

# Bupropioonravi depressiooni korral: mono- ja kombinatsioonteraapia

Eduard Maron<sup>1,2</sup>, Triin Eller<sup>2</sup>,  
Veiko Vasar<sup>2</sup> – <sup>1</sup>Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla psühhiaatrikliinik,  
<sup>2</sup>TÜ psühhiaatrikliinik

**Võtmesõnad:** bupropioon, antidepressant, depressioon

**Bupropioon on ainus dopamiini ning noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor, mis on näidustatud depressiivse häire ja aastaajast sõltuva meeleoluhäire raviks, olles kliiniliste uuringute põhjal niisama tõhus kui teised antidepressandid. Kaksikümmend aastat kliinilist praktikat kinnitab bupropiooni ohutust ning efektiivsust, seega on ta kasutatav esimese valiku preparaadina. Üha enam tõendeid räägib ka bupropiooni kasutamise poolt juhtudel, kui depressiivne sümptomaatika serotoniini tagasihaarde inhibiitorite abil ei taandu või taandub vaid osaliselt. Mitmed uuringud kinnitavad bupropiooni eeliseid serotonergiliste antidepressantide ees melanhoolsete sümptomite ravis. Ülevaates on keskendutud bupropioonravi eelistele depressiivsete patsientide ravis, et optimeerida selle kasutamist arstlikus praktikas.**

## BUPROPIOONI FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Bupropioon on madala molekulaarkaaluga ühend, mis inhibeerib dopamiini ja noradrenaliini tagasihaaret (1). Bupropiooni toimemehhanismi on aastaid uuritud

ning ülevaade sellest on olemas, ometi ei ole suudetud seletada toime kõiki üksik-elemente. Arvatakse, et suur osatähtsus on aktiivsel metaboliidil hüdroksübupropioonil. On kindlaks tehtud, et bupropioonil ei ole olulist afiinsust mitmete retseptorite, näiteks  $\alpha$ - ja  $\beta$ -adrenoretseptorite, serotoniini, dopamiini ja nikotiini retseptorite suhtes (1, 2). Ravimil on vähene afiinsus serotoniini transpordisüsteemis. On näidatud, et roti hüpotalamuses inhibeerib ta serotoniini haaret närvilõpmetesse 200 korda nõrgemini kui imipramiin (3). Eelnevad elektrofüsioloogilised uuringud kinnitavad, et bupropiooni esmaseks toimekohaks on *locus caeruleus*'e noradrenergilised neuronid, juhtides arusaamani, et toime taga võiks olla noradrenaliini vabanemine, mis kaudselt käivitab serotoniini aktiivsuse (4, 5). *In vivo* on bupropiooni toimet ekstratsellulaarsele monoamiinide tasemele uuritud mikrodialüüsi abil. Need katsed näitavad, et bupropioon suurendab ekstratsellulaarse noradrenaliini ja dopamiini kontsentratsiooni roti hipokampuses (6). Antidepressiivsetes annustes suurendab bupropioon noradrenaliini ja dopamiini ekstratsellulaarset kontsentratsiooni roti hüpotalamuses, *nucleus accumbens*'is ning frontaalkorteksis (7). Ometi näitavad positronemissioontomograafilised uuringud inimestel, et alla 22% dopamiini transportijatest seonduvad bupropiooniga (8). See on vähem, kui võiks arvata ravimist, mille toimet seostatakse peamiselt dopamiini transportija inhibeerimisega. Nagu

uuringu autorid kinnitavad, on serotoniini selektiivsete tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) kasutamisel serotoniini transportijad 80% ulatuses hõivatud ning kokaiini toimeks on vajalik 50%-line dopamiini transportija seondumine. Ometi ei pruugi otsene korrelatsioon retseptorite hõivatuse ja toime vahel olla tingimata põhjendatud. Näiteks on nii SSRId kui ka kokaiini afiinsed ka teiste monoamiinide transportijate suhtes, kuid need mõjud ei ole seletatavad üksnes toimega üksiktransportijasse. Kuna üksiktransportija sidumisprotsent ei seleta ära kõiki SSRIde ega kokaiini toimeid, ei lükka bupropiooni väike dopamiini transportija sidumisprotsent ilmingimata ümber selle valgu rolli ravimi toime mehhanismis.

Oluline on, et bupropiooni metaboliidid on samuti aktiivsed (9). Bondarev kolleegidega (10) on näidanud, et metaboliit S,S-hüdroksübupropioon on afiinne noradrenaliini ja dopamiini transportija suhtes vastavalt 3,85 ning 1,02  $\mu\text{M}$ . Varasemad uuringud on näidanud, et bupropiooni süstimisel rottidesse ennetab see 6-hüdroksüdopamiini poolt esile kutsutud dopamiini ja noradrenaliini depletsiooni (11). Ometi on idee, et bupropiooni vaadeldakse pigem kui kahese toimega tagasihaarde inhibiitorit, mitte spetsiifilise dopamiini tagasihaarde inhibiitorit, vaieldav (9). Hiljutised uuringud on näidanud, et bupropioon reguleerib monoamiinide kontsentratsiooni, mõjutades monoamiinide vesikulaarset transporti, millel võib olla antidepressiivne toime (12). Kokkuvõttes annab bupropiooni antidepressiivse toime dopamiini ja noradrenaliini tagasihaarde pärssimise ning vesikulaarse monoamiinide transportija võimendamise ühine efekt. Ilmselt on bupropioonil ka võime moduleerida monoamiinide vabanemist. Sel juhul, mõjutades vesikulaarse monoamiini transportijat, suurendab bupropioon dopamiini, noradrenaliini ja/või serotoniini hulka, ning inhibeerides samas nende neurotransmitterite tagasihaaret, tugevneb esimene toime veelgi (9).

## **BUPROPIOONI KLIINILISED NÄIDUSTUSED NING VÕIMALIK KASUTUS**

Praegu on bupropioon näidustatud depressiivse ning bipolaarse häire raviks, samuti suitsetamisvastase preparaadina (13, 14). Bupropioon on esimene nikotiinil mittepõhine aine suitsetamisest loobumiseks, samuti esmavalik nikotiinil mittepõhineval sekkumisel. Näidatud on ka bupropiooni efektiivsust aastaegadest sõltuva meeleoluhäire ravis (15) ning seda on kasutatud alternatiivse stimuleeriva ravina tähelepanu- ja aktiivsushäirega patsientidel (16). Psühhiaatrid ordineerivad bupropiooni SSRIde poolt indutseeritud seksuaalse düsfunktsiooni (nii seksuaalse soovi, erutuvuse kui ka orgasmi häirete) puhul, kuigi ametlikud uuringud ei kinnita alati ravimi tõhusust selles vallas (17). Lisaks on mõned uuringud näidanud, et bupropioonist võib kasu olla mitmete väsimussündroomide ja neuropaatilise valu korral (18, 19). Tõestamata andmetel võivad bupropioonil olla ka põletikuvastased omadused. See võib muuta bupropiooni eriti heaks esmavalikuks, kui depressiooniga kaasneb Crohni tõbi, reumatoidartriit või mõni muu haigus, mis on seotud tuumorinekroositeguri poolt vahendatud patoloogiaga (9).

Kokkuvõtvalt võib öelda, et pärast 20 aastast kasutamist on bupropioon endiselt ohutu ja toimiv antidepressant. Bupropiooni kasutamine afektiivsete häirete korral on mitmene. USA toidu- ja ravimiameti (FDA) hiljutine kinnitus aastaajast sõltuva meeleoluhäire kohta on üks näide selle ravimi jätkuvast kasulikkusest. Ilmneb, et paljud patsiendid võivad edukalt alustada selle ravimiga, kõrvaltoimeid aitab vältida algannuse hoolikas jälgimine.

Asjakohased oleksid ka lisauuringud teiste neuropsühhiaatriliste häirete kohta, et leida rühmi, kel võiks bupropioonist abi olla.

## **MONOTERAAPIA BUPROPIOONIGA**

On palju erineva mahu ja kvaliteediga uuringuid, kus on näidatud bupropiooni

efektiivsust ning ohutust depressiooni ravis võrreldes platseebo või teiste antidepressantidega erinevates patsiendirühmades. Nüüdseks avaldatud uuringute põhjal võib väita, et bupropioon on depressiooni ravis niisama tõhus kui SSRId (19, 20). Näiteks hiljutine metaanalüüs seitsme ambulatoorsetel depressiivsetel haigetel teostatud juhuslikustatud topeltpimedada bupropiooni (n = 732) ja SSRIde (fluoksetiin, n = 339; sertraliin, n = 343; paroksetiin, n = 49) võrdlusuuringute originaalandmetest selgub, et bupropioon on niisama tõhus kui SSRId, samuti olid ravimid samavõrra talutavad (20). Ravivastuse ja remissiooni tase bupropiooni kasutamisel (62% ja 47%) olid võrreldavad SSRIde omadega (63% ja 47%), samas olid näitajad aktiivse ravimi rühmades paremad kui platseeborühmas (51% ja 36%, kõigi võrdluste korral  $p < 0,001$ ). Ometi ilmnes olulise erinevusena SSRIde poolt indutseeritud kõrgem seksuaalse düsfunktsiooni tase, samas ei põhjustanud bupropioon rohkem seksuaalfunktsiooni häireid kui platseebo. Teisest küljest on leidnud üha enam kinnitust, et muutes patsiendi ravi SSRI-resistentsel depressioonihäigel, on üleminek bupropioonile või mõnele muule mitte-SSRI-le parem valik kui teisele SSRI-le üleminek (21, 22). Enamgi veel, vastupidi kliinilisele kogemusele ei ole erinevust bupropiooni ja SSRIde anksiolüütilises toimes, kui neid kasutatakse depressiivse häire raviks. Kõigi depressiivse häire kättesaadavate topeltpimedate juhuslikustatud kliiniliste uuringute põhjal, kus on võrreldud bupropiooni ja SSRIde toimet, võib väita, et ei ole ajalist erinevust ärevussümptomite taandumises (23).

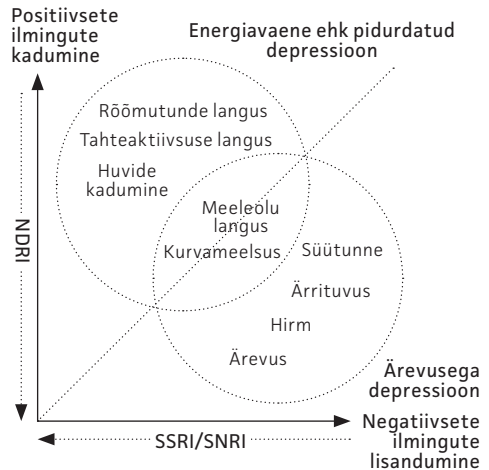
Kuigi hiljutise metaanalüüsi põhjal 12 uue põlvkonna antidepressantide kohta ilmnesid nii tõhususes kui ka talutavuses eelised estsitalopraamil, ei erine bupropioon statistiliselt estsitalopraamist ei depressiivsete sümptomite taandumise, ravivastuse ega remissiooni määra poolest (23–25). Samas oli bupropiooni seksuaalse talutavuse profiil oluliselt parem kui estsitalopraamil, olles sarnane platseeboga (25).

Hiljuti hindas Hewett kolleegidega (26) bupropioon XRi ja venlafaksiin XRi efektiivsust, ohutust ja talutavust võrdlevalt platseeboga täiskasvanud depressiivsetel ambulatoorsetel haigetel. Patsiendid olid juhuslikustatud järgmistesse rühmadesse: 1 x päevas bupropioon XRi 150 mg (n = 187); 1 x päevas pikendatud vabanemisega venlafaksiin XRi 75 mg (n = 187) ja platseebot (n = 197) 1 kuni 4 nädalat. 5. nädalal oli võimalus doosi kahekordistada, kui ravivastus selleks ajaks ei olnud piisav. Selles topeltpimedada juhuslikustatud uuringus oli bupropioon XRil annuses kuni 300 mg ja venlafaksiin XRil annuses kuni 150 mg võrdväärne antidepressiivne efekt, kõik kliinilised sümptomid paranesid oluliselt ravimite kasutamisel võrreldes platseeboga. Samade uurijate teises sarnase ülesehitusega uuringus ilmnes bupropioon XRiga nõrgem paranemine algtasemest võrreldes venlafaksiin XRiga, tõenäoliselt on põhjuseks erinevused rühmade vahel (Hewett jt, ilmumas). Huvitav, et varem on Little kolleegidega (27) näidanud, et hoolimata sarnasest ravivastuse tasemest bupropioonil ja venlafaksiinil, võivad mängus olla erinevad mustrid piirkondlikus aju metabolismis. Hewett kolleegidega (28) on korraldanud 10nädalase platseeboga kontrollitud uuringu eesmärgiga selgitada pikendatud vabanemisega bupropiooni (150–300 mg üks kord päevas) tõhusust ja talutavust depressiivsetel haigetel vanusega 65 ja enam aastat. Enamikus kliinilistes hindamistes saadi märkimisväärne paremus platseeboga võrreldes, muu hulgas tervisetulemuste mõõtmistes motivatsiooni ja energia, samuti eluga rahulolu osas. Kõrvaltoimed olid üldiselt kerged kuni mõõdukad ning ravirühmiti sarnased. Uuring näitas, et pikenenud vabanemisega bupropioon on efektiivne ja hästi talutav depressiooni raviks vanuritel (28).

Depressiivsed patsiendid kaebavad sageli sümptomeid nagu huvi- ja energiapuudus, samuti motivatsioonitus. Need n-õ depressiooni tuumsümptomid on seotud vähenenud positiivse afektiga (29). Valdav

osa – 73–97% depressioonihaigetest – kaebab esimeses ja teises ravietapis väsimust või energiapuudust (30). Sümptomid nagu väsimus, huvi- ja energiapuudus näivad halvemini ning aeglasemalt alluvat kõigile raviliikidele, sh psühhoteraapiale (30, 31). On arvatud, et mesokortikolimbilise dopaminergilise süsteemi düsfunktsioon (hüpo-funktsioon) võib olla aluseks sellistele depressiooni sümptomitele nagu motivatsiooni kadu, huvipuudus ja võimetus kogeda naudingut (vt jn 1). Seega, antidepressandid, mis suurendavad dopamiini vabanemist mesokortikolimbilises regioonis, võivad sellist süptomaatikat parandada (31). Joonis 2 on hüpooteetiline mudel, mis illustreerib antidepressantide erinevaid toimeid positiivsetele ja negatiivsetele afektiivsetele sümptomitele. Üha enam on tõendus, et bupropioon annab kliinilise eelise SSRIdega võrreldes väsimusega seotud sümptomite ravis (18). Täpsemalt, kuue topeltpimedat juhulikustatud kliinilise uuringu koondandmed kinnitavad, et bupropiooniga taanduvad unisus ja väsimus paremini kui SSRIdel või platseebo korral. Enamgi, bupropioonile reageerinute hulgas, võrreldes SSRIdel reageerinutega, esines vähem residuaalset hüpersomniat (20,5% vs 32,1%;  $p = 0,001$ ), residuaalset väsimust (19,5% vs 30,2%;  $p = 0,002$ ) (32). Varem oli näidatud bupropiooni paremust

energia, naudingut ja huviga seotud sümptomite ravis võrreldes platseeboga (33).

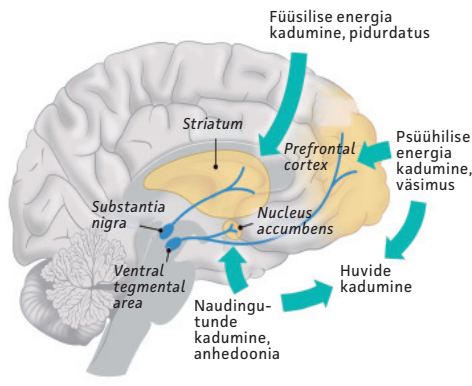


**Joonis 2.** Hüpooteetiline mudel antidepressantide erinevatest toimetest positiivsetele ja negatiivsetele meeleolusümptomitele (kohandatud artiklist Nutt, et al 2007 (31)).

NDRI – noradrenaliini ja dopamiini selektiivne tagasihaarde inhibiitor, SSRI – serotoniini selektiivne tagasihaarde inhibiitor, SNRI – serotoniini ja noradrenaliini selektiivne tagasihaarde inhibiitor.

**BUPROPIOON KOMBINATSIOONIDES**

Ravimite kombineerimist või augmenteerimisstrateegiaid, muu hulgas teise ravimi või antidepressandi lisamist esimesele antidepressandile, soovitatakse patsientide puhul, kes esimesele antidepressandile reageerisid kas osaliselt või ebapiisavalt (34). Mitmed uuringud kinnitavad, et SSRI-de ja venlafaksiini kombineerimine bupropiooniga on levinuim strateegia kliinilises praktikas (35) ning on sageli tõhus viis ravida patsiente, kel on ravile allumatu või ravi suhtes resistentne depressioon (36). Praegu kättesaadavate avatud uuringute ja retrospektiivsete ülevaadete alusel on ravivastuse protsent bupropiooni augmentatsiooni korral 40–83 (36). Oluline depressiivsete sümptomite vähene-mine saadi ka väikeses ambulatoorsete depressiivsete haigete uuringurühmas, kes ei paranenud kas duloksetiini või bupropiooniga, kuid said seejärel 4 nädala jooksul kombineeritud ravi nende kahe ravimiga (37).



**Joonis 1.** Aju dopaminergilise süsteemi skemaatiline diagramm ja võimalikud sümptomite päritolukohad (kohandatud artiklist Nutt, et al. 2007 (31)).

STAR\*D (depressiooni kombinatsioonravi alternatiivsed võimalused, *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) uuringu suuremas depressioonihaigete rühmas leidis Trivedi koos kolleegidega (38), et augmenteerimine kestva vabanemisega bupropiooniga (kuni 400 mg päevas) leevendas depressiooni sümptomite raskust patsientidel, kes ei olnud saavutanud remissiooni 12nädalase tsitalopraamraviga (keskmine lõppannus 55 mg päevas). HRSD-17 (17punktine Hamiltoni depressiooni hindamisskaala, 17-item *Hamilton Rating Scale for Depression*) skaala järgi vastas ravile 29,7% patsientidest ning 16vältelise enesekohase depressiivsete sümptomite jälgimisskaala QIDS-SR-16 (16punktine depressiooni-sümptomaatika küsimustik – hinnang enda kohta, 16-item *Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report*) põhjal 39,0%. Autorid kinnitasid, et nende kahe ravimi kombinatsioonil oli mitmeid eeliseid, muu hulgas depressiooni raskusastme, sümptomite arvu vähenemises, samuti esines vähem ebasoodsaid kõrvaltoimeid. See tulemus näitas ka, et remissioonide osakaal (nii HRSD-17 kui ka QIDS-SR-16 skaalal) kombinatsioonravi korral oli oluliselt suurem kui eraldi uuringus, kus tsitalopraami ebapiisava efekti korral viidi patsiendid üle kestva vabanemisega bupropioonile (38). Selles uuringus oli remissiooni tase kestva vabanemisega bupropiooni augmentatsioonil HRSD-17 skaalal 21,3% ja QIDS-SR-16 skaalal 25,5%. See tulemus toetab eelnevaid andmeid, et kombinatsioonravi efektiivsus on suurem kui SSRI-del või bupropioonilt üleminekul teisele antidepressandi rühmale. Lam kolleegidega (39) võrdles tsitalopraami ja kestva vabanemisega bupropiooni kombinatsiooni (n = 32) nendelt ravimitelt teineteisele üleminekuga (n = 29), kui monoterapia ei olnud 6 nädala jooksul olnud tõhus. Kombinatsioonravi oli edukam kui ühelt monoterapialt teisele üleminek nii depressiivsete sümptomite vähenemises, ravivastuse andnud patsientide arvu osas (56% vs 38%)

kui ka remissioonide osakaalus (28% vs 7%;  $p < 0,05$ ). Kombinatsioonravi oli hästi talutav, rühmad ei erinenud kõrvaltoimete sageduse ega kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamiste poolest (39).

Eelnevaga kooskõlas leidsime ka meie, et bupropiooni augmentatsioon andis hea ravivastuse enamikul estsitalopraami suhtes resistentsetel patsientidel (40). Meie uuringus reageeris kolmandik patsientidest 12 nädalat kestnud estsitalopraamravile ebapiisavalt või osaliselt isegi pärast annuse tõstmist 20 mg-ni päevas. Ometi saavutas 53,7% estsitalopraamravile mittereageerinutest remissiooni 6nädalase kombineeritud raviga 20 mg estsitalopraami ja 150–300 mg bupropiooniga, kusjuures vaid 7,3% patsientidest katkestas ravi kas kõrvaltoimete või vähesse efektiivsuse tõttu. Leidsime ka, et estsitalopraamravi ebapiisav või osaline efekt oli seotud melanhoolsete sümptomite esinemisega. Monoterapiale estsitalopraamiga mittereageerinud patsientidel esines oluliselt enam melanhoolsete sümptomitega depressiooni kui ravile reageerinutel (86,4% vs 63,4%;  $p = 0,007$ ), neil esines uuringu ajal ka enam kõrvaltoimeid nagu nõrkus ja väsimus. Seega toetavad ka meie uuringu andmed bupropiooni kasutamist melanhoolse depressiooniga patsientide ravis.

## JÄRELDUSED JA SOOVITUSED

Ravivastuse parandamiseks ja optimeerimiseks depressiooni korral on äärmiselt oluline leida uusi võimalikke ravivalikuid ja strateegiaid. Keskendudes depressiooni juhtivatele või peamistele sümptomitele, võib oluliselt soodustada patsientide paranemist ja suurendada remissioonide määra. Mitmed uuringud tõestavad, et bupropiooni lisamine raviskeemi depressioonihaigetel, kes SSRIde abil ei ole paranenud, on üldjoontes hästi talutav ja paljude haigete puhul hästi toimiv. Bupropioonravi võib hästi aidata naudingutunde kadumise, huivituse, väsimuse ja energiapuuduse korral, mis serotoninergilistele antidepressantidele hästi ei allu. Seega võib bupropioon olla esime-

seks valikuks melanhoolse depressiooni korral. Kuigi enamik depressiooniaigetest tarvitab bupropiooni 300 mg päevas, võib ravivastuse saada päevase annusega 150–300 mg (9), kusjuures bupropiooniurintegutes ei ole leitud olulist erinevust 150 mg ja 300 mg vahel depressiivsete sümptomite taandumises ega kõrvaltoimete raskuse ja sageduse osas (40, 41). Oluline on, et ravi antidepressantidega peab kestma kauem kui tüüpilised kliinilised uuringud, kuna

tagasilangused on ravikatkestuste korral tavalised. Nii nagu ka teiste antidepressantide korral, võtab maksimaalne paranemine bupropiooni kasutamisel aega vähemalt 4 nädalat (9).

#### HUVIDE DEKLARATSIOON

Eduard Maron on tegutsenud Lundbecki ja GlaxoSmithKline'i konsultandina, saades neilt grandid ja honorari.

*Eduard.Maron@ut.ee*

#### KIRJANDUS

- Ascher JA, Cole JO, Colin JN, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56(9):395–401.
- Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, et al. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev* 2006;12(3–4):178–207.
- Ferris RM, Cooper BR, Maxwell RA. Studies of bupropion's mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1983;44(5 Pt 2):74–8.
- 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(2):133–41.
- Dong J, Blier P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155(1):52–7.
- Piacentini MF, Clincckers R, Meeusen R, et al. Effect of bupropion on hippocampal neurotransmitters and on peripheral hormonal concentrations in the rat. *J Appl Physiol* 2003;95(2):652–6.
- Li SX, Perry KW, Wong DT. Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats. *Neuropharmacology* 2002;42(2):181–90.
- Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, et al. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163(1):102–5.
- Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother* 2006;6(9):1249–65.
- Bondarev ML, Bondareva TS, Young R, et al. Behavioral and biochemical investigations of bupropion metabolites. *Eur J Pharmacol* 2003;474(1):85–93.
- Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA. Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215(1):127–34.
- Rau KS, Birdsall E, Hanson JE, et al. Bupropion increases striatal vesicular monoamine transport. *Neuropharmacology* 2005;49(6):820–30.
- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11(3):225–55.
- Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337(17):1195–202.
- Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry* 2005;58(8):658–67.
- Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, et al. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;57(7):793–801.
- DeBattista C, Solvason B, Poirier J, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blind study of adjunctive bupropion sustained release in the treatment of SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2005;66(7):844–8.
- Pae CU, Lim HK, Han C, et al. Fatigue as a core symptom in major depressive disorder: overview and the role of bupropion. *Expert Rev Neurother* 2007;7(10):1251–63.
- Jefferson JW. Bupropion extended-release for depressive disorders. *Expert Rev Neurother* 2008;8(5):715–22.
- Thase ME, Haight BR, Richard N, et al. 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(8):974–81.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354(12):1231–42.
- Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63(7):699–704.
- Papakostas GI, Montgomery SA, Thase ME, et al. Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68(12):1907–12.
- Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006532.
- Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, et al. 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(5):736–46.
- Hewett K, Chrzanoski W, Schmitz M, et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2009;23(5):531–8.
- Little JT, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005;57(3):220–8.
- Hewett K, Chrzanoski W, Jokinen R, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2009; Jan 22 (Epub ahead of print).

29. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991;100(3):316–36.
30. Demyttenaere K, De Fruyt J, Stahl SM. The many faces of fatigue in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8(1):93–105.
31. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 2007;21(5):461–71.
32. Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, et al. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: a comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006;60(12):1350–5.
33. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67(6):865–73.
34. Trivedi MH. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15(1):59–70.
35. Mischoulon D, Nierenberg AA, Kizilbash L, et al. Strategies for managing depression refractory to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a survey of clinicians. *Can J Psychiatry* 2000;45(5):476–81.
36. Zisook S, Rush AJ, Haight BR, et al. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006;59(3):203–10.
37. Papakostas GI, Worthington JJ 3rd, Iosifescu DV, et al. The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2006;23(3):178–81.
38. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354(12):1243–52.
39. Lam RW, Hossie H, Solomons K, et al. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3):337–40.
40. Maron E, Eller T, Vasar V, et al. Effects of bupropion augmentation in escitalopram-resistant patients with major depressive disorder: an open-label, naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2009;70(7):1054–6.
41. Reimherr FW, Cunningham LA, Batey SR, et al. A multicenter evaluation of the efficacy and safety of 150 and 300 mg/d sustained-release bupropion tablets versus placebo in depressed outpatients. *Clin Ther* 1998;20(3):505–16.

## SUMMARY

### **Bupropion treatment in depression: mono- and combination therapy**

Bupropion, a norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor, is approved for use in major depression and seasonal affective disorder and has demonstrated comparable efficacy in comparison to other antidepressants in clinical trials. Even after 20 years of introduction, bupropion has remained a safe and effective antidepressant, suitable for first-line use. There is increasing evidence that bupropion is one of the most widely selected agents and an effective augmenting agent for

depressive patients with insufficient or partial response to serotonin re-uptake inhibitors. Several studies suggest that bupropion may offer a certain advantage over serotonergic antidepressants in the treatment of melancholic features of depression, including loss of pleasure, loss of interest, loss of energy and fatigue. The current review focuses on the therapeutic benefits of bupropion treatment in depressive patients in order to optimize its use in clinical practice.