIGARAYI BIRAKMA TEDAVİSİNDE ANTİDEPRESANLARIN KULLANIMI: BU TEDAVİDE BUPROPİON'UN YERİ

Sigara kullanımı, önlenabilir erken ölüm ve sakatlık nedenlerinin başında yer almaktadır. Sigarayla bırakma girişiminde bulunanların en azından %70'i, uygulanan nikotin yerine koyma tedavisi (NYKT) ve davranışçı tedaviye rağmen, sigarayla bırakmada başarılı olamamaktadır. Sigara içenler arasında, depresyon prevalansının yüksek olması ve depresyonu olan sigara bağımlılarının, depresyonu olmayanlara göre, sigarayla bırakma tedavisinde antidepresanların araştırılmasına yol açmıştır. Bu gözden geçirmenin amacı, sigara bağımlılığı tedavisinde antidepresanların kullanıldığı araştırma literatürünü incelemektir. Sigara bırakma tedavisinde etkin olduğu gözlenen bupropion, yoksunluk semptomlarını ve sigarayla bırakma sonrası ortaya çıkan kilo alımını tedavi süresince azaltmakta ve iyi tolere edilmektedir. Bu özellikleriyle bupropion sigara bırakma tedavisinde faydalı bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır.

Anahtar sözcükler: sigarayla bırakma, antidepresanlar, nikotin dışı tedavi, bupropion

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:198-211

ABSTRACT:

USE OF ANTIDEPRESSANTS IN SMOKING CESSATION TREATMENT: BUPROPION

Smoking remains to be the major preventable cause of early mortality and morbidity. At least 70% of the smokers who quit smoking don't succeed despite the use of the best nicotine replacement treatment (NRT) with behavior treatment. Findings that there is an increased prevalence of depression among smokers and that smokers with depression, have greater difficulty quitting than those without depression led to the investigation of antidepressants as aids for smoking cessation. The aim of this review is to explore the research literature for treating nicotine dependence with antidepressants. Bupropion, which seems to be effective in smoking cessation treatment, reduces withdrawal symptoms and weight gain, which occurs after quitting smoking, and throughout out the treatment. With these properties, bupropion comes in view as a useful treatment intervention in smoking cessation.

Key words: smoking cessation, antidepressants, non-nicotine treatment, bupropion

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:198-211

GİRİŞ

Kalp-damar hastalıkları, akciğer kanseri, diğer kanserler ve solunum yolu hastalıklarına yol açan sigara kullanımı, önlenabilir ölüm ve sakatlık nedenlerinin başında yer almaktadır (1). Sigarayla bırakmak sağlık açısından önemli faydalar sağlasa da, yardım almadan sigarayla bırakanların sadece %5 kadarının 1 yıl sonra sigarayla kullanmıyor olması beklenebilir (2). Tütünün binlerce içeriği olmakla beraber, karbon monoksit, nikotin ve katran temel bileşenleridir (3). Emildikten sonra hızla beyni etkileyen nikotin (4,5), tütünde bulunan ve sigara kullanımında bağımlılığa neden olan primer ajandır (6,7). Nikotinin aşırı uyanılabilirlikte azalma, kilo kaybı (8), dikkat ve psikomotor fonksiyonlar üzerine olumlu etkisini de i-

çeren (9), bazı ödüllendirici etkileri vardır. Bu etkilerin, nikotinin mezolimbik sistemdeki dopaminerjik yolları uyarmasıyla oluştuğu öne sürülmüştür (10). Ödüllendirme etkileri sigara için olumlu pekiştirme sağlarken, sigarayla kestikten birkaç saat sonra başlayan ve dört haftaya kadar süren yoksunluk semptomları olumsuz pekiştirmeye neden olmaktadır (5,11).

1960'ların başından beri sigara bırakmada kullanılan geleneksel tedavi, nikotin yerine koyma tedavisi (NYKT) idi. İlk kullanılan nikotin sakızları olmuş daha sonra bunu nikotin bantları takip etmiş, daha yakın zamanlarda ise inhaler ve nazal sprey bu kategorideki tedavilere eklenmiştir (12). NYKT'leri plasebo ile karşılaştırıldıklarında etkili oldukları bulunmuştur (11,13). Gösterilen etkinliğine rağmen

¹Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. AMATEM Servisi

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. E. Cüneyt Evren, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. AMATEM Servisi, İSTANBUL
Telefon : +90 (212) 543 65 65
E-mail : cuneytevren@yahoo.com

Kabul tarihi: 15.08.2001

NYKT'ni kullananlar arasında sigarayı bırakma oranı relatif olarak düşüktü (12). Kontrollü klinik çalışmalarda tedavinin sonunda sigarayı bırakma oranları %30 civarında seyrederken, bu oran 6 ayla 1 yıl sonra %20 civarına düşmektedir (13, 14). En azından hastaların %70'i, NYKT ile birlikte davranışçı tedavi uygulanmasına rağmen, sigarayı bırakmakta başarılı olamamakta ve çoğu hasta bağımlılık geliştirme korkusu gibi bazı nedenlerle, nikotin içeren tedaviyi kullanmak istememektedir (1,15). Sigara kullanan bazı kişiler nikotin yerine koyma tedavisini kestikten sonra nikotin yoksunluk semptomları yaşamaktadırlar (15). Ayrıca bir NYKT ile sigarayı bırakmakta başarısız olan birinin, diğer bir NYKT'nin kullanımı ile başarı şansı düşüktür (1,15). NYKT'nin sınırlı başarısına ek olarak, nikotin bağımlılığının nörobiyolojik yapısı hakkındaki bilginin artması ve nikotin bağımlılığı ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkinin fark edilmesi, araştırmacıları nikotin olmayan ajanlar kullanmaya yöneltmiştir (12).

Sigara ve depresyon ilişkisi

Antidepresanların sigarayı bırakmadaki etkilerini araştıran ilk çalışma, Sellers ve arkadaşları tarafından yapılan ve bazı seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) alkol alımı üzerine etkisini araştıran çalışmadır. Her ne kadar bu çalışmada SSRI'lerinin sigara bırakmada belirgin etkisi gözlenmediyse de, bu çalışma SSRI'lerinin alkol alımı üzerine etkisini araştıran bir çalışmaydı ve bu çalışmada sigarayı bıraktırmaya yönelik çaba harcanmamıştı (16). Daha sonra Glassmann ve arkadaşları, sigarayı bırakmada klonidin'in etkinliğini araştırdıkları çalışmalarda, sigara kullanımı, sigarayı bırakma ve depresyon arasındaki ilişki ile ilgili bazı gözlemlerde bulunmuşlardır. Klonidin ile ilgili yapılan ilk çalışmada psikiyatrik rahatsızlığı bulunan olgular çalışma dışı bırakılmış ve depresyon öyküsü olan olguların çalışma başlangıcından en az 6 ay önce remisyona girmiş olması şartı koşulmuştur. Bu çalışmaya katılanların geçmişinde major depresyon öyküsünün bulunma oranının, genel popülasyondan bir kaç kat daha yüksek bir oran olan %60 olduğu saptanmıştır (17). Depresyon öyküsü varlığının, sigara bırakma tedavisini etkileyip etkilemediğini belirlemek için, bu çalışmanın verileri daha ileri bir değerlendirmeye alınmıştır. Daha sonra başka çalışmaların desteklediği bu analizlerin sonuçları ise, sigarayı bırakma girişiminde bulunan ve depresyon öyküsü olanların, bu tür bir öyküsü olmayanlara

göre, sigarayı bırakma çabalarında başarılı olma ihtimallerinin daha düşük olduğunu göstermiştir (18,19).

Klonidin ile ilgili çalışmalardaki olgulardan sadece plasebo alanların değerlendirmeye alınması sonucu, sigarayı bırakanlar tarafından ilk hafta içinde bildirilen semptomlar arasında depresif duygu durumunun varlığının, 4 haftalık çalışma sürecinde tekrar sigara kullanmaya başlamanın en güçlü belirleyicisi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, depresyon öyküsü olan (%75) sigara kullanıcılarının, sigarayı bıraktıkları dönemde, depresyon öyküsü olmayanlara (%30) göre depresif duygudurum bildirme oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (20).

Sigara içenlerde yaşam boyu depresif bozukluk öyküsü, içmeyenlere kıyasla iki katından daha fazla bulunmuştur. Major depresif bozukluk öyküsü olan sigara kullanıcılarında sigarayı bırakma oranları daha düşüktür (21). Ayrıca bu olgularda sigarayı bıraktıktan sonra duygu durum bozukluğu daha çok görülmekte ve bu durum relapsın da önemli belirleyicilerinden biri olmaktadır (22). Depresif duygudurum ile nikotin bağımlılığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada sigara içenlerin %48'i CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale)'ye göre depresif sınırlar içinde bulunmuştur. Ayrıca bu olgularda nikotin bağımlılığı şiddetinin de, depresif olmayan içicilere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (23).

Sigara içenler arasında depresyon prevalansının yüksek olması ve depresyonu olan sigara bağımlılarının depresyonu olmayanlara göre sigarayı bırakmakta daha fazla zorluk yaşadıklarının bulunması, sigarayı bırakma tedavisinde antidepresanların araştırılmasına yol açmıştır (17,18,24,25).

Sigara bırakma tedavisinde araştırılmış antidepresanlar

Doksepin

Trisiklik grubu antidepresanlardan olan doksepin, nikotin yoksunluk semptomlarının kontrolü için değerlendirilmiştir (26,27). Edwards ve arkadaşları, sigara bırakma tedavisinde bir antidepresan ilacı iki küçük kontrollü çalışma ile değerlendiren ilk araştırmacı gruptur (27,28). Bu çalışmada 19 erişkin sigara kullanıcısı, yatmadan önce çift kör olarak 150mg doksepin hidroklorid (n=9) ya da plasebo (n=10) almıştır. 3 hafta sonra olgulardan sigarayı bırakmaları

ve 4 hafta daha ilaçları almaya devam etmeleri istenmiştir. Doksepin kullanan 9 olgunun tümü sigarayı bıraktıktan 1 hafta sonra, 7 olgu ise 9 hafta sonra halen sigara kullanmadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmada tedavi başlangıcı sırasında depresyon bulunması ya da olgularda depresif öykünün varlığı araştırılmamıştır (28). Bu çalışmada yan etkiler nedeniyle tedaviyi yarım bırakma oranı yüksekti. Tedavinin sonunda doksepin'in sigarayı bırakma tedavisinde fayda sağladığı bildirilmiştir. Daha sonra bu çalışmada saptanan bulgular yeni çalışmalar ile desteklenmiştir.

Nortriptilin

Nortriptilinin sigara bırakma tedavisinde kullanımı ile ilgili Hall ve arkadaşlarının yaptıkları ilk randomize ve kontrollü çalışmada, major depresyonu olan veya olmayan sigara kullanıcılarında, nortriptilinin ve bilişsel-davranışçı terapinin etkinliği değerlendirilmiştir. Günde 10 ya da daha fazla sigara içen 199 kişi, 12 hafta süreyle, 50mg/gün başlanarak daha sonra 100mg/gün'e arttırılan nortriptilin veya plasebo almışlardır. Danışmanlığa 4. haftada başlanmış ve katılımcılar bırakma gününü 5. haftada belirlemişlerdir. Bir yılın sonunda kotinin ve karbon monoksit seviyeleri ile doğrulanan kendi bildirimli sigara kullanmama oranları, nortriptilin alanlar için %31, plasebo alanlar için %21 olarak bulunmuştur. Nortriptilinin sigara bırakma oranları üzerindeki olumlu etkisi, major depresyonun varlığından bağımsızdı. Araştırmacılar, sigarayı bıraktıktan sonraki ilk hafta süresince depresif semptomların ve uyuşukluğun, nortriptilin alanlarda plasebo alanlara göre daha fazla azaldığını bulmuşlardır (29).

Prochazka ve arkadaşları, nortriptilin ile ilgili yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü ikinci çalışmada, günde 10 ya da daha fazla sigara içen ve halen major depresyon saptanmayan 214 olguda (108 nortriptilin ve 106 plasebo) nortriptilinin etkinliğini araştırmışlardır. Nortriptilin hidroklorid, bırakma gününden 10 gün evvel yatmadan önce 25mg/gün uygulanmaya başlanmış ve 75mg/gün ya da tolere edilen maksimum doza çıkılmıştır. Davranışçı teknik ile yardım, 2 grup seansını ve 12 bireysel takip vizitini içermektedir. Kendi bildirimli sigara kullanmama oranları karbon monoksit'in 9ppm ya da daha az, 6 ayda idrar kotinin seviyesinin 50 ng/mLden az olmasıyla doğrulanmıştır. Nortriptilin'in davranışçı yöntemlerle birlikte test edildiği bu

çalışmada 6 ay için sigara bırakma oranları nortriptilin alanlarda %14 (15/108) plasebo alanlarda %3'dü (3/106) (30).

İlk çalışmada, sigarayı bırakmayı takiben ortaya çıkan yoksunluk bulgularında, nortriptilin kullanımıyla birlikte duygudurumun kontrolü dışında düzelme saptanmamıştır (29). İkinci çalışmada ise, bırakma günü sonrası 8. günde kaygı/gerginlik, öfke/aşırı uyarılmışlık, konsantre olmada zorluk, huzursuzluk ve sabırsızlık gibi yoksunluk semptomlarında belirgin azalma olduğu bulunmuştur (30).

Çalışma sırasında rastlanan yan etkiler, ağız kuruması, sersemlik hissi, el titremesi, bulanık görme, antikolinerjik etkiden dolayı sedasyon, aşırı dozdan ciddi veya ölümcül toksisite ve kalp ritim bozukluğudur (29). İkinci çalışmada da nortriptilin, ağız kuruması (%64) ve dysgeusia yı (%20) içeren sık yan etkilere neden olmuştur (30).

Nortriptilin'in monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleriyle birlikte ve akut myokard enfarktüsü sonrası kullanımı kontrendikedir. Şizofrenik hastalarda ve aşırı anksiyetede, bu rahatsızlıkları kötüleştirebileceğinden kullanımı önerilmez. Kardiyovasküler hastalıklar, epilepsi, glokom ve idrar retansiyonunda dikkat edilmelidir (15).

Moklobemid

MAO inhibitörlerinin sigara bırakma tedavisinde yardımcı olabileceğini, yaşayan sigara içicilerinin beyinlerindeki MAO-B seviyelerinin, sigara içmeyen ya da daha önceden sigara içip bırakanlara göre %40 daha düşük olduğunu gözleyen Fowler ve arkadaşları bildirmiştir (31). Daha sonra diğer bir çalışmada, depresyon geçmişi olan sigara bağımlılarında; olmayanlara göre düşük MAO etkinliği bulunduğu bildirilmiştir (32). Bu bulgular depresyonun değil, sigara içmenin kendisinin azalmış MAO etkinliğiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (33).

Berlin ve arkadaşları, MAO inhibitörlerinin sigara bırakma tedavisindeki etkisini değerlendirmek için, klinik olarak minimal ek desteğin sağlandığı, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup çalışmalarında, 88 sigara kullanıcısına moklobemid (ilk 2 ay 400mg/gün, 3. ay 200mg/gün) (n=44) veya plasebo (n=44) vermişlerdir. Bu çalışmaya katılan olguların 50'sinde (%57) major depresyon öyküsü bulunmaktaydı. Araştırmacılar tedavinin sonunda ve 6 ay sonra kendi bildirimli ve plazma kotinin seviyesi ile doğrulanan (< 20 ng/ml) sigara kullanmama oranla-

rının moklobemid alanlarda (%48), plasebo alanlara (%27) göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Yapılan analizler sigara kullanmama oranlarındaki moklobemid ve plasebo arasındaki farkın 6 ay için anlamlı, 1 yıl için anlamlılığa yakın olduğunu göstermiştir. Ancak sigara kullanmama biyolojik olarak serum kotinin konsantrasyonları ile doğrulandığında, hem 6 ay hem de 1 yıl sonundaki tedavi durumları arasındaki anlamlı fark ortadan kalkmıştı. Bu çalışmada uykusuzluğun, moklobemid kullananlarda (n=16) plasebo kullananlara göre (n=3) daha fazla olduğu bulunmuştur (34).

Fluoksetin

Niaura ve arkadaşları, depresif olmayan 989 sigara kullanıcısını kapsayan çok merkezli klinik çalışmalarında, bilişsel-davranışçı yöntemli 9 seansa ek olarak 10 hafta süreyle 30 ve 60mg fluoksetin dozlarını uygulamışlardır. Bu çalışmada tedavi sonunda ve takipte fluoksetin etkinlik göstermemiştir. Yüksek doz fluoksetin'le tedaviyi yarım bırakma oranı %48 olarak bulunmuştur. Aktif tedavi grubunda sigarayı bırakanlar, 6 ayın sonunda plasebo grubuna göre daha az relaps göstermişlerdir (35). Bu bulgu araştırmacılara, sigarayı bırakma sonrası disforiden korunan grubun bir kısmında bulunan klinik altı depresyonun tedavisine bağlı olabileceğini düşündürmüştür (15). Anorektik etkisi olan fluoksetinin sigarayı bıraktıktan sonra ortaya çıkan kilo almayı engellemeye yönelik kullanım rolü olabileceği bildirilmiştir (15). Bunu araştırmaya yönelik yapılan çalışmalardan birinde, Mizes ve arkadaşları depresif olmayan ve 8 haftalık tedavi süresince sigara kullanmayan 208 olgudan fluoksetin kullananların, kontrol grubundaki olgulara göre daha az kilo aldığını saptamışlardır. Bu çalışmada yüksek doz (60mg) fluoksetin kullanan grubun, düşük doz (30mg) fluoksetin veya plasebo kullanan gruplara göre daha az kilo aldığı bulunmuştur (36). Diğer bir çalışmada sigarayı 10 haftalık çalışma boyunca bırakan ve fluoksetin kullanan 10 olguda kilo alımı (0.6kg kayıp) plasebo alan 11 olguya (3.3kg alım) göre daha azdı (37). Borrelli ve arkadaşlarının yaptıkları, 10 haftalık, randomize, çift kör çalışmada ise fluoksetin (30 mg, 60 mg) ve plasebo karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ilaç alımı fazında plasebo alan olgular doğrusal olarak kilo alarak (2.61kg) her iki fluoksetin grubunu (30mg-1.33kg, 60mg-1.25kg) geçmiştir. Başlangıçta 60mg fluoksetin ile kilo alımının engellenmesi 30mg'a göre daha fazla olduğu

bulunmuştur. 6 ay ilaçsız dönem sonrası doza bağlı rebound kilo alımı ortaya çıkmış ve bu rebound kilo alımı 60mg fluoksetin kullananlarda 30mg fluoksetin veya plasebo kullananlara göre daha fazla olmuştur. Çalışmanın hem ilaç kullanılan hem de ilaç kullanılmayan fazları değerlendirmeye alındığında 60mg fluoksetin (6.5kg) için kilo alımı plasebo (4.7kg) ile kıyaslanabilir düzeyde iken, 30mg (3.6kg) fluoksetine göre fazlaydı (38). Çalışmalar fluoksetin'in sigarayı bırakma sonrası ortaya çıkan kilo alımını engellediğini göstermektedir. Böylece dikkatini kilo alımına yoğunlaştıran sigara içicisinin kilo alımını engellemeye değil, sigarayı bırakmaya odaklanması sağlanabilir (37, 38).

Fluoksetin kullanımıyla birlikte ortaya çıkan yan etkiler; uykusuzluk, kaygı, sersemlik hissi, titreme, bulantı, diare ve iştah kaybıdır. Nadiren mani, akatizi ve ekstrapramidal yan etkiler bildirilmiştir. Fluoksetinle birlikte MAO inhibitörlerinin kullanımı kontrendikedir. Epileptik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (15).

Bupropion

Hızlı salımlı (immediate release) bupropion'la yapılan ilk çalışmalar bazı ülkelerde antidepresan olarak kullanılan bupropion'un (amfebutemon) sigarayı bırakma tedavisinde umut verici olduğunu gösterince (39,40) daha sonraki çalışmalar bupropion'un sürekli salımlı (sustained release-SR) formülasyonunun etkinliğini araştırmıştır.

Bupropion SR, halen sigara bırakma tedavisi için Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1997'de onaylanmış tek nikotin dışı farmakolojik tedavi ajanıdır (12,41). Ayrıca Avrupa Birliği'nde de, sigara bırakma tedavisi için kayıtlıdır (41).

Piyasaya ilk önce antidepresan olarak giren bupropion'un sigara bırakma tedavisinde denenmesinin nedeni, etki mekanizmasının norepinefrin ve dopamin geri alım inhibitörü şeklinde olduğunun bildirilmesi ve depresyonla ilgili çalışmalarda yan etki profilinin elverişli olmasıdır (42,43). Dopamin'in ödüllendirme yolağı üzerinde ve noradrenalin'in yoksunluk belirtileri üzerinde olmak üzere, bu iki nörotransmitterin nikotin bağımlılığında etkileri olduğu hipotez edilmiştir (12,15). Bupropion'un nikotin reseptörleriyle de etkileşime girdiği bulunmuştur (12). Bupropion'un farede nikotinin antinosiseptiv etkisini dozla bağlantılı şekilde bloke ettiği bildirilmiştir (44). Bu bulgular, bupropion'un insan nikotin reseptörle-

rinde akut fonksiyonel blokaj oluşturduğunu kanıtlayan Fryer ve Lucas tarafından desteklenmiştir (45).

Farmakodinamik

Bupropion'un sigaray ı bırakma tedavisinde hangi mekanizma ile etki ettiği, antidepresan etkinliğinin mekanizmasında olduğu gibi net olarak bilinmemektedir (1). Fare beyin dokusunda, noradrenalin geri alımına göre daha fazla dopamin geri alım inhibisyonu oluşturmuşsa da, in vivo modellerde bupropion, dopamine göre daha güçlü noradrenalin geri alım inhibitörüdür (46). Bupropionun metabolitleri olan hidroksibupropion ve triohidrobupropion, in vitro ve depresyon hayvan modellerinde farmakolojik olarak aktiftirler ve bupropion'un tedavi edici etkisine katkıları olduğu düşünölmektedir (47).

Farmakokinetik

Sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anlamlı farmakokinetik farklılıkların bulunmaması, sigara kullanımının bupropion'un kendisinin veya metabolitlerinin metabolizmasını etkilemediğini göstermektedir (48). Bupropion SR'ın insanlarda hızlı salınım formölasyonu ile biyoeşdeğer olduğu belirlenmiştir (1).

Bupropion SR maksimum plazma konsantrasyonu 140g/L civarına, oral 150mg alımından yaklaşık 3 saat sonra ulaşmıştır (48). Plazma konsantrasyonu 239mg/L ve altında bupropion dozunun %85'i plazma proteinlerine bağlanmıştır (49).

Bupropion sağlıklı gönöllerde 3 aktif metabolite metabolize edilmiştir (hidroksibupropion, triohidrobupropion ve eritrohidrobupropion). Bupropion ve metabolitleri major idrar metaboliti olan meta-klorohipürik asit'i oluşturmak için daha ileri biyotransformasyon ve konjüasyon sürecine girerler (1). Böylece sadece az miktar bupropion (200mg oral dozun %0.6 veya daha azı) idrarla değişmemiş olarak atılır (49). Bupropionun farmakokinetiği ilacın aşırı ilk geçiş metabolizması ile uyumludur (48,49).

İnsan karaciğer mikroenzimlerinde yapılan in vitro çalışmalar, bupropionun aktif metaboliti olan hidroksibupropiona dönüşümünün sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri 2B6, 1A2, 2A6, 2C9, 2E1 ve 3A4 tarafından katalize edildiğini ve CYP2B6'nin ilişkili major izoenzim olduğunu göstermiştir. Diğer aktif metabolit triohidrobupropion ise CYP izoenzimleri tarafından katalize edilmez. Bu süreçte karbonil redüktaz'ın

yer alıyor olabileceği bildirilmiştir (1).

Sigara kullanan ve kullanmayanlara 150mg tek doz bupropion SR verilmesinden sonra, plazma konsantrasyon zamanı eğrisinin altında kalan alan (A-UC), Cmax ve Cmax'a ulaşmak için geçen zaman (tmax) değerleri, hidroksibupropion için bupropiona göre belirgin olarak daha büyüktür (48). Ayrıca metabolitler triohidrobupropion ve eritrohidrobupropionun birlikte bupropiona göre daha yüksek AUC değerleri ve daha uzun tmax ve plazma eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) vardı.

Tek doz oral bupropion SR'ın ortalama yaklaşık klirensi 135L/h ve ortalama 18 ila 19 saat yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) vardı (48). Sağlıklı gönöllerde oral doz bupropionun alımından 72 saat sonra yaklaşık %84 civarındaki miktarı idrarda, %9 civarındaki miktarı ise gaitada saptanmıştır (50). Klinik olarak anlamlı olarak değerlendirilmeyen, erkeklerde (17 saat) kadınlara göre (20 saat) daha kısa $t_{1/2}$ süresi bulunması dışında cinsiyetler arasında farmokokinetik farklılık saptanmamıştır (48).

Sağlıklı bireyler ile alkolik karaciğer hastalığı olanlar arasında bupropionun ve metabolitlerinin farmokokinetiğinde bulunan anlamlı tek fark, tek doz 200mg hızlı salınlı bupropion alımı sonrası hidroksibupropion yarılanma ömründe ($t_{1/2}$) artma (21.1 vs 32.2) olmuştur (48). Böbrek hastalığı olanlarda bupropionun farmakokinetiği hakkında veri yoktur (1).

İlaç etkileşimi

Bupropion ve diğer ilaçların birlikte kullanımının etkileri ile ilgili çok az veri vardır. Bununla beraber bupropion ve CYP2B6 izoenzimini etkileyen ilaçlar arasında potansiyel etkileşim söz konusudur. Buna ek olarak bazı antidepresanları (trisiklik ve SSRI), B-blokerleri, antiaritmik ve antipsikotikleri metabolize eden CYP2D6 izoenziminin aktivitesini bupropion inhibe eder. Bu tür ilaçların ve bupropionun birlikte kullanımında dikkatli olunması ve bu ilaçların birlikte kullanımında doz aralığının en alt seviyesinde verilmesi gerekmektedir (1).

İki uçlu mizaç bozukluğu olan hastalardan elde edilen verilere göre, karbamazepin bupropion metabolizmasını indölemektedir (51,52). 64 yaşında bir kadının tedavisine 225mg bupropion eklendiğinde desipraminin ve imipraminin plazma seviyesi; imipramin 150 veya 200mg/gün kullanılıyorken 4 kat artmıştır (53).

Sağlıklı gönöllerde tek doz 100mg bupropion

ve alkol (3 doz 64ml) arasında ya da 300mg bupropion SR ve 800mg simetidin arasında klinik olarak anlamlı farmokokinetik etkileşim bulgusu saptanmamıştır (54).

Sigara bırakma tedavisinde klinik etkinlik çalışmaları

Bupropion ile ilgili yapılan plasebo kontrollü ilk dört çalışmanın hepsinde de, bupropion kısa ve uzun süreli sigarayı bırakmayı ve nikotin yoksunluk semptomlarının kontrolünü devamlı olarak sağlamıştır. Ferry ve arkadaşları eskiden asker olan popülasyonu kapsayan başlangıç çalışmalarında, bupropion'u 4 ay süreyle 14 saate kadar grup danışmanlığıyla birlikte kombine etmişlerdir (40,55). Çok merkezli yapılan diğer iki çalışmanın ilkinde çeşitli bupropion dozlarının etkinliği değerlendirilirken, ikincisinde ise bupropion ve nikotin bantlarının etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar, vizitler arasındaki 5-10 dakikalık kısa süreli danışmanlığı içermişlerdir (56,57).

Bu dört çalışmada tedavinin süresi 7 ila 12 hafta arasında değişmekteydi. Olguların kendi bildirimleriyle değerlendirilen sigara kullanmamayı doğrulamak için, 24 saat içinde sigara içip içilmediğini saptayabilecek karbon monoksit konsantrasyonu ve kottinin kullanılmıştı (40,55-57).

Başlangıç bupropion çalışmaları, devamlı ve uzun süreli sigarayı bırakmanın antidepresanların kullanımıyla sağlandığını gösteren ilk çalışmalardı. İlk çalışmada çift kör olarak 42 erkek hastaya, ya 300mg/gün bupropion ya da plasebo verilmiştir. Tedavi grubu (12 hafta için 300mg) tedavinin sonunda %55, 1 yılın sonunda %50 bırakma oranı gösterirken, 12 haftalık ilaç kullanımı fazı bitmeden önce plasebo olgularının hepsi sigara kullanmaya başlamışlardır (40). Depresyonu olan sigara kullanıcılarının bu çalışmada aşırı temsil edilmesine bağlı olarak yanlış sonuç elde edilme ihtimalinin kontrolü için, Ferry ve Burchette, depresyon öyküsü olan sigara kullanıcılarının çalışma dışı bırakıldığı genişletilmiş ikinci çalışmayı oluşturmuşlardır (55). Bu çalışmada depresyonu olmayan 190 sigara kullanıcısı 4 hafta süreyle haftalık grup danışmanlığına katılmış ve 300mg/gün bupropion ya da plasebo kullanmıştır. İkinci çalışmada bırakma oranları tedavi grubu için tedavi sonunda %43, 1 yılın sonunda %27 iken, plasebo grubu için sırasıyla %26 ve %18 olarak bulunmuş ve 1 yıl devamlı sigara kullanmama için ihtimal oranı (odds ratio) 2.35 olarak saptanmıştır (55).

Hurt ve arkadaşlarının yaptıkları, bupropion SR'ın 3 dozunun (100mg, 150mg ve 300mg/gün) değerlendirildiği ve 3 merkezde yürütülen diğer bir çalışma, 615 sigara kullanıcısını kapsamış ve 7 hafta tedavi fazı ve sonrasında 1 yıl süreyle olguları takip etme dönemlerinden oluşmuştur (56). İlk olarak geniş ve çok merkezli yapılan bu çalışmada, 7 hafta 300mg bupropion'un en yüksek kısa süreli sigarayı bırakma oranını gösterdiği (300mg bupropion:%36, plasebo:%17) dozla ilişkili etki saptanmıştır. Bir yılda, 150mg (%22.9) ve 300mg (%23.1) kullanan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak her iki grupta da oranlar plasebodan (%12.4) anlamlı derecede yüksektir. Bupropionun etkisi, depresif semptomlardan, geçmiş major depresyon veya alkolizm öyküsünden bağımsızdı (58). 615 hastanın 95'inde major depresyon, 41'inde alkol bağımlılığı ve 19'unda hem major depresyon hem de alkol bağımlılığı öyküsü vardı. Bu çalışmaya katılan ve major depresyon ve/veya alkolizm öyküsü olan hastalar, ayrıca Hayford ve arkadaşlarının çalışması kapsamına alınmıştır. Bu çalışmada major depresyon öyküsü olan olgular için bupropion'un yüksek dozlarının daha etkili olduğu bulunmuştur. Sigaranın bırakıldığı dönemin başında Beck Depresyon Envanteri'nde depresif semptomlarda artma, relapsın belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir (58).

Bupropion ve nikotin bantını karşılaştıran ve 893 olgunun katıldığı çok merkezli randomize çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarında Jorenby ve arkadaşları, 9 hafta boyunca 4 grup değerlendirmişlerdir: plasebo (n=160), bupropion SR 300mg/günde (150mg /günde iki kez) (n=244), nikotin bandı 21/mg (n=244), ve bupropion ve nikotin bantı kombinasyonu (n=245) (57). 9 haftalık tedavinin sonunda nokta prevalansı plasebo için %32.5, bant için %41.4, bupropion için %57.8 ve kombinasyon için %66.1 (p=0.06) olarak bulunmuştur. 1 yılda bırakma oranları ve olasılık oranları bupropion ve nikotin bandı kombinasyonunda (%35.5, OR:3.0) ve bupropion grubunda (%30.3, OR:2.3) sadece bant (%16.4, OR:1.1) ve plasebo (%15.6) gruplarına göre yüksekti (57).

Hurt ve arkadaşları ile Jorenby ve arkadaşlarının çalışmalarına alınan olgular günde 15 (ortalama 25) ya da daha fazla sigara içiyorlardı ve sigarayı bırakmak için istekliyidiler. Daha önce yaklaşık 3 ya da 4 kez bırakma girişimleri olmuştu. Major depresyon ve yeme bozukluğunu da kapsayan psikiyatrik tanı alma ve epileptik bozukluğun varlığı (56,57) ya da ailede

epileptik bozukluk öyküsü (56) bu çalışmalar için dışlama kriteriydi.

Her iki çok merkezli çalışmada, bupropionun sigarayı bırakan hastalarda kilo alımını engellediği saptanmıştır (56,57). Tedavinin sonunda ortalama kilo alımı dozla ters orantılı şekilde; plasebo grubunda 2.9, 100mg ve 150mg gruplarında 2.3kg ve 300mg grubunda 1.5kg artış olmuştur (56). Tedavi bırakıldığında ise aktif ve plasebo grupları arasındaki fark korunmamıştır (12,56).

Klinik çalışmalarda bupropionla en fazla düzelen nikotin yoksunluk belirtileri: aşırı uyarılmışlık, frustrasyon, öfke, kaygı, konsantrasyonda güçlük çekme, huzursuzluk ve depresif duygudurumdur.

Dale ve arkadaşları, Hurt ve arkadaşlarının çalışmalarındaki (56) tedavide başarı belirleyicilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada, 52 hafta sigarayı bırakmanın belirleyicileri: bupropion dozu, yüksek yaş, gün içinde içilen sigara sayısının azlığı, düşük FTQ (Fagerstrom Tolerance Questionnaire) skoru, daha önce sigaranın bırakıldığı en uzun süre, ev içinde başka sigara içen olmaması, daha önce bırakma girişimlerinin sayısının fazlalığı ve çalışmanın yapıldığı bölgedir. Bupropion SR'ın bu çalışmada değerlendirilen tüm özelliklerden bağımsız olarak sigarayı bırakma tedavisinde etkili bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır. Gün içinde içilen sigara miktarının azlığı, daha önceki sigara bırakma girişimlerinde kısa (örn, <24 saat) ya da uzun (örn, >4 hafta) süreli sigarayı bırakma ve erkek cinsiyeti, bupropionun dozundan bağımsız olarak iyi seyir göstergesidir (59).

Jamerson ve arkadaşları, daha önce Jorenby ve arkadaşlarının çalışmalarında (57) bupropion SR, nikotin bandı ve her ikisinin kombinasyonu şeklindeki tedavilerde başarısız olmuş hastalarda bupropion'un etkisini değerlendirmişlerdir. Jorenby ve arkadaşlarının çalışmalarında ilk 3 hafta içinde tedavide başarısız olan 467 hastanın bupropion SR veya bupropion SR'a ek olarak nikotin bandının kullanılmasının, 4 ila 9 haftalar arasında (%19 bupropion SR veya kombinasyon, %7 nikotin bandı, %7 plasebo), 6. ayda (%11 bupropion SR, %13 kombinasyon, %2 nikotin bandı, %3 plasebo) ve 12. ayda (%10 bupropion SR, %7 kombinasyon, %2 nikotin bandı, %1 plasebo) sigara bırakma oranlarını anlamlı derecede yükselttiği bulunmuştur. Başlangıçta tedavide başarısız olan hastaların bupropion SR tek başına veya nikotin bandıyla kombine tedavisine devam edildiğinde, tek başına nikotin bandı veya plaseboya göre anlamlı derecede daha yüksek kısa ve uzun süreli sigara bırakma

oranları ile sonuçlanmıştır (60).

Sigarayı bırakanların sigarayı tekrar kullanmaya başlamasını engellemede (relapsından koruma) bupropionun etkinliğini araştıran ve 12 ay süren, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmanın ön sonuçları bildirilmiştir. Hays ve arkadaşlarının bu açık çalışmaları, bupropionla 7. haftada sigara kullanmadığı doğrulanırsa, hastalar randomize olarak 45 haftalık bupropion ya da plasebo tedavisine alınmıştır (7. gün nokta prevalans sigara kullanmama oranı %58.8'di). Kısa süreli bupropion tedavisine cevap verenlerde uzun süreli bupropion tedavisiyle nokta prevalans sigara kullanmama oranları 18 aya kadar bupropionla (%47.7) plaseboya (%37.7) göre anlamlı derecede yüksekti (1).

Bupropion SR'ın tekrar kullanımında sigarayı bırakma oranlarını araştıran çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, daha önceki sigara bırakma girişimlerinde bupropion kullanmış 450 kişi değerlendirmeye alınmıştır. Gonzales ve arkadaşlarının bu çalışmaları, 12 hafta tedavi ardından 6 ay takip döneminden oluşmuş ve hastalara vizitler sırasında kısa süreli danışmanlık sağlanmıştır. Bupropion SR kullananların %27'si (61/226) 4'üncü ve 7'inci haftalar süresince sigara kullanmıyorken, plasebo kullanan olgularda bu oran %5 (11/224) olarak bulunmuştur. Benzer şekilde 4'üncü hafta ile 6'ıncı ay arasında sigara kullanmama oranı, bupropion SR kullananlarda (%12, 27/226) plasebo kullananlara göre (%2, 5/224) anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada plasebo kullanan 11 olgu (%5) ve bupropion SR kullanan 19 olgu (%8) olumsuz etki nedeniyle çalışma sırasında ilacını almayı bırakmıştır. Yazarlar, daha önce bupropion SR kullanmış olgularda bupropion SR'ın tekrar kullanımında etkili olduğu sonucuna varmışlardır (61).

Tashkin ve arkadaşları tarafından yapılan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan 404 hastayı kapsayan randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, hastalara 12 hafta boyunca 300mg/gün bupropion SR veya plasebo verilmiş ve tüm hastalara sigara bırakma danışmanlığı sağlanmıştır. Bupropion SR alan hastalarda, 4 ila 7 haftalar arasında (%28 %16), 4 ila 12 haftalar arasında (%18, %10) ve 4 ila 26 haftalar arasında (%16, %9) devamlı sigarayı bırakma oranları, plasebo alanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Dahası tütün kullanma isteği ve yoksunluk bulguları bupropion SR alanlarda hafiflemişti. Sonuçlar, hafif ile orta şiddetli KOAH'ı olanlarda, bupropion SR'ın iyi tolere edildiğini ve bu olguların

sigarayı bırakma tedavisinde etkili bir yardımcı olduğunu göstermektedir (62).

Doktorları tarafından yönlendirilen hastaların katıldığı ve eczacıların yürüttüğü ayakta sigara bırakma programında bupropion SR kullanılmıştır. Tüm hastalar başlangıç vizit soru formunu tamamlamışlar ve hastalara klinik eczacı tarafından davranışçı danışmanlık ve sigara bırakma ile ilgili eğitimsel materyal sağlanmıştır. Roth ve arkadaşlarının bu çalışmasında 71 hastaya nikotin bağımlılığı tedavisi için bupropion SR verilerek, 6 ay takip edilmiştir. Bu çalışmada nokta prevelans sigara bırakma oranları 8 haftada 28.2% ve 6 ayda 25.4% olarak bulunmuştur. 6 ay içinde psikiyatrik tanı alanlarda sigara bırakma oranları düşme yönündeydi. Yazarlar, bupropion'un psikiyatrik komorbiditesi olmayan hastaların sigara bırakma tedavisinde daha başarılı olduğunu, ancak bu bulguyu desteklemek için daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (63).

Shiffman ve arkadaşları depresif olmayan 91 olguyu 14 gün boyunca randomize bupropion (150 mg veya 300mg/gün) ya da plasebo tedavi rejimine almışlardır. Bupropionun sigara kullanma isteği ve yoksunluk belirtileri üzerine etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada, 300 mg bupropion plaseboya göre, sigara kullanmamaya bağlı artan depresyonu, konsantrasyonda zorluğu ve uyarılmışlıkta artmayı anlamlı derecede azaltmıştır. Sonuçlar ayrıca, bupropionun yoksunluk süresinde, performans ölçümleri üzerine olumlu etkisi olabileceğini göstermiştir. Kaygı, huzursuzluk veya sigara kullanma isteği üzerine etkisi gözlenmemiştir. Çalışma sonuçları bupropionun bazı nikotin yoksunluk semptomlarını düzelttiğini göstermektedir (64).

Sigarayı bırakmak isteyen ve kronik post travmatik stres bozukluğu (PTSB) olan 15 eski askerden 10'una 12 hafta süreyle randomize çift kör olarak bupropion SR, 5'ine ise plasebo uygulanmıştır. Hertzberg ve arkadaşlarının bu çalışmasında bupropion SR alan hastaların 9'u en az 1 tane psikotrop ilaç kullanıyordu. 10 hastadan biri yan etki nedeniyle tedaviyi yarım bırakırken, %80'i 2. hafta sonunda, %60'i ise 12. haftanın sonunda sigara kullanmıyordu. Plasebo kullanan hastalardan 1'i 6 ay sonra sigara kullanmıyorken, bupropion kullananların %40'ı 6 aylık takip sonunda sigara kullanmıyordu. Bupropion SR'ın diğer psikotrop ilaçlarla genellikle iyi tolere edildiği bu çalışmanın sonucunda araştırmacılar, bupropion SR'ın sigarayı bırakmak isteyen ve birlikte PTSD gibi kaygı bozukluğu olanlarda etkili olabileceğini bildirmişler-

dir (65).

Johnston ve arkadaşlarının yaptıkları, ayakta tedavi gören toplam 519 kronik sigara içicisini kapsayan ve hastalara 100, 150, veya 300 mg/gün bupropion SR ya da plasebo uygulandığı çalışma, bupropion SR'ın etkinliğinin dozla ve metabolit konsantrasyonu ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Sigarayı bırakma ihtimali plaseboya göre bupropion'u 100mg/gün kullanan hastalarda 1.42 kez, 150mg/gün kullananlarda 1.69 kez ve 300mg/gün kullananlarda 2.84 kez daha fazladır (66).

Yan etki

Çalışmalarda özetlenen ve plaseboya göre anlamlı düzeyde daha sık görülen yan etkiler; uykusuzluk (%34.6-42.4), baş ağrısı (%26) ve ağız kuruması (%10.7-12.8) (56,57). Bir iki hafta içinde düzelebilecek olan uykusuzlukla, akşam dozu yatmadan 4 saatte daha önce alınarak veya doz azaltılarak başedilebilir (15). Ağız kuruması ve uykusuzluk yan etkilerinin metabolit konsantrasyonu ile ilişkili olduğu ve doz azaltılmasıyla baş edilebileceği, ancak sigara bırakmadaki etkinliğin azalabileceğinin akılda tutulması gerektiği bildirilmiştir (66). Kabızlık, anoreksiya ve kaşıntıya bupropionla birlikte nikotin bantı kullanılan olgularda, plasebo kullanılan olgulara göre daha sık rastlanmıştır (57). Roth ve arkadaşlarının çalışmasında da bupropion SR'ın iyi tolere edildiği, en sık olumsuz etkinin ağız kuruması ve kötü tat olduğu bildirilmiştir (63).

Çalışmalarda 300mg/gün bupropion kullanan olguların %8'i (56) ve %12'si (57) ile bupropionla birlikte nikotin bandı kullananların %11.4'ü (57) olumsuz etkiler nedeniyle tedaviyi yarım bırakmıştır. Buna sebep olarak bildirilen en sık olumsuz etki tremor ve döküntü idi (56). Bu çalışmalarda plasebo için tedaviyi yarım bırakma oranlarının %3.8 (57) ve %5 (56) olduğu göz önünde tutulursa, bupropion için saptanan tedaviyi yarım bırakma oranlarının düşük olduğu anlaşılmaktadır.

Bupropionun hızlı salınım formunun depresyon hastalarında uygulanmasıyla, asteni, ateş, kusma, gaz, hazımsızlık, uyarılmışlıkta artma, ajitasyon, terleme, ambliopi ve sık idrara çıkma gibi olumsuz etkiler bildirilmekle beraber, halen elde edilen verilerle bu ilacın SR formunda da benzer etkilerin olup olmadığı bilinmemektedir (1).

Bupropion SR'ın kardiyovasküler etkisi ile ilgili bilgi çok azdır. Tedavi gerektiren hipertansiyon ço-

günlukla bupropion ve nikotin bandını birlikte kullanan olgularda (%6.1), bupropion (%2.5), nikotin bandı (%1.6) ve plasebo (%3.1) kullanan olgulara göre daha fazla bildirilmiştir (1). Bu olumsuz etkinin geliştiği olgular çoğunlukla daha önceden hipertansiyon öyküsü olan olgulardır.

Depresyon nedeniyle yüksek dozlarda tedavi gören ve anoreksi / bulimiya, kafa travması, ailede epileptik nöbet öyküsü, veya alkol bağımlılığı nedeniyle risk altında olan olgularda epileptik nöbet oluşmuşsa da, sigara bırakma tedavisinde bupropionu değerlendiren hiç bir çalışmada epileptik nöbete rastlanmamıştır (15). Epileptik nöbet riski bupropion hızlı salınım formu için %0.36 (67) iken, SR formu için %0.06 olarak belirlenmiştir (68,15). Bupropion, epileptik bozukluğu ve bulimiya veya anoreksiya nervozası olan ya da bu bozuklukların öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (1). Bupropion, MAO inhibitörleri ile birlikte, şizofrenide, yeme bozukluklarında, epileptik bozukluklarda veya şiddetli anksiyetede kullanılmamalıdır. Bupropion depresyon için kullanılan Wellbutrin ve nikotin bağımlılığı için kullanılan Zyban'daki aynı aktif ham maddedir ve bu iki ilaç bu nedenle birlikte kullanılmamalıdır (12,15).

Bupropion SR formunun depresyonlu hastalarda olumsuz cinsel yan etki gösterme eğiliminin düşük olduğu görülmektedir (1). Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar (69,70), rabdomyolizis (71), muhtemel geçici iskemik atak (72), spontan orgazmı ile birlikte artmış libido (73) 150 ila 300mg/gün doz aralığında bupropion SR formuyla nadiren bildirilmiştir. Allerjik dermatit nadir olmakla beraber oluşabilir. Nadir vakalarda ajitasyon da olabilir (15). Karaciğer ve böbrek hastalıkları olanlar düşük bupropion dozlarıyla tedavi edilmelidir (1).

FDA hamilelerde bupropion'u, bupropionun hayvanlarda yapılan çalışmalarında fetüs gelişiminde olumsuz etki gözlenmemekle beraber insanlar için yeterli veri bulunmamaktadır anlamına gelen B sınıfı kategoride listelemiştir (12,15). Bupropion ve metabolitleri anne sütüne yüksek oranda geçtiğinden bupropion kullanan anneler emzirmemelidir (1,74). Sigara bırakma tedavisinde bupropionun etkinliğini değerlendiren, ilki 205 ikincisi 252 vaka içeren iki çok merkezli çalışmada bupropion kullanılan toplam 406 olgunun birinde (0.25%) 7 haftalık tedavi fazı sırasında depresyon gelişirken, ikinci çalışmada 45 haftalık relapstan koruma fazına katılan 148 olgunun 4'ünde (2.7%) depresyon gelişmiştir. Bu iki çalışmada depresyon gelişen 5 vakanın hiçbirinde çalışmaya

katıldıkları sırada depresyon saptanmazken, 4'ünde çalışmadan öncesine ait major depresyon öyküsü vardı. Araştırmacılar sigara bırakma tedavisi sırasında bupropionla birlikte bazı bireylerde major depresyon gelişebileceğini bildirmişlerdir (75).

Aşırı doz

Geriye dönük vaka serilerinde (n=58), hızlı salınımlı bupropion aşırı dozu sonrası bildirilen en sık semptomlar sinus taşikardisi, uyuşukluk, titremeler, epileptik nöbet, kusma ve konfüzyondur. Hiç bir hasta bupropion aşırı dozu nedeniyle ölmemiştir (76). Bupropion SR aşırı doz etkisi hakkında sınırlı bilgi vardır. Sigarayı bırakma tedavisi ile ilgili klinik çalışmalarda 3 hasta aşırı doz kullanmış (3000mg, 3600mg ve avuç dolusu), avuç dolusu kullanan hasta epileptik nöbet geçirirken, hastalar tarafından yaşanan diğer semptomlar bulanık görme, sersemlik hissi, uyuşukluk, bulantı ve görsel halüsinasyonlar olmuştur. Tüm hastalar sekel kalmadan düzelmiştir (1). Bupropion SR'ın sigara bırakma tedavisinde kullanım amacıyla İngilterede piyasaya sürüldükten birkaç hafta sonra, 4 hasta bilinçli olarak aşırı doz kullanımı sonrası yardım için başvurmuş, 3'ü basit destekleyici tedavi ile düzelişirken birinin yoğun bakımda tedavi görmesi gerekmiştir (77).

Bupropion'un sigara bırakma tedavisinde klinik uygulanması

Hasta halen sigara kullanıyor iken, bupropion 3 ila 5 gün için 150mg/gün dozda başlayıp daha sonra arttırılır (1,15). Önerilen doz günde iki kez 150mg şeklinde uygulanan 300mg/gün'dür. Günlük doz 300mg/gün'ü geçmemelidir (1,15). Bazı sigara kullananlar, örneğin kadın ve yaşlılar daha yüksek dozlara çıkma ihtiyacı yaşamadan, 150mg ile başarı sağlayabilir (15). Kişi bir ila iki hafta sonrasında sigarayı bırakmak için kendini hazırlamalıdır (1,15). Bupropion'la önerilen tedavi süresi Amerika ve Kanada'da 7 ila 12 hafta, Avrupa'da 7 ila 9 haftadır (1). Hastanın ihtiyacına göre klinisyen tedaviyi uzatabilir, çünkü bupropion SR 2 ila 3 sene süreyle kronik depresyon tedavisinde de güvenle kullanılmıştır (15). Eğer 7 hafta sonra hasta bu süre içinde sigarayı bırakmaya yönelik bir gelişme göstermiyorsa ilaç kesilmelidir (1). Ani kesilmesinde rebound fenomen oluşmadığından bupropionun azaltılarak kesilmesine gerek yoktur. Bupropionun kesilmesi için önerilen süre 1-3 ay ya

da bireyin yoksunluk fazı ile ilgili yaşantılarına bağlı olarak daha fazla süre olabilir. Tabiki eğer hasta tütününü veya bupropionu kestiğinde disforide artma bildiriyorsa klinik depresyonun oluşmasını engellemek için uygun terapi ya da antidepresan tedavi seçilmiştir. Bupropion sigara bırakma tedavisinde nikotin bandı ile birlikte verilebilir, ancak yüksek tansiyon açısından kontrol edilmelidir (1).

Sonuç

Tütün bağımlılığı, gelişmiş dünyada önlenabilir erken ölüm ve sakatlık nedenlerinin başında yer almaktadır (1,78). Nikotin sigara kullanımında bağımlılığın birincil nedenidir. Yakın zamana kadar da sigara bağımlılığında tek özel farmakoterapi NYKT idi (1,12,78). Bu tedavi yaklaşımı uzun süreli sigarayı bırakma oranlarını anlamlı derecede yükseltse de, sigarayı bırakmak isteyenlerin çoğu, daha farklı bir yardıma ihtiyaç göstermektedirler. Bu engellenebilir ölümcül ve ciddi bağımlılığın tedavisinde NYKT ile tatmin edici olmayan başarı oranları araştırmacıları özellikle antidepresanlar olmak üzere, yeni farmakoterapilerin arayışına sokmuştur.

Bupropion dışında bazı nikotin olmayan tedavi şekilleri (mekamilamin, klonidin, buspiron, naloksan, naltrekson, doksepin, moklobemid, fluoksetin, nortriptilin ve deksfenfluramin) sigara bırakma tedavisinde araştırılmıştır (12,15,79). Halen bu ajanların sigara bırakma tedavisindeki etkileriyle ilgili elde edilen veriler yetersizdir ve resmi olarak sigara bırakma tedavisinde kullanımları onaylanmamıştır.

Antidepresanların sigara bırakma tedavisinde yardımcı olabileceğine inanmak için iki sebep vardır. Birincisi, depresyon sigaranın bırakıldığı dönemde ortaya çıkan bir nikotin yoksunluk semptomu olabilir. Bazen de sigarayı bırakmak depresyonu presipite edebilir. İkincisi de, antidepresanların artışlarına neden olduğu dopamin, serotonin ve norepinefrin eksikliği sigara kullanımının sebebi olarak görülmektedir (80).

Doksepinle yapılan çalışmalar daha sonra yeni çalışmalar ile desteklenmemiştir. Benzer şekilde moklobemid çalışmasındaki karışık sonuçları netleştirmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Fluoksetin'in depresif olmayan sigara içicilerinde sigarayı bırakma tedavisi sırasında etkinliği gösterilememiştir. Bununla birlikte, güvenilirliği tespit edilmiş ve anorektik etkisi olan fluoksetinin sigarayı bıraktıktan sonra ortaya çıkan kilo almayı engellemeye yönelik kullanım

rolü olabilir (15). Ayrıca fluoksetin, bırakma süreci sırasında altta yatan depresif bozukluklarla başetmede önemli olabilir. Depresif hastaların sigara bırakma tedavisinde fluoksetinle yapılan bir çalışma yoktur.

Bazı antidepresanlar (bupropion ve nortriptilin) sigarayı bırakmada yardımcı olabilir. Bu etkilerin belirli ilaçlara özel mi olduğu, yoksa sınıf etkisi mi olduğu belli değildir (80). Depresif öyküleri olmayan sigara kullanıcılarında çalışmalar yapılmadığından, nortriptilin ile yapılan iki çalışmanın sonuçları genel sigara içen popülasyona genelleştirilemez. Nortriptilinle nikotin yerine koyma tedavisinin birlikte kullanımının da araştırılması gerekmektedir.

Bupropion sigara bırakma tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk nikotin olmayan ajandır (12,41,78). Yapılan geniş çalışmalar bupropion'la sigara bırakma oranlarının nikotin bantlarına göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (57). Bupropionun etkinliği dozla orantılı olarak artmaktadır (56,66). Çalışmalarda erkek ve kadınlar, bupropion'a eşit derecede iyi cevap vermişlerdir (15).

Sigara kullananlarda sıklıkla rastlanılan KOAH'lı hastaların sigara bırakma tedavisinde bupropion SR'nın kullanımının etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (62). Dr. Wagena ve arkadaşları 12.000 kişi üzerinde yaptıkları sigara bırakma çalışmasında KOAH oranını %10 olarak bulmuşlardır. Henüz sonuçlanmamış bu çalışmada araştırmacılar KOAH, sigara içme ve depresyon arasındaki ilişkiyi ve bupropion ve nortriptilinin etkinliğini araştırmaktadırlar. Henüz bu çalışmanın sonuçları netleşmemiş olmakla beraber, araştırmacılar depresyonlu KOAH hastalarına yardımın, onların sigarayı bırakmalarına yardımcı olacağını düşünmektedirler (81).

NYKT kullanımı ile birlikte sigarayı tamamen bırakmak gerekmektedir. Bupropion kullanımı ile birlikte ise, kişi sigarayı bırakma gününe hazırlanırken sigara kullanımı da birkaç gün ya da hafta bupropion kullanımı ile birarada devam edebilir. Bupropion nikotin bantlarıyla birlikte güvenle kullanılabilir (57). 86 hastanın katıldığı bir çalışmada, 300 mg bupropion 4 hafta süreyle, 12 hafta nikotin bantı uygulamasıyla kombine edilmiş ve bantların dozu her 4 haftada bir azaltılmıştır. Bu çalışmada bırakma oranları 6 ayda %69 ve 1 yılda ise %58.6 olarak bulunmuştur (82). Her ne kadar kombinasyon tedavisi, olguların tümünde sigarayı bırakmayı anlamlı derecede düzeltmese de, bazı seçilmiş alt grup sigara içenler için ek fayda olabilir.

Sigara bırakma tedavisinde nikotin bantı kullanı-

mının, maliyet açısından fayda sağladığı daha önce gösterilmiştir. Jorenby ve arkadaşlarının (57) yaptıkları çalışmanın 1 yıl sonundaki verilerini değerlendirmeye alan Nielsen ve Fiore, analizler sonucunda bupropion'un maliyet açısından, hem NYKT'dan, hem de bupropion/NYKT'den daha fazla fayda sağladığını, sigaranın bırakıldığı ilk yılın sonundaki karın, bupropion kullananlar için çalışan başına 338\$ iken, NYKT kullananlar için 26\$, kombinasyon kullananlar için 178\$ ve plasebo kullananlar için 258\$ olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar, 9 hafta süreyle bupropion 300mg/gün kullanımının, iş verenin bakış açısıyla maliyet yönünden, nikotin bantı ve plasebodan daha fazla fayda sağladığını bildirmişlerdir (83). Benzer şekilde Halpen ve arkadaşlarının yaptıkları ve sigara bırakmada bupropion SR'ın kullanımının karşılanmasının maliyet açısından faydasının değerlendirildiği çalışmada, bupropion SR kullanımının işveren ve sağlık planlamaları için maliyette tasarruf sağ-

ladığı bildirilmiştir (84).

Bupropion'un depresif, ergen ve hamile sigara içicilerinde etkisini değerlendiren çalışmalar yoktur. Komorbid psikiyatrik rahatsızlıkları olan sigara içicilerinin tedavisi sırasında klinik değerlendirme ve yakın kontrol gereklidir (15). Sigara bırakma tedavisinde kullanılan diğer tedavi şekilleriyle bupropionu karşılaştıran çalışmalar yapılması klinik etkinliğini belirleyecektir.

Halen nikotin bağımlılığının en uygun tedavisinin özellikle davranışçı danışmanlıkla kombine edilmiş NYKT ve bupropion şeklindeki farmakolojik yardımcıları olduğu bildirilmektedir (85). Sigara bırakma tedavisinde etkin olan bupropion, yoksunluk semptomlarını ve tedavi süresince sigarayı bırakma sonrası ortaya çıkan kilo alımını azaltır ve iyi tolere edilir. Bu özellikleriyle bupropion SR sigara bırakma tedavisinde faydalı bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar:

1. Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: A review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 1007-1024.
2. Cohen S, Lichtenstein E, Prochaska JO, Rossi JS, Gritz ER, Carr CR, Orleans CT, Schoenbach VJ, Biener L, Abrams D, ve ark. Debunking myths about self-quitting. Evidence from 10 prospective studies of persons who attempt to quit smoking by themselves. *Am Psychol* 1989; 44:1355-65.
3. Miller NS, Cocores JA, Belkin B. Nicotine dependence: diagnosis, chemistry and pharmacological treatments. *Ann Clin Psychiatry* 1991; 3:47-53.
4. Goldstein MG. Bupropion sustained release and smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl. 4:66-72.
5. Lee EW, D'Alonzo GE. Cigarette smoking, nicotine addiction, and its pharmacologic treatment. *Arch Intern Med* 1993; 153:34-48.
6. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988 17; 319:1318-30.
7. Pontieri FE, Tanta G, Orzi F, et al. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996 18; 382:255-7.
8. Rose JE. Nicotine addiction and treatment. *Annu Rev Med* 1996; 47:493-507.
9. Sherwood N. Effects of nicotine on human psychomotor performance. *Hum Psychopharm* 1993; 8:155-84.
10. Clarke PBS. Nicotine dependence-mechanisms and therapeutic strategies. *Biochem Soc Symp* 1994; 59:83-95.
11. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995; 333:1196-203.
12. Covey LS, Sullivan MA, Johnston JA, et al. Advances in non-nicotine therapy for smoking cessation. *Drugs* 2000; 59:17-31.
13. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, et al. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281:72-6.
14. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, et al. The effectiveness of nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *JAMA* 1994; 263:2760-5.
15. Ferry LH. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *Tobacco use and cessation. Primary Care* 1999; 26:653-69.
16. Sellers EM, Naranjo CA, Kadlec K. Do serotonin uptake inhibitors decrease smoking? Observations in a group of heavy drinkers. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 7:417-20.

17. Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, et al. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine. Results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 1988; 259:2863-6.
18. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA* 1990; 264:1546-9.
19. Hall SM, Munoz RF, Reus VI. Depression and smoking treatment: a clinical trial of an affect regulation treatment. *NIDA Res Monogr* 1992; 119:326.
20. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry* 1990; 31:350-4.
21. Aubin HJ, Tilikete S, Barrucand D. Depression and smoking. *Encephale* 1996; 22:17-22.
22. Hall SM, Munoz RF, Reus VI, Sees KL, Duncan C, Humfleet GL, Hartz DT. Mood management and nicotine gum in smoking treatment: a therapeutic contact and placebo-controlled study. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64:1003-9.
23. Lerman C, Audrain J, Orleans CT, Boyd R, Gold K, Main D, Caporaso. Investigation of mechanisms linking depressed mood to nicotine dependence. *Addict Behav* 1996; 21:9-19.
24. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, et al. Depression and dynamics of smoking: a national perspective. *JAMA* 1990; 264:1541-5.
25. Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: findings from an epidemiologic study of young adults. *Am J Psychiatry* 1992; 149:464-9.
26. Murphy J, Edwards N, Downs AD, et al. Effects of Doxepin on withdrawal symptoms in cessation. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1355-56.
27. Edwards NB, Swinminis, Rosenthal TL, Hoon PW, Downs JM. Doxepin in the treatment of nicotine withdrawal. *Psychosomatics* 1988; 29:203-206.
28. Edwards NB, Murphy J, Downs et al. Doxepin as an adjunct to smoking cessation: A double blind pilot study. *Am J Psychiat* 1989; 146:373-376.
29. Hall SM, Reus VI, Munoz F, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT ve ark. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy for the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:683-90.
30. Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158:2035-9.
31. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996; 379:733-736.
32. Berlin I, Spreux-Varoquaux O, Said S, et al. Effects of past history of major depression on smoking characteristics, monoamine oxidase-A and -B activities and withdrawal symptoms in dependent smokers. *Drug Alcohol Depend* 1997; 45:31-37.
33. Orelund L, Fowler CJ, Schalling D. Low platelet monoamine oxidase activity in cigarette smokers. *Life Sci* 1981; 29:2511-8.
34. Berlin I, Said S, Spereux-Varoquaux O, et al. A reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) facilitates smoking cessation and abstinence in heavy, dependent smokers. *Clin Trial Ther* 1995; 58:444-52.
35. Niaura R, Goldstein MG, Depue J, et al. Fluoxetine, symptoms of depression, and smoking cessation. *Ann Behav Med* 1995; 17:S061.
36. Mizes JS, Sloan DM, Segraves K, et al. Fluoxetine and weight gain in smoking cessation: Examination of actual weight gain and fear of weight gain. (özet) Presented at the New Clinical Drug Evaluation Unit Program. 36 Annual Meeting. Boca Raton, FL, May 1996.
37. Pomerleau OF, Pomerleau CS, Morrell EM, et al. Effects of fluoxetine on weight gain and food intake in smokers who reduce nicotine intake. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16:433-440.
38. Borrelli B, Spring B, Niaura R, Kristeller J, Ockene JK, Keuthen NJ. Weight suppression and weight rebound in ex-smokers treated with fluoxetine. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67:124-31.
39. Ferry LH, Schopper V. Bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation in an open clinical trial. *J Invest Med* 1996; 44:120.
40. Ferry LH, Robbins AS, Scariati PD, et al. Enhancement of smoking cessation using the antidepressant, bupropion hydrochloride. *Circulation* 1992; 86 Suppl.:I-671.
41. Benowitz NL, Wilson Peng W. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation: mechanisms and prospects. *CNS Drugs* 2000; 13:265-85.
42. Ascher JA, Cle JO, Colin JN, et al. Bupropion: A review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:395-401.
43. Cooper BR, Wang CM, Cox RF, et al. Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (Wellbutrin) are mediated by a noradrenergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11:133-141.

44. Damaj MI, Slemmer JE, Carroll FI et al. Pharmacological characterization of nicotine's interaction with cocaine and cocaine analogs. *J Pharmacol Exper Therapeut* 1999; 289:1229-36.
45. Fryer JD, Lucas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:88-92.
46. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN, Martin P, Potter WZ, Richelson E, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:395-401.
47. Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affect Disord* 1998; 51:237-54.
48. Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA, Johnston JA. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:737-43.
49. Findlay JW, Van Wyck Fleet J, Smith PG, Butz RF, Hinton ML, Blum MR, Schroeder DH. Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21:127-35.
50. Schroeder DH. Metabolism and kinetics of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:79-81.
51. Ketter TA, Jenkins JB, Schroeder DH, Pazzaglia PJ, Marangell LB, George MS, Callahan AM, Hinton ML, Chao J, Post RM. Carbamazepine but not valproate induces bupropion metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:327-33.
52. Popli AP, Tanquary J, Lamparella V, Masand PS. Bupropion and anticonvulsant drug interactions. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7:99-101
53. Shad MU, Preskorn SH. A possible bupropion and imipramine interaction. *J Clin Psychopharmacol (mekrup)* 1997; 17:118-9.
54. Posner J, Bye A, Jeal S, Peck AW, Whiteman P. Alcohol and bupropion pharmacokinetics in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26:627-30.
55. Ferry LH, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. *J Addict Dis* 1994; 13:249.
56. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained release bupropion and placebo. *N Engl J Med* 1997; 337:1195-1202.
57. Jorenby DE, Leishchow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Eng J Med* 1999; 340:685-691.
58. Hayford KE, Patten CA, Rumman TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174:172-178.
59. Dale LC, Glover ED, Sachs DP, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, Hurt RD. Bupropion for smoking cessation: predictors of successful outcome. *Chest* 2001; 119:1357-64.
60. Jamerson BD, Nides M, Jorenby DE, Donahue R, Garrett P, Johnston JA, Fiore MC, Rennard SI, Leischow SJ. Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo. *Clin Ther* 2001; 23:744-52.
61. Gonzales DH, Nides MA, Ferry LH, Kustra RP, Jamerson BD, Segall N, Herrero LA, Krishen A, Sweeney A, Buaron K, Metz A. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: A randomized placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:438-44.
62. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001 19; 357:1571-5.
63. Roth MT, Westman EC. Use of bupropion SR in a pharmacist-managed outpatient smoking-cessation program. *Pharmacotherapy* 2001; 21:636-41.
64. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA, Gnys M, Evoniuk G, DeVeaugh-Geiss J. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148:33-40.
65. Hertzberg MA, Moore SD, Feldman ME, Beckham JC. A preliminary study of bupropion sustained-release for smoking cessation in patients with chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:94-8.
66. Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED, Sachs DP, Grasela TH, DeVeaugh-Geiss J. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001; 3:131-40.
67. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, Davidson J, Khayrallah MA, Feighner JP, Stark P. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:450-6.

- 68- Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:366-73.
69. Tripathi A, Greenberger PA. Bupropion hydrochloride induced serum sickness-like reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:165-6.
70. Yolles JC, Armenta WA, Alao AO. Serum sickness induced by bupropion. *Ann Pharmacother* 1999; 33:931-3.
71. David D, Esquenazi J. Rhabdomyolysis associated with bupropion treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:185-6.
72. Humma LM, Swims MP. Bupropion mimics a transient ischemic attack. *Ann Pharmacother* 1999; 33:305-7.
- 73- Labbate LA. Bupropion-SR-induced increased libido and spontaneous orgasm. *Can J Psychiatry* 1998 (mektup); 43:644-5.
74. Briggs GG, Samson JH, Ambrose PJ et al. Excretion of bupropion in breast milk. *Ann Pharmacother* 1993; 27:431-3.
75. Patten CA, Rummans TA, Croghan IT, Hurt RD, Hays JT. Development of depression during placebo-controlled trials of bupropion for smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:436-41.
76. Spiller HA, Ramoska EA, Krenzelok EP, Sheen SR, Borys DJ, Villalobos D, Muir S, Jones-Easom L. Bupropion overdose: a 3-year multi-center retrospective analysis. *Am J Emerg Med* 1994; 12:43-5.
77. Bhattacharjee C, Smith M, Todd F, Gillespie M. Bupropion overdose: a potential problem with the new 'miracle' anti-smoking drug. *Int J Clin Pract* 2001; 55:221-2.
78. Balfour DJ. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract* 2001; 55:53-7.
79. Cinciripini PM, McClure JB. Smoking cessation: recent developments in behavioral and pharmacologic interventions. *Oncology* 1998 Feb; 12:249-59.
80. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001.
81. Wagena EJ, Huibers MJ, Van Schayck CP. Antidepressants in the treatment of patients with COPD: possible associations between smoking cigarettes, COPD and depression. *Thorax* 2001; 56:587A-588.
82. Sampablo Lauro I, Lores L, Coll F, Rebasa P. [Bupropion combined with nicotine patches in smoking cessation]. *Arch Bronconeumol* 2000; 36:377-80.
83. Nielsen K, Fiore MC. Cost-benefit analysis of sustained-release bupropion, nicotine patch, or both for smoking cessation. *Prev Med* 2000; 30:209-16.
84. Halpern MT, Khan ZM, Young TL, Battista C. Economic model of sustained-release bupropion hydrochloride in health plan and work site smoking-cessation programs. *Am J Health Syst Pharm* 2000 1; 57:1421-9.
85. Glover ED, Glover PN. Pharmacologic treatments for the nicotine dependent smoker. *Am J Health Behav* 2001; 25:179-82.