

ESA LEINONEN

LT, professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto,
lääketieteen tieteenalaysikkö,
TAYS toimialue 5 (psykiatria)
esa.leinonen@pshp.fi

HANNU KOPONEN

LT, professori
Itä-Suomen yliopisto ja
KYS, psykiatria

Bupropioni – vanha masennuslääke, uusi vaihtoehto

- Bupropioni on laajasti tutkittu ja muualla pitkään käytetty vakavan masennustilan lääkehoito, joka voi olla käyttökelpoinen vaihtoehto SSRI-lääkkeille.
- Bupropionin keskushermostovaikutukset poikkeavat muiden masennuslääkkeiden vaikutuksista. Kliinisten vaikutusten arvioidaan perustuvan dopamiinin ja noradrenaliinin neuronaalisen takaisinoton estoon.
- Vaikutusmekanisminsa vuoksi bupropioni voi hyödyttää erityisesti potilaita, joiden oireistossa korostuvat energian puute ja mielihyvän kokemuksen menetys.
- Muista masennuslääkkeistä poikkeavan haittavaikutusprofiilinsa vuoksi bupropioni voi tarjota etuja myös potilaille, joiden oireistoon liittyy häiriöitä seksuaalitoiminnoissa tai painonhallinnassa.

Vakavan masennustilan lääkehoidossa käytetään usein ensisijaisesti serotoniinin takaisinoton estoon perustuvia SSRI-masennuslääkkeitä, joskin uusien kaksoisvaikutteisten, sekä serotoniinin että noradrenaliinin takaisinoton estoon perustuvien lääkkeiden käyttö on myös yleistä. Masennuslääkehoidossa tapahtuneesta kehityksestä huolimatta hoitovasteen saavuttaa nykyisin käytössä olevilla lääkkeillä kuitenkin vain noin kaksi kolmasosaa potilaista ja noin kolmasosa toipuu. Lisäksi nykyistenkin masennuslääkkeiden käyttöön liittyy akuutteja ja pitkäaikaisia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, suun kuivumista, päänsärkyä, lisääntynyttä hikoilua ja seksuaalitoiminnan häiriöitä, joiden vuoksi uusien lääkehoitojen kehittäminen ja käyttöönotto on perusteltua. Masennuslääkehoidon mahdollisiin metabolisiin vaikutuksiin tulee kiinnittää huomiota, koska masennukseen liittyy jo sinänsä metabolisen oireyhtymän kehittymisen riski (1). SSRI-lääkkeiden aiheuttama hyponatremia ja verenvuotojen vaara on myös noussut huomion kohteeksi erityisesti vanhuksia hoidettaessa.

Bupropionia on käytetty laajasti masennuksen hoitoon esimerkiksi Yhdysvalloissa 1990-luvulta lähtien. Se on ollut suosittu mm. masennuslääkeyhdistelmissä vaikeahoitoisen masennustilan hoidossa. Suomessa bupropionin kahdesti vuorokaudessa otettavaa tablettimuotoa (Zyban) on käytetty tupakoinnin lopettamisen tueksi vuodesta 2003. Bupropionin hitaasti vapautuva muoto (Voxra) sai myyntiluvan masennuksen hoitoon ensimmäisissä EU-maissa vuonna 2007 ja Suomessa myyntilupa hyväksyt-

tiin tammikuussa 2010. Depression Käypä hoito -suosituksen päivitykseen vuodelta 2010 bupropioni ei ennättänyt.

Keskushermostovaikutukset

Bupropioni eroaa kemialliselta rakenteeltaan ja vaikutusmekanismiltaan kaikista muista masennuslääkkeistä. Sen antidepressiivinen vaikutus perustuu dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinoton estoon ja siten näiden hermovälittäjäaineiden vaikutuksen tehostumiseen. Takaisinoton estymisen vuoksi solunulkoiset dopamiinipitoisuudet kasvavat esimerkiksi aivojen ”mielihyväkeskuksessa”, nucleus accumbensissa.

Toisaalta dopaminergista ja noradrenergista toimintaa salpaavat lääkkeet näyttävät vähentävän bupropionin vaikutuksia. PET-tutkimuksissa kuitenkin vain 15–25 % dopamiinivälittäjäaineproteiinista (DAT) estyy bupropionin terapeuttisilla annoksilla (2). Suoraa yhteyttä DAT-miehitysasteen ja antidepressiivisen tehon välillä ei ole pystyttykään osoittamaan. Kliinisessä käytössä liian korkea DAT-miehitysaste tai liian nopea DAT-vaikutus olisi haitallinen, koska siihen liittyisi voimakas euforia ja huumeikäytön vaara, kuten amfetamiinilla tai kokaiinilla. Vertailun vuoksi mainittakoon, että SSRI-lääkkeillä antidepressiivisen vaikutuksen aikaansaamiseksi tarvitaan serotoniinivälittäjäaineen (SERT) pö- rät 80–90-prosenttinen esto. Prefrontaalikorteksilla ei ole DAT-proteiinia ja siellä bupropionin vaikutukset voivat dopamiininkin osalta välittyä noradrenaliinin takaisinotonestäjäproteiinin (NET) kautta.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Vanhala M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Koponen H. Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome. A 7-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:137–42.
- 2 Arias HR. Is the inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by bupropion involved in its clinical actions. *Int J Biochem Cell Biology* 2009;41:2098–108.
- 3 Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2006;6:1249–64.
- 4 Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Therapeutics* 2005;27:1685–94.
- 5 Thase ME, Haight BR, Richard N ym. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: A meta-analysis of original data from 7 controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005;66:974–81.
- 6 Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R ym. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2010;24:521–9.
- 7 Croft H, Houser TL, Jamerson TL ym. Effect on body weight of bupropion sustained release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Therapy* 2002;24:662–72.
- 8 Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M ym. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2009;23:531–8.
- 9 Clayton AH, Croft HA, Horriang JP ym. 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;67:736–46.
- 10 Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC ym. 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;67:865–73.
- 11 Thase ME, Clayton AH, Haight BR ym. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482–8.
- 12 Weichs KL, Houser TL, Batey SR ym. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:753–61.
- 13 Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR ym. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28–40.

Bupropionilla ei ole merkittäviä suoria vaikutuksia SERT-välittäjäaineeseen tai postsynaptisiin reseptoreihin, kuten serotoniini-, dopamiini-, asetyylikoliini- histamiini- tai alfa- ja beeta-adrenergisiin reseptoreihin (3,4).

Farmakokinetiikka

Bupropioni metaboloituu elimistössä CYP2B6:n välityksellä hydroksibupropioniksi (3). Tämän CYP-isoentsyymin määrässä on huomattavia yksilöllisiä eroja geneettisen vaihtelun vuoksi, ja siksi bupropionin kanta-ainepitoisuudet saattavat vaihdella moninkertaisesti. Geneettisen vaihtelun kliininen merkitys, vaikkakin se muuttaa kanta-aineen ja päämetaboliitin suhdetta, on epäselvä, koska lääkeaineen kliiniset vaikutukset perustuvat sekä kanta-aineeseen että metaboliitteihin. CYP2B6:n lisäksi myös useat muut CYP-isoentsyymit osallistuvat bupropionin metaboliaan, joskin vähäisemmässä määrin. Päämetaboliitti hydroksibupropioni (erityisesti sen *s-enantiomeeri* radafaksiini) ja treohydrobupropioni estävät myös DAT-proteiinia ja myös erytrohydrobupropioni lienee biologisesti aktiivinen. On arvioitu että hydroksimetaboliitin biologinen aktiivisuus olisi noin 50 % ja sekä treo- että erytrohydroksibupropionin aktiivisuus noin 20 % kanta-aineen aktiivisuudesta.

Bupropionin farmakokinetiikka vaihtelee jonkin verran valmistemuodoittain. Suomessa masennustilan hoidossa käytössä olevan hitaasti vapautuvan tablettimuodon kinetiikka mahdollistaa annostelun kerran päivässä. Koko lääkeannos otetaan aamulla, ja näin voidaan välttää huippupitoisuuteen mahdollisesti liittyvää liiallista aktivoitumista nukkumaanmenoaikaan. Hitaasti vapautuvan tablettimuodon huippupitoisuus saavutetaan noin 5 tunnissa ja kerta-annoksen jälkeen sekä kanta-aineen että hydroksimetaboliitin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin hiukan alle vuorokausi. Hoidon edetessä hydroksibupropionin pitoisuudet ylittävät moninkertaisesti kanta-ainepitoisuudet (hydroksibupropioni vastanneekin suurelta osin NET-proteiinin estovaikutuksesta). Treo- ja erytrohydrobupropionin puoliintumisaika on pidempi, noin puolitoista vuorokautta, ja niidenkin pitoisuudet ylittävät vakaassa tilassa kanta-aineen pitoisuuden (4).

Koko lääkeaineen, aktiiviset metaboliitit mukaan lukien, vakaa tila lääkeainepitoisuuksissa saavutetaan siis aikaisintaan viikon hoidon jälkeen, mutta vanhuksilla sen saavuttaminen voi kestää pidempään. Sukupuolella on korkeintaan vähäinen merkitys eikä tupakoinnilla näytä olevan merkittävää vaikutusta pitoisuuksiin. Bupropioni kertyy kudoksiin ja sen pitoisuudet esimerkiksi aivoissa ovat moninkertaisia plasman pitoisuuksiin verrattuna.

Haitat

Univaikeudet, päänsärky, suun kuivuminen ja pahoinvointi ovat bupropionin tavallisimpia haittoja. Serotonergisen vaikutuksen puuttumisen vuoksi bupropionin seksuaaliset sivuvaikutukset ovat 4–6 kertaa harvinaisempia kuin SSRI-lääkkeillä.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituiden haitat ovat olleet vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia (5,6). Haittojen vuoksi bupropionihoidon keskeyttäneiden potilaiden määrä tutkimuksissa on ollut noin 5 %, lumeryhmässä noin 4 %. Thasen ym. meta-analysissä haittojen vuoksi keskeyttäneiden määrä oli bupropioni- ja SSRI-ryhmässä sama (7 %) ja vakavien haittatapahtumien määrä molemmissa ryhmissä oli pieni (alle 1 %) (5).

Kliinisissä lääketutkimuksissa, joissa bupropionin annos on ollut enimmillään 450 mg/vrk, kouristusten esiintyvyys on ollut 0,1 %. Turvallisuussyistä bupropionia ei suositeta annettavaksi potilaille, joilla on ollut kouristuskohtauksia, ja sitä tulee antaa varovasti potilaille, joilla on kouristuskyynystä alentavia riskitekijöitä.

Bupropionin käyttöön ei liity haitallisia vaikutuksia viireystilaan tai painoon (7,8). Seksuaalisia haittaoireita, uneliaisuutta ja ripulia esiintyi bupropionia saaneilla vähemmän kuin SSRI-lääkkeitä käyttäneillä, mutta suun kuivuminen oli bupropionilla hoidettaessa tavallisempaa (5). Bupropionin aiheuttamat seksuaalihakait olivat meta-analysissä lumelääkkeen tasoa (5).

Bupropionin käytön äkillisen lopettamisen jälkeen lopetusoireyhtymän oireita ei potilaille esiintynyt enempää kuin lumelääkityksen lopettaneilla potilaille.

Yhteisvaikutukset

Bupropionilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden dopaminergisesti vaikuttavien lääkkeiden, kuten levodopan tai dopamiiniagonistien kanssa, jolloin se vahvistaa niiden haittoja, esimerkiksi pahoinvointia. Toisaalta bupropioni voisi ainakin teoriassa sopia juuri Parkinsonin tautia sairastavien masennuslääkkeeksi, koska se ei lisää ekstatyrimidaalioireita. Bupropionia tulee määrätä varoen, jos potilaalla on samaan aikaan käytössä jokin muu kouristuskyynystä alentava lääke, kuten trisyklinen masennuslääke, perinteinen neurolepti, klotsapiini, tramadoli tai teofylliini.

Bupropioni estää CYP2D6-entsyymiä ja suurentaa siten ainakin teoriassa esimerkiksi fluoksetiinin ja paroksetiinin ja trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia. Eräissä tutkimuksissa paroksetiinin ja fluoksetiinin pitoisuudet eivät kuitenkaan kasvaneet, kun bupropioni liitettiin hoitoon, mutta sen sijaan venlafaksiinin pitoisuus suureni 2,5-kertaiseksi (4). CYP2B6:n estäjien (esim. orfenadiiri, klopi-

TAULUKKO 1.

Bupropionin teho kliinisissä lääketutkimuksissa.

Tutkimus	Asetelma	Potilasmäärä ryhmittäin	Lääkeannos	Tutkimuksen kesto	Päätulos
Hewett ym. (8)	Lumekontrolloitu vertailu	Bupropioni 187 Venlafaksiini 187 Lume 197	XL 150–300 mg/vrk XR 75–150 mg/vrk	8 vk	Aktiivilääkkeiden välillä ei tehoeroa, kumpikin merkittävästi lumetta tehokkaampi
Clayton ym. (9)	Lumekontrolloitu vertailu	Bupropioni 276 Essitalopraami 281 Lume 283	XL 300–450 mg/vrk 10–20 mg/vrk	8 vk	Aktiivilääkkeiden välillä ei tehoeroa, kumpikin merkittävästi lumetta tehokkaampi
Jefferson ym. (10)	Lumekontrolloitu	Bupropioni 135 Lume 134	XL	12 vk	Bupropioni lumetta tehokkaampi useiden masennuksen kohdeoireiden suhteen
Thase ym. (11)	Vertailu	Bupropioni 168 Venlafaksiini 174	XL 300–450 mg/vrk XR 150–225 mg/vrk	12 vk	Bupropionilla useampi saavutti remission
Hewett ym. (6)	Lumekontrolloitu, 65-vuotiaita ja sitä vanhempia	Bupropioni 211 Lume 207	XL 150–300 mg	10 vk	Bupropioni ei eronnut ensisijaisen tulosmuuttujan (MADRS) suhteen lumeesta, muissa tulosmuuttujissa bupropioni tehokkaampi
Wehls ym. (12)	Lumekontrolloitu masennuksen estotutkimus	Bupropioni 210 Lume 213	SR 300 mg/vrk	44 vk	Bupropionilla 12 viikosta eteenpäin lumetta parempi teho masennuksen uusiutumisen estossa

SIDONNAISUUDET

Esa Leinonen on toiminut lääkealan yritysten järjestämien koulutustilaisuuksien luennoijana ja puheenjohtajana (Astra Zeneca, BMS, GSK, Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, Servier), osallistunut lääkealan yrityksen kustannuksella kongressimatkalle (Astra Zeneca, GSK, Janssen-Cilag), toiminut asiantuntijana lääkealan yritysten advisory boardin jäsenenä (AstraZeneca, GSK, Lilly). Hannu Koponen on toiminut luennoitsijana ja asiantuntijana koulutustilaisuuksien suunnittelussa lääkealan yritysten järjestämässä ja tukemassa koulutustilaisuudessa (AstraZeneca, GSK, Lundbeck, Pfizer), osallistunut ulkomaisiin kongresseihin lääkealan yritysten rahoittamana (AstraZeneca, Pfizer), toiminut asiantuntijana lääkealan yritysten tieteellisissä neuvottelukunnissa (AstraZeneca, Eli Lilly Finland, GSK, Janssen-Cilag, Pfizer, Servier) ja osallistunut lääkealan yritysten rahoittamiin klinisiin lääketutkimuksiin (AstraZeneca, Lundbeck, Wyeth).

dogreeli) vaikutuksesta bupropionipitoisuuksiin ei ole tutkimustietoa, mutta yhteislääkityksessä on syytä noudattaa varovaisuutta, koska bupropionin vaikutukset saattavat lisääntyä. Karbamatepiini näyttää pienentävän bupropionin ja suurentavan hydroksibupropionin pitoisuuksia, koska se indusoi mm. CYP2B6-entsyymiä.

Teho kliinisissä lääketutkimuksissa

Bupropionin antidepressiivinen teho lumeseen verrattuna on osoitettu useissa satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa ja aktiivilääketutkimuksissa (6,8,9,10,11,12) (taulukko 1). Masennuslääkkeiden välistä tehoa vertailevassa, seitsemän 6–8 hoitoviikon vertailututkimusta käsittävässä meta-analyysissä bupropionin teho oli SSRI-lääkkeiden luokkaa ja merkittävästi lumetta parempi (5). Yli 65-vuotiailla vakavaa masennustilaa sairastavilla potilailla bupropionin (150–300 mg/vrk) teho ei eronnut tilastollisesti merkittävästi lumeen tehosta päämuuttujan osalta, mutta toissijaisissa vastemuuttujissa bupropioni oli tehokkaampi (6). Kirjoittajien mukaan tulos kuvastaa masennuslääkevästeen osoittamisen vaikeutta iäkkäillä potilailla.

Käyttökelpoinen vaihtoehto

Bupropionia on tutkittu laajasti ja käytetty pitkään vakavan masennustilan hoidossa. Valtaosassa tutkimuksista bupropioni on osoittautunut lumetta tehokkaammaksi. Verrattaessa muihin masennuslääkkeisiin bupropioni on vastannut teholtaan nykyisin käytössä olevia masennuslääkkeitä, kuten eri SSRI-valmisteita ja venlafaksiinia. Bupropioni voi siten olla käyttökelpoinen vaihtoehto SSRI-valmisteille, kuten laajassa STAR*D-tutkimuksessa todettiin (13). Toisaalta bupropionia on käytetty myös SSRI-lääkkeiden rinnalla ns. hoitoresistentin vakavan masennustilan hoidossa.

Bupropioni voi tarjota muista masennuslääkkeistä osittain poikkeavan vaikutusmekanisminsa ja haittavaikutusprofiilinsa vuoksi etuja myös niille potilaille, joiden oireistoon liittyy häiriöitä energisyydessä, mielihyvän kokemisessa, seksuaalitoiminnoissa tai painonhallinnassa. Bupropioni estää tehokkaasti myös vakavan masennuksen uusiutumisen vaiheita. ■