

Bupropiona

1. Denumire științifică:
Bupropionum
2. Denumiri comerciale:
Wellbutrin (SR, XR), Elontril (XR), Zyban (SR).
Bupropiona este disponibilă pe piața românească sub două forme: cu eliberarea susținută-SR (administrată de două ori pe zi) și cu eliberarea prelungită-XL (administrată o dată pe zi). (6,7)
3. Clasa de medicamente de care aparține:
Antidepresive (ATC: N06AX12)
4. Profil farmacologic:
- inhibitor al recaptării noradrenalinei și dopaminei IRND
5. Farmacocinetica:
Absorbția bupropionei nu este influențată de alimente.
 - pentru formula SR: C_{max} = 3-5 ore $T_{1/2}$ = 20 ore;
 - pentru formula XR: C_{max} = 5-7 ore, $T_{1/2}$ =20 ore.Bupropiona este metabolizată intens în principal de către CYP2B6.
Eliminarea se face renal și digestiv.
6. Mecanism de acțiune:
 - Bupropiona stimulează eliberarea presinaptică de noradrenalina și dopamina; blochează pompa de recaptare a dopaminei și a noradrenalinei (1, 2, 3).
 - Bupropiona este un antagonist neconcurențial al receptorilor nicotiniци de acetilcolină. Se crede că aceasta contribuie la efectele sale antidepresive, precum și la eficacitatea sa ca medicament de renunțare la fumat. (3).
 - Nu acționează asupra sistemului serotoninergic ca antidepresivele SSRI. Acest fapt determină un profil de efecte secundare caracterizat printr-un risc scăzut de disfuncții sexuale și sedare și cu scădere ponderală modestă. (6).
7. Indicații principale
 - Depresia majoră (1, 3, 5, 6, 7, 8, 10) (ANMDM, EMA, FDA) (în special în forma inhibată: disfuncție cognitivă, apatie, fatigabilitate, hiperemotivitate, retragere socială).
 - Depresia sezonieră. Tulburarea afectivă sezonieră (SAD) constă în episoade depresive majore recurente în perioadele de toamnă / iarnă, cu remisiuni în primăvară / vară. (1, 3, 6, 10)
 - Dependența de nicotină. Bupropiona este un antagonist la receptorii nicotiniци. În plus, s-a sugerat că efectul dopaminergic al medicamentului ar putea influența mecanismele de recompensă din adicții. (1,3,6, 7, 8, 10)
8. Alte indicații :
 - Augmentarea tratamentului antidepresiv: Bupropiona este utilizată în mod obișnuit ca agent de augmentare în combinație cu o clasă antidepresivă diferită, cum ar fi IRSS, IRNS sau mirtazapină. Motivul acestor asociații este că au mecanisme complementare de acțiune. (3, 5, 11)

- Depresia din Tulburarea afectiva bipolară:
Unul dintre aspectele cele mai controversate ale managementului tulburării bipolare este tratamentul depresiei cu antidepresive. În cazul bupropionei au existat studii care sugerează că medicamentul are probabilitate mai mică de a induce manie sau ciclări rapide, deși apar episoade maniacale. (1,3,5,6).
În Episodul depresiv din TAB I (9):
 - linia a doua, adjuvant cu Litiu/Valproat sau Antipsihotic atipic
 - evitare sau dacă e necesar folosire cu precauție: la pacienți cu istoric de manie, hipomanie induse de antidepresive, în prezența elementelor mixte, ciclare rapidă recent.
 - contraindicată utilizarea în monoterapie.
 În Episodul depresiv din TAB II (9):
 - utilizare rezervată, mai ales în monoterapie, pacienților cu depresie "pură" (non-mixtă)
 - de evitat la pacienții cu simptome mixte sau cu istoric de hipomanie indusă de antidepresive
 - conform studiilor: monoterapie, linia a doua: Bupropion, Sertralina, Venlafaxina; linia a treia: Fluoxetina.
- Tulburarea hiperchinetica cu deficit de atenție. În prezent, bupropiona este considerată un agent de a 2-a linie, cu posibile beneficii pentru acei pacienți ce prezintă comorbidități ca agresivitate sau abuz de substanțe. (1, 3, 6, 11)
- Disfuncții sexuale : Bupropiona nu induce disfuncții sexuale; poate fi utilizată în tratamentul disfuncției sexuale induse de antidepresiv în două moduri: înlocuirea antidepresivului care a indus efecte secundare sexuale sau prin adăugarea bupropionei ca tratament adjuvant (1,3,5,6,11).
Doze: 150-450mg/zi.
- 9. Efecte secundare: Cele mai comune reacții adverse: gura uscată, insomnie, amețea, constipație, inapetență, greață, varsături, dureri de cap.
Atenționări speciale, care impun întreruperea tratamentului: hipersensibilitate, convulsii (în special la doze mai mari de 300mg), idei de suicid (0,15%), simptome neuro-psihice (distonie, ataxie, parkinsonism, incoordonare, insomnie severă, manie) (7, 8, 10)
Din aceste motive este contraindicat în tulburările de alimentație, epilepsie, traumatisme/tumori cerebrale, sevraj la alcool (1,4,5,6,8).
- 10. Supradoza: convulsii, afectare cardiacă, halucinații, pierderea cunoștinței, deces. În cazul unui supradozaj se recomandă spitalizare, monitorizarea ECG și a semnelor vitale. Trebuie asigurate permeabilitatea căilor respiratorii, oxigenarea și ventilația adecvate. Se recomandă utilizarea de cărbune activat. Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru bupropion (1, 7, 8).
- 11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut (7, 8):
 - afectare renală: doza scăzută, monitorizare
 - afectare hepatică: doza scăzută, monitorizare
 - afectare cardiacă: prudență, monitorizarea TA

- vârstnici: prudenta (studii neconcludente)
- copii si adolescenți: prudenta
- sarcină (inclusiv risc de teratogenicitate), alăptare: Unele studii epidemiologice privind rezultatele sarcinii în urma expunerii materne la bupropionă în primul trimestru de sarcină au raportat o asociere cu un risc crescut de apariție a anumitor malformații congenitale (7). Aceste constatări nu sunt uniforme în toate studiile (10). Bupropiona nu trebuie utilizata în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu bupropionă, iar tratamentele alternative nu sunt o opțiune (categ de risc C). Bupropiona și metaboliții săi activi sunt excretați în laptele uman.(7,8)

12. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc):

- aproximativ 20% dintre persoanele tratate cu bupropion prezintă modificari EEG (6,7).
- nu se administreaza cu IMAO (risc de HTA). Este necesara o pauza de 14 zile între administrarea de IMAO si bupropion (6,7).
- se evita asocierea cu agenti dopaminergic (6,7) si alte medicamente care scad pragul convulsivant (tramadol, antipsihotice).
- evaluarea gradului de afectare înainte de a conduce masini sau de a se angaja in activitati potential periculoase (7).

Referinte:

1. Pag 57-62 Psihofarmacologie, Ghidul Prescriptorului S.M. Stahl et a 3-a editura Callisto.
2. Pag 284 Gabbard's TREATMENTS of PSYCHIATRIC DISORDERS 5-th Edition
3. <https://psychopharmacologyinstitute.com/antidepressants/bupropion-psychopharmacology/>
4. Simon A.B., Mount Sinai Expert Guides Psychiatry, Wiley Blackwell 2017, Pag 68
5. Pag 87-88 FUNDAMENTALS OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY 5-tfh edition Edited by Ian M Anderson & Hamish McAllister-Williams editura CRCpress
6. Pag 954 KAPLAN & SADOCK'S Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry 11th edition editura Lippincott Williams & Wilkins.
7. ANMDM - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman: RCP Elontril-cpr eliberare modificata, RCP Zyban –cpr eliberare prelungita
<https://www.anm.ro>
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_4430_14.03.12.pdf
https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_8027_29.12.06.pdf
8. European Medicines Agency
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bupropion_hydrochloride__36/WC500011827.pdf

9. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, *Bipolar Disorders*. 2018;1–74.

10. S. Food and Drug Administration

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018644s053lbl.pdf

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020358s060lbl.pdf

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021515s036lbl.pdf

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020711s045s046s047lbl.pdf

11. Goodman and Gillman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 13th ed., McGraw-Hill Education, 2018.