

Małgorzata Urban

Bupropion w leczeniu depresji – skuteczność, objawy uboczne i bezpieczeństwo leku

Bupropion for depression treatment – efficacy, side effects and safety of drug

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,

ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 0 503 009 339, e-mail: małgorzata.urban1@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Dokładny mechanizm działania bupropionu pozostaje nadal nieznanym, jednakże prawdopodobnie wiąże się on ze słabym selektywnym wychwytem zwrotnym noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA) – silniej działa na wychwyt DA niż NA. Ponadto nie wykazuje aktywności serotonergicznej, działania antyhistaminowego, nie hamuje monoaminooksydazy, nie wpływa na uwalnianie neurotransmiterów, nie wiąże się z postsynaptycznymi receptorami histaminowymi, muskarynowymi, serotonergicznymi, dopaminergicznymi ani α - i β -adrenergicznymi. W licznych badaniach randomizowanych z placebo i z aktywnym komparatorem wykazano, iż skuteczność bupropionu w leczeniu dużej depresji jest porównywalna ze skutecznością innych leków przeciwdepresyjnych. Skuteczne działanie leku stwierdzono także w leczeniu depresji z dużym nasileniem lęku. Niewiele jest natomiast danych o jego skuteczności w izolowanych zaburzeniach lękowych. Bupropion jest uważany za lek dobrze tolerowany przez pacjentów. Nie powoduje senności, przyrostu masy ciała, korzystnie wpływa na funkcje seksualne. W czasie terapii chorzy najczęściej zgłaszają suchość w jamie ustnej (22%), bóle głowy (20%), nudności (15%), bezsenność (14%) i zaparcia (9%). Ryzyko wystąpienia drgawek podczas przyjmowania bupropionu jest uzależnione od dawki. Przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić, czy istnieją inne czynniki zwiększające ryzyko napadu padaczkowego. Bupropion jest istotnie mniej kardiotoksyczny w przypadku przedawkowania w porównaniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. U pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze należy kontrolować wartości RR podczas terapii tym lekiem. Często leczeniu towarzyszy bezsenność związana z supresyjnym działaniem bupropionu na sen REM. Częściej także niż inne leki przeciwdepresyjne wywołuje on odczyny skórne. Bupropion jest stosunkowo bezpiecznym lekiem w przypadku przekroczenia dawek terapeutycznych. Po przedawkowaniu najczęściej obserwuje się tachykardię, wzrost wartości RR, objawy żołądkowo-jelitowe, pobudzenie, drgawki, halucynacje. Nie istnieje antidotum. Najlepsze rezultaty uzyskuje się dzięki zastosowaniu węgla aktywowanego.

Słowa kluczowe: bupropion, depresja, lęk, objawy uboczne, zatrucie

Summary

The precise mechanism of action of bupropion is unknown. However, it is probably connected with weak selective inhibition of norepinephrine and dopamine reuptake. Bupropion is a more potent inhibitor of dopamine reuptake than of norepinephrine reuptake. Moreover, it does not have serotonin activity, antihistamine activity. It has no effect on monoamine oxidase, does not affect release of neurotransmitters, does not bind to postsynaptic receptors including histamine, acetylcholine, serotonin, dopamine or α - or β -adrenergic receptors. In many randomised placebo-controlled and active comparator – controlled studies, the effective-

ness of bupropion was confirmed for treatment of major depressive disorder similar to other antidepressants. It is also effective in high level anxiety depression treatment. There are few data about its use in anxiety disorders without depression. Bupropion is usually well tolerated by patients. It does not cause sleepiness, weight gain and sexual dysfunction. During the therapy patients report dry mouth (22%), headache (20%), nausea (15%), insomnia (14%) and constipation (9%). There is a dose-dependent risk of seizures associated with the use of bupropion. Before the treatment it is necessary to find out whether there are factors increasing the risk of seizures. Bupropion is significantly less cardiotoxic in case of overdose than tricyclic antidepressants. In patients with hypertension the blood pressure should be controlled. Bupropion therapy is often accompanied by insomnia which is associated with its REM sleep suppression. It also causes dermatological side effects more often than other antidepressants. It is relatively safe above therapeutic doses. In case of overdose tachycardia, blood pressure increase, gastrointestinal symptoms, agitation, seizures, hallucinations are most often observed. There is no antidote. The best results are obtained with activated charcoal therapy.

Key words: bupropion, depression, anxiety, side effects, poisoning

Chlorowodorek bupropionu jest zarejestrowany w USA i kilku krajach Europy do leczenia depresji u dorosłych pacjentów i uzależnienia od nikotyny oraz w USA do leczenia i zapobiegania depresji sezonowej. Po raz pierwszy lek został wprowadzony do sprzedaży w 1989 roku w postaci IR (*immediate release*). Maksymalnie stosowano 450 mg/d w trzech dawkach podzielonych. Przyjmowanie tej postaci bupropionu wiązało się z relatywnie największą częstością i nasileniem działań niepożądanych. Siedem lat później pojawiła się postać SR (*sustained release*) do dawkowania 2 razy na dobę ($D_{max}=400$ mg/d), natomiast od 2003 roku dostępna jest postać XL/XR (*modified release/extended release*) do stosowania raz na dobę ($D_{max}=450$ mg/d w USA i $D_{max}=300$ mg/d w Europie). W Polsce bupropion jest zarejestrowany od 1999 roku do leczenia uzależnienia od nikotyny (Zyban), a od września 2007 roku do leczenia depresji (Wellbutrin XR). Dokładny mechanizm działania bupropionu pozostaje nadal nieznanym, jednakże prawdopodobnie wiąże się on ze słabym selektywnym wychwytem zwrotnym noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA) – silniej działa na wychwyt DA niż NA⁽¹⁾. Ponadto lek ten ma następujące właściwości farmakodynamiczne:

- nie wykazuje aktywności serotonergicznej;
 - nie wykazuje działania antyhistaminowego;
 - nie hamuje monoaminoooksydazy;
 - nie wpływa na uwalnianie neurotransmiterów;
 - nie wiąże się z postsynaptycznymi receptorami histaminowymi, muskarynowymi, serotonergicznymi, dopaminergicznymi ani α - i β -adrenergicznymi⁽²⁾.
- Działanie bupropionu na przekąźnictwo DA i NA wiąże się z jego właściwościami przeciwdepresyjnymi, jak również ze zmniejszeniem senności i zmęczenia oraz prawdopodobnie z redukcją masy ciała⁽³⁾. Lek ten ma 3 metabolity – hydroksybupropion, trihydrobupropion, erytrohydrobupropion, które przypuszczalnie odgrywają istotną rolę w jego działaniu terapeutycznym⁽²⁾.

SKUTECZNOŚĆ BUPROPIONU W LECZENIU DEPRESJI

W licznych badaniach randomizowanych z placebo i z aktywnym komparatorem wykazano, iż skuteczność bupropionu w leczeniu dużej depresji (*major depressive disorder*, MDD) jest porównywalna ze skutecznością innych leków przeciwdepresyjnych. W metaanalizie siedmiu randomizowanych kontrolowanych badań stwierdzono, że bupropion i SSRI dają identyczny odsetek remisji – 47%⁽⁴⁾. Ponadto miał on istotnie wyższą od placebo, porównywalną z fluoksetyną, paroksetyną i sertralina, skuteczność w leczeniu depresji. W innej metaanalizie Papakostas i wsp. nie wykazali różnic w czasie potrzebnym do uzyskania odpowiedzi na leczenie bupropionem i SSRI (sertralina, fluoksetyna, escitalopram, paroksetyna)⁽⁵⁾. Analizy pokazują, że bupropion jest tak samo skuteczny jak SSRI w leczeniu depresji nie tylko u dorosłych pacjentów^(6,7), ale także u chorych w wieku podeszłym⁽⁸⁾. W czasie 6 tygodni leczenia postacią SR leku w tej grupie wiekowej uzyskano podobne odsetki osób, które pozytywnie odpowiedziały na terapię bupropionem i paroksetyną (odpowiednio 62% i 57%). Interesujące są wnioski płynące z dużego wielośrodowego randomizowanego badania STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)⁽⁹⁾. Brali w nim udział dorośli pacjenci z MDD bez objawów psychotycznych, którzy byli leczeni citalopramem, ale nie uzyskali poprawy albo źle tolerowali lek. Zmieniiono im dotychczasowe leczenie na bupropion, sertralina lub wenlafaksynę XR. Bupropion okazał się tak samo skuteczny jak pozostałe dwa leki – brak różnic w 17-itemowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS-17) i w średnim czasie potrzebnym do uzyskania remisji. Porównanie skuteczności bupropionu i wenlafaksyny w leczeniu MDD nie wykazało przewagi żadnego z tych leków. Thase i wsp. w 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu oceniali nie tylko skuteczność obu leków w terapii depresji, ale także ich tolerancję i funkcjonowanie

seksualne chorych⁽¹⁰⁾. Nie stwierdzili różnic w HDRS-17, a odsetek remisji wynosił 46% (n=160) dla bupropionu i 33% (n=164) dla wenlafaksyny. Bupropion zdecydowanie korzystniej niż wenlafaksyna wpływał na funkcje seksualne pacjentów (Sexual Functioning Questionnaire). Nieliczne prace analizujące skuteczność bupropionu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) dotyczą prawie wyłącznie postaci IR. Chociaż badania te były prowadzone na nielicznych grupach, udowodniły porównywaną skuteczność leków w terapii depresji, ale lepszą tolerancję bupropionu niż TLPD⁽¹¹⁻¹³⁾ (tabela 1).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE BUPROPIONU

Bupropion jest uważany za lek dobrze tolerowany przez pacjentów. W czasie terapii chorzy najczęściej zgłaszają suchość w jamie ustnej (22%), bóle głowy (20%), nudności (15%), bezsenność (14%) i zaparcia (9%)^(10,14); zwykle przerywają leczenie z powodu wystąpienia wysypki, nudności, pobudzenia psychoruchowego oraz bólów głowy⁽¹⁵⁾. W dalszej części pracy zostaną omówione te objawy niepożądane, które mogą być niepokojące nie tylko dla pacjenta, ale przede wszystkim dla lekarza: drgawki, wpływ leku na układ sercowo-naczyniowy, bezsenność i reakcje alergiczne.

DRGAWKI

Ryzyko wystąpienia drgawek podczas przyjmowania bupropionu jest uzależnione od dawki⁽¹⁶⁾. W okresie, kiedy dostępna była wyłącznie postać IR, stosowanie tego leku było uważane za trzecią, najczęstszą po przyjmowaniu kokainy i odstawieniu benzodwuzepin, przyczynę drgawek indukowanych lekami⁽¹⁷⁾. Wprowadzenie postaci SR spowodowało zredukowanie częstości drgawek do porównywalnej z lekami z grupy SSRI – z 0,4% do 0,1% dla dawki 300 mg/d^(18,19). Obecnie bupropion jest uważany za lek o niskim, ale nie minimalnym potencjale epileptogennym⁽²⁰⁾. Większość opisywanych przypadków wystąpienia napadu padaczkowego ustępowała samoistnie, zanim podano benzodwuzepiny. Nie odnotowano dotąd, nawet po przedawkowaniu leku, stanu padaczkowego⁽¹⁹⁾. Przed rozpoczęciem terapii należy ustalić, czy istnieją inne czynniki zwiększające ryzyko napadu padaczkowego, takie jak drgawki lub uraz głowy w wywiadzie, nadużywanie alkoholu i/albo środków uspokajających, uzależnienie od opiatów, kokainy lub stymulantów, a także stosowanie innych leków obniżających próg drgawkowy.

WPLYW NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Wykazano, że bupropion jest istotnie mniej kardiotoksyczny w przypadku przedawkowania niż TLPD⁽²¹⁾. Opiszano przypadki wydłużenia odstępu QTc, ale nie zaob-

serwowano ciężkich, zagrażających życiu zaburzeń rytmu^(22,23). Nie wykazano różnic pomiędzy bupropionem i placebo pod względem wpływu na wartości ciśnienia tętniczego (RR) u osób z łagodnym nieleczonym nadciśnieniem⁽²⁾. Ryzyko istotnego wzrostu RR wiąże się natomiast z jednoczesnym stosowaniem bupropionu i plastrów nikotynowych⁽²⁴⁾. U pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze należy kontrolować wartości RR podczas terapii tym lekiem. W przypadku zwiększenia wartości RR w związku ze stosowaniem bupropionu modyfikacja dawek leków hipotensyjnych zwykle umożliwia normalizację wartości ciśnienia bez konieczności odstawiania antydepresanta.

BEZSENNOŚĆ

Bezsenność podczas leczenia bupropionem dotyczy 11-20% pacjentów. Występuje ona częściej niż w przypadku placebo (4-7%) i porównywalnie często jak w czasie leczenia SSRI (10-19%)⁽²⁾. Bupropion poprzez swój wpływ na wychwyty zwrotne NA prawdopodobnie działa supresyjnie na sen REM⁽²⁵⁾. W celu poprawy snu można przejściowo zastosować u pacjenta leki nasenne, np. zolpidem, zopiklon, benzodwuzepiny, hydroksyzynę, a także małe dawki niektórych leków przeciwdepresyjnych, np. mianseryny lub mirtazapiny.

REAKCJE ALERGICZNE

Większość skórnych reakcji alergicznych, które są obserwowane po lekach psychotropowych, ma raczej charakter problemu estetycznego niż klinicznego. Zdarzają się jednak, chociaż rzadko, reakcje wymagające szybkiej interwencji terapeutycznej. Wydaje się, że bupropion relatywnie częściej niż inne leki przeciwdepresyjne wywołuje odczyny skórne (3,7% vs 2% nefazodon vs 1% fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna)⁽²⁶⁾. Najczęściej stwierdza się swędzącą wysypkę i pokrzywkę⁽²⁷⁾, która ustępowała po miejscowym zastosowaniu leków antyalergicznym bez konieczności odstawienia bupropionu. Opisano pojedyncze przypadki choroby posurowiczej⁽²⁸⁾ oraz rumienia wielopostaciowego (*erythema multiforme*, EM)⁽²⁷⁾, który może okazać się poważnym problemem klinicznym. Wyróżnia się dwie postaci tego zespołu – łagodną (*EM minor* – zespół von Hebra) i ciężką (*EM major* – zespół Stevensa-Johnsona). Rumień wielopostaciowy pojawia się jako reakcja polekowa przede wszystkim u młodych dorosłych. Wystąpienie *EM major*, o wiele częściej niż *EM minor*, poprzedza kilkudniowy okres objawów prodromalnych: gorączka, złe samopoczucie, ból głowy, surowiczy wyciek z nosa i suchy kaszel. Następnie dołącza się wielopostaciowa wysypka na podłożu rumieniowym zlokalizowana symetrycznie na kończynach (głównie dłonie, podeszwy). Z czasem pojawiają się także nadżerki, pęcherze oraz najgroźniejszy z objawów – uszkodzenie

nabłonka błon śluzowych⁽²⁹⁾. W *EM minor* uszkodzenie śluzówek jest niewielkie i ograniczone zwykle do jamy ustnej i warg, w ciężkich postaciach *EM major* może rozwinąć się nawet toksyczna nekroliza naskórka, która jest stanem zagrożenia życia. Jeśli istnieje podejrzenie EM, należy jak najszybciej odstawić lek i monitorować stan pacjenta, a w cięższych przypadkach przesłać go do specjalistycznego ośrodka. Dobre wyniki w leczeniu EM uzyskuje się, stosując ogólnie sterydy, np. prednizon w dawce 20-60 mg/d.

PRZEDAWKOWANIE/ZATRUCIE BUPROPIONEM

Wydaje się, że bupropion jest stosunkowo bezpiecznym lekiem w przypadku przekroczenia dawek terapeutycznych. Po przedawkowaniu najczęściej obserwuje się tachykardię, wzrost wartości RR, objawy żołądkowo-jelitowe, pobudzenie, drgawki, halucynacje^(19,30). Opisano przypadki ostrej psychozy po zatruciu postacią IR oraz jeden przypadek po przedawkowaniu postaci SR (pacjent przyjął 28 tabletek bupropionu po 150 mg). Objawy rozwinęły się po 12 godzinach od zażycia leku i ustąpiły po trzech dniach⁽³¹⁾. Odnotowano także pojedyncze przypadki zespołu serotoninowego podczas jednoczesnego stosowania bupropionu i SSRI⁽³²⁾. Bupropion nie wykazuje aktywności serotoninergicznej, ale jest inhibitorem izoenzymu 2D6 cytochromu P450, co w tych przypadkach spowodowało wzrost stężenia SSRI. Nie istnieje antidotum, które można podać osobom zatrutym bupropionem. Z obserwacji klinicznych wynika, że poza stosowaniem leczenia objawowego najlepsze rezultaty uzyskuje się dzięki zastosowaniu płukania żołądka (jeśli nie upłynęło zbyt dużo czasu od przyjęcia leku) lub węgla aktywowanego⁽¹⁹⁾.

INNE WŁAŚCIWOŚCI BUPROPIONU

Bupropion ma najkorzystniejszy profil działania na funkcje seksualne spośród dostępnych leków przeciwdepresyjnych. W znacznie mniejszym stopniu niż SSRI zmniejsza odczuwanie przyjemności z seksu i powodu-

je zaburzenia orgazmu^(4,14,33). Sugerowano nawet, że bupropion może leczyć dysfunkcje seksualne indukowane przez SSRI lub wenlafaksynę, jednakże takie postępowanie nie uzyskało akceptacji FDA⁽³⁴⁾.

Bupropion nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych i 5HT_{2C}, nie powoduje zatem przyrostu masy ciała⁽²⁾. Na początku leczenia obserwuje się zwykle niewielki ubytek masy ciała – ok. 1,5 kg. W długoterminowych badaniach stwierdzono istotną redukcję wagi u pacjentów z wysokim wyjściowym BMI⁽³⁵⁾. Chorzy na depresję bardzo często skarżą się na zaburzenia funkcji poznawczych, których nasilenie zmniejsza się w trakcie farmakoterapii. Część pacjentów, pomimo skutecznego leczenia, nie uzyskuje zadowalającej poprawy w tym zakresie⁽³⁶⁻³⁸⁾. Wydaje się, że korzystniejszy wpływ na poprawę funkcji poznawczych mają leki posiadające aktywność noradrenergiczną, leki działające serotoninergicznie są pod tym względem neutralne⁽³⁹⁻⁴²⁾. W jednym z badań analizowano poprawę w zakresie funkcji poznawczych u depresyjnych pacjentów leczonych bupropionem (n=27), wenlafaksyną (n=27) i SSRI (n=27)⁽⁴³⁾. U chorych leczonych wenlafaksyną zaobserwowano istotnie większą poprawę funkcji poznawczych w porównaniu z leczonymi SSRI, ale tylko grupa, w której stosowano bupropion, uzyskała normalizację funkcji poznawczych w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną.

PODSUMOWANIE

Dostępne dane wskazują, że bupropion jest nie tylko skutecznym, ale także dobrze tolerowanym lekiem przeciwdepresyjnym. Nie powoduje przyrostu masy ciała oraz dysfunkcji seksualnych – objawów ubocznych, które często zniechęcają pacjentów do leczenia i wpływają niekorzystnie na utrzymanie długoterminowego *compliance*. Skuteczność bupropionu w terapii depresji wykazana w badaniach naukowych oraz korzystny profil działań ubocznych nasuwają pytanie, dlaczego nie jest on najczęściej przepisywanym lekiem przeciwdepresyjnym? Zimmerman i wsp. analizowali motywy, którymi kierowali się psychiatrzy przy wyborze leku przeciwdepresyjnego, i ustalili, że lęk jako objaw i zaburzenie psy-

	Liczba badanych	HDRS wyjściowe	HDRS końcowe
Bupropion Doksepina (13 tygodni)	n=78 n=37	25,0 26,0	17,0 19,5
Bupropion Nortryptylina (6 tygodni)	n=55 n=50	27,8 28,9	10,6 13,4
Bupropion Amitryptylina (6 tygodni)	n=62 n=39	26,5 26,1	18,3 17,8

Tabela 1. Porównanie skuteczności bupropionu i TLPD

chiczne jest w tym wypadku czynnikiem najczęściej brany pod uwagę⁽⁴⁴⁾. Uwzględniając ten fakt, wyodrębnili trzy główne przekonania, z powodu których lekarze mogą nie decydować się na leczenie swoich pacjentów bupropionem⁽⁴⁵⁾:

1. Bupropion jest nieskuteczny u depresyjnych pacjentów z objawami lęku;
2. Bupropion jest mniej skuteczny niż inne leki w depresji z objawami lęku;
3. Bupropion wykazuje działanie lękorodne.

Takie opinie lekarzy były prawdopodobnie wynikiem ich doświadczenia klinicznego, jednakże dane z badań naukowych nie potwierdzają ich. Bupropion okazał się skuteczny w leczeniu depresji oraz depresji z objawami lękowymi i jest w tym zakresie porównywalny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi, zarówno TLPD^(11,12), jak i nowej generacji^(6,8,46). Trivedi i wsp. oraz Rush i wsp. badali hipotezę, czy wysoki wyjściowy poziom lęku u pacjentów wiąże się z ich lepszą odpowiedzią na sertralinę niż bupropion⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Nie udało się im znaleźć dowodów, które potwierdziłyby przewagę sertraliny nad bupropionem u chorych z wysokim poziomem lęku. Badania pokazują, że niepokój towarzyszący terapii bupropionem jest porównywalny z niepokojem podczas leczenia fluoksetyną i wenlafaksyną, a większy niż wywoływany przez sertralinę, citalopram, paroksetynę, nefazodon i mirtazapinę^(26,50). Nasilenie niepokoju związanego z leczeniem bupropionem jest zależne od dawki⁽⁵¹⁾ – dla 150 mg/d nie różni się od placebo (1,7% vs 1,7%) i wzrasta istotnie przy większych dawkach (300 mg/d – 3,1%, 400 mg/d – 8,8%).

Zarejestrowanie bupropionu XR do leczenia depresji w Polsce stwarza kolejną możliwość farmakoterapeutyczną tego zaburzenia. Lek ten może okazać się szczególnie przydatny w opisywanym od pewnego czasu „dopaminowym” typie depresji, w którym dominują takie objawy, jak zmęczenie, brak energii, utrata przyjemności i zainteresowań⁽⁵²⁾. Może także stać się alternatywą dla dotychczasowego leczenia, jeśli nie uzyskano w jego wyniku zadowalającej poprawy lub lek był źle tolerowany. Należy jednak pamiętać, że przy wyborze leku przeciwdepresyjnego należy kierować się nie tylko obrazem klinicznym depresji, ale także stanem ogólnym pacjenta oraz wywiadem dotyczącym przebytych przez niego chorób i przyjmowanych leków.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Damaj M.I., Carroll F.I., Eaton J.B. i wsp.: Enantioselective effects of hydroxy metabolites of bupropion on behavior and on function of monoamine transporters and nicotinic receptors. *Mol. Pharmacol.* 2004; 66: 675-682.
2. Fava M., Rush A.J., Thase M.E. i wsp.: 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to

bupropion SR to bupropion XL. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2005; 7: 106-113.

3. Papakostas G.I., Nutt D.J., Hallett L.A. i wsp.: Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: a comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol. Psychiatry* 2006; 60: 1350-1355.
4. Thase M.E., Haight B.R., Richard N. i wsp.: Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 974-981.
5. Papakostas G.I., Montgomery S.A., Thase M.E. i wsp.: Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 1907-1912.
6. Coleman C.C., Cunningham L.A., Foster V.J. i wsp.: Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann. Clin. Psychiatry* 1999; 11: 205-215.
7. Croft H., Settle E. Jr, Houser T. i wsp.: A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin. Ther.* 1999; 21: 643-658.
8. Weihs K.L., Settle E.C. Jr, Batey S.R. i wsp.: Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61: 196-202.
9. Fava M., Rush A.J., Trivedi M.H. i wsp.: Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2003; 26: 457-494.
10. Thase M.E., Clayton A.H., Haight B.R. i wsp.: A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26: 482-488.
11. Feighner J., Hendrickson G., Miller L., Stern W.: Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1986; 6: 27-32.
12. Masco H.L., Kiev A., Holloman L.C. i wsp.: Safety and efficacy of bupropion and nortriptyline in outpatients with depression. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1994; 55: 851-863.
13. Mendels J., Amin M.M., Chouinard G. i wsp.: A comparative study of bupropion and amitriptyline in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 1983; 44: 118-120.
14. Clayton A.H., Croft H.A., Horrigan J.P. i wsp.: Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 736-746.
15. Settle E.C., Stahl S.M., Batey S.R. i wsp.: Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin. Ther.* 1999; 21: 454-463.
16. Dhillon S., Yang L.P.H., Curran M.P.: Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008; 68: 653-689.
17. Pesola G.R., Avasarala J.: Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an emergency department. *J. Emerg. Med.* 2002; 22: 235-239.
18. Dunner D.L., Zisook S., Billow A.A. i wsp.: A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59: 366-373.

19. Balit C.R., Lynch C.N., Isbister G.K.: Bupropion poisoning: a case series. *Med. J. Aust.* 2003; 178: 61-63.
20. Ruffmann C., Bogliun G., Beghi E.: Epileptogenic drugs: a systematic review. *Expert Rev. Neurother.* 2006; 6: 575-589.
21. Spiller H.A., Ramoska E.A., Krenzelok E.P. i wsp.: Bupropion overdose: a 3-year multi-center retrospective analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 1994; 12: 43-45.
22. Paris P.A., Saucier J.R.: ECG conduction delays associated with massive bupropion overdose. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1998; 36: 595-598.
23. Shrier M., Diaz J.E., Tsarouhas N., Johnson R.W.: Cardiotoxicity associated with bupropion overdose. *Ann. Emerg. Med.* 2000; 35: 100.
24. Jorenby D.E., Leischow S.J., Nides M.A. i wsp.: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 685-691.
25. Mayers A.G., Baldwin D.S.: Antidepressants and their effect on sleep. *Hum. Psychopharmacol.* 2005; 20: 533-559.
26. Preskorn S.H.: Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J. Clin. Psychiatry* 1995; 56 suppl. 6: 12-21.
27. Lineberry T.W., Peters G.E. Jr, Bostwick J.M.: Bupropion-induced erythema multiforme. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 664-666.
28. McCollom R.A., Elbe D.H., Ritchie A.H.: Bupropion-induced serum sickness-like reaction. *Ann. Pharmacother.* 2000; 34: 471-473.
29. Huff J.C., Weston W.L., Tonnesen M.G.: Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983; 8: 763-775.
30. Shepherd G., Velez L.I., Keyes D.C.: Intentional bupropion overdoses. *J. Emerg. Med.* 2004; 27: 147-151.
31. Wang T.S., Shiah I.S., Yeh C.B., Chang C.C.: Acute psychosis following sustained release bupropion overdose. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2005; 29: 149-151.
32. Munhoz R.P.: Serotonin syndrome induced by a combination of bupropion and SSRIs. *Clin. Neuropharmacol.* 2004; 27: 219-222.
33. Clayton A.H., Pradko J.F., Croft H.A. i wsp.: Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 357-366.
34. Clayton A.H., Warnock J.K., Kornstein S.G. i wsp.: A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 62-67.
35. Croft H., Houser T.L., Jamerson B.D. i wsp.: Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin. Ther.* 2002; 24: 662-672.
36. Doraiswamy P.M., Krishnan K.R., Oxman T. i wsp.: Does antidepressant therapy improve cognition in elderly depressed patients? *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2003; 58: M1137-M1144.
37. Nebes R.D., Pollock B.G., Houck P.R. i wsp.: Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant therapy: a randomized, double-blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. *J. Psychiatr. Res.* 2003; 37: 99-108.
38. Butters M.A., Becker J.T., Nebes R.D. i wsp.: Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1949-1954.
39. Cassano G.B., Puca F., Scapicchio P.L., Trabucchi M.; Italian Study Group on Depression in Elderly Patients: Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 396-402.
40. Schmitt J.A., Kruijzinga M.J., Riedel W.J.: Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors. *J. Psychopharmacol.* 2001; 15: 173-179.
41. Furlan P.M., Kallan M.J., Ten Have T. i wsp.: Cognitive and psychomotor effects of paroxetine and sertraline on healthy elderly volunteers. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2001; 9: 429-438.
42. Kerr J.S., Powell J., Hindmarch I.: The effects of reboxetine and amitriptyline, with and without alcohol on cognitive function and psychomotor performance. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 42: 239-241.
43. Gualtieri C.T., Johnson L.G.: Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression. *Medscape General Medicine* 2007; 9: 22.
44. Zimmerman M., Posternak M., Friedman M. i wsp.: Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants? *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 1285-1289.
45. Zimmerman M., Posternak M.A., Attiullah N. i wsp.: Why isn't bupropion the most frequently prescribed antidepressant? *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 603-610.
46. Coleman C.C., King B.R., Bolden-Watson C. i wsp.: A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1040-1058.
47. Trivedi M.H., Rush A.J., Carmody T.J. i wsp.: Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 776-781.
48. Rush A.J., Batey S.R., Donahue R.M. i wsp.: Does pretreatment anxiety predict response to either bupropion SR or sertraline? *J. Affect. Disord.* 2001; 64: 81-87.
49. Rush A.J., Trivedi M.H., Carmody T.J. i wsp.: Response in relation to baseline anxiety levels in major depressive disorder treated with bupropion sustained release or sertraline. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 131-138.
50. Dewan M.J., Anand V.S.: Evaluating the tolerability of the newer antidepressants. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1999; 187: 96-101.
51. Settle E.C. Jr: Bupropion sustained release: side effect profile. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59 suppl. 4: 32-36.
52. Dunlop B.W., Nemeroff C.B.: The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007; 64: 327-337.