

Bupropion

Bupropion, alternativním názvem amfebutamon, je prototypem **antidepresiva IV. generace**, neboť v synaptické štěrbině zvyšuje koncentrace 2 ze 3 monoaminů. Zasahuje do dopaminergního a noradrenergního systému CNS a zvyšuje ne zcela vysvětleným způsobem koncentraci dopaminu a noradrenalinu v těchto synapsích. Toto duálně působící antidepresivum je primárně indikováno u **depressivní poruchy a odvykání kouření**. Kromě toho existuje i řada off-label použití na základě menších studií a kazuistik. Na rozdíl od ostatních antidepresiv je výborně snášen, hodí se i jako lék první volby, neovlivňuje sexuální funkce ani tělesnou hmotnost. Naopak, díky jeho značné podobnosti s amfetaminy **působí aktivačně a snižuje chuť k jídlu**.

Farmakologie

Farmakodynamika

Bupropion je charakterizován jako **inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu** (NDRI). Na základě studií provedených na zvířatech a in vitro je schopen kromě inhibice zpětného vychytání zmíněných mediátorů působit i na presynaptickém zakončení a uvolnit tak dopamin a noradrenalin ze zásobních vezikul. Působí tak rovněž jako **nepřímé sympatomimetikum**. Při metabolizování je značně zatížen first-pass efektem a mění se na své aktivní metabolity. Nej důležitější z nich je pak hydroxybupropion, selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a antagonist nikotinových receptorů.

Hydroxybupropion nicméně nevykazuje aktivitu posilující dopaminergní transmissi. Zdá se, že za dopaminergní účinky je zodpovědný přímo bupropion a některé další jeho metabolity. Tyto se pravděpodobně naváží a **zablokují dopaminový transportér** (DAT), jehož funkcí je transportovat dopamin ze synaptické štěrbině zpět do cytosolu. Touto bloádou se zvýší hladina dopaminu. Zablokováním dopaminového transportéru se silně podobá kokainu (cocaine-like efekt), který však transportér blokuje nadměrně excesivně. Pro tento mechanismus účinku se v několika zemích vyskytlo užívání bupropionu šňupáním či intravenózně. Bupropion má proto jistý potenciál k abúzu.

Na nikotinových receptorech se chová jako **nekompetitivní antagonist**, čímž se uplatňuje jak při odvykání kouření, tak i v léčbě deprese.

Farmakokinetika


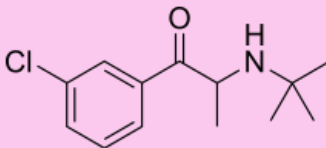
Bupropion je metabolizován hlavně v játrech cytochromem P450 (resp. jeho izoenzymem CYP2B6) na tři látky, které svou koncentrací v krvi a likvoru převyšují koncentraci samotného bupropionu. Ony tři metabolity jsou hydroxybupropion, threohydroxybupropion a erythrohydroxybupropion, přičemž nejvyšší důležitost má výše zmíněný hydroxybupropion. Maximální plazmatické koncentrace bývá v krvi dosaženo do 3 hodin po podání. Bupropion se se svými metabolity vylučuje převážně močí (kolem 87 %) a zbytek stolicí. Eliminační poločas je cca 20 hod a ustálené koncentrace v plazmě dosahuje bupropion a jeho metabolity do 8 dnů.

Užití v medicíně

Léčba deprese

Díky tomu, že má bupropion výrazně vyjádřené aktivizační účinky je velmi vhodný u depresivních poruch, kde vedoucím příznakem bývá **nechuť do života, somnolence a psychomotorický útlum**. U těchto pacientů se zdá být účinnější než běžné SSRI (sertralin, escitalopram nebo paroxetin atd.). Ty jsou vhodné spíše u úzkostné formy deprese. Řada pozorování prokázala, že je bupropion účinný i u těžké formy deprese a dokonce ho lze kombinovat s jinými antidepresivy (nejčastěji sertralin a fluoxetin), jestliže pacienti dostatečně na léčbu SSRI nereagují.

Odvykání kouření

| Bupropion | |
|--|--|
| BUPROPION-HYDROCHLORID  | |
| N06AX12 | |
|  | |
| Chemický vzorec bupropionu | |
| Nástup účinku | týdny |
| Eliminace | jaterní metabolismus; poločas pro Bupropion je 20 hod |
| Indikace | léčba deprese; odvykání kouření |
| Kontraindikace | epilepsie, insomnie, úzkostné poruchy, sebevražedné chování, sebepoškození, mentální anorexie, bulimie, jaterní insuficience |
| Nežádoucí účinky | konvulze, nauzea, cefalgie, suchost sliznic, insomnie |
| Interakce | induktory a inhibitory CYP2B6 |
| Systematický název | (±)-2-(<i>terc</i> -Butylamino)-1-(3-chlorfenyl)propan-1-on |

Bupropion díky zvýšení hladiny dopaminu a noradrenalinu **potlačuje bažení** (craving) a **abstinenční příznaky** po odnětí nikotinu. Anticravingové účinky se vysvětlují zvýšeným dopaminem, potlačení abstinenčních příznaků zase zvýšeným noradrenalinem. Typická terapie bupropionem trvá od 7 do 12 týdnů. Po ukončení léčby bupropion přibližně zdvojnásobuje šanci na odvyknutí kouření během následujících 3 měsíců. Za další rok od ukončení léčby je šance na odvyknutí kouření stále 1.5 krát vyšší než u lidí, kteří nepodstoupili léčbu bupropionem. Kromě dopaminu a noradrenalinu je za odvyknutí kouření zodpovědný i antagonismus hydroxybupropionu na $\alpha_4\beta_2$ nikotinových receptorech.

Sexuální dysfunkce

Při užívání běžných antidepresiv je obávaným vedlejším účinkem potlačení sexuálních funkcí. Bupropion tyto vedlejší účinky nemá a naopak se při augmentaci SSRI bupropionem ukázalo, že statisticky významně vede ke **zlepšení libida i frekvence pohlavního styku**. V poslední době začal být zkoušen i u nedepresivních pacientů se sexuálními dysfunkcemi. Jeho užití se jeví slibné u žen se sníženým libidem a schopností dosáhnout orgasmu.

Off-label užití

Studie z roku 2006 ukázala, že bupropion vykazuje jistou účinnost i při jiných indikacích, než jen v léčbě deprese nebo odvykání kouření. Studie dokládá úspěšné použití u pacientů s ADHD, syndromu neklidných nohou, chronického únavového syndromu, ze somatických onemocnění pak při revmatoidní artritidě, Crohnově chorobě, mnohočetném myelomu a chronické lymfatické leukémii ^[1]. Zajímavý je fakt, že bupropion, stejně jako jemu podobné amfetaminy, potlačuje chuť k jídlu. Při studii z roku 2005 bylo zjištěno, že po 6 až 12 měsících užívání bupropionu pacienti zhubli okolo 2,7 kg váhy ^[2]. Nicméně se tento úbytek na váze příliš neliší od konvenčně užívaných anorektik jako jsou sibutramin nebo amfepramon.

Kontraindikace

Vyplyvají z jeho aktivizačních a anorektických účinků. Pro svou schopnost působit na CNS budivě se nedoporučuje u **epilepsie**, insomnie, úzkostných stavech a sebevražedném chování či sebepoškozování (dodá sebevědomí něco si udělat). Kvůli anorektickému působení se nedoporučuje u mentální anorexie a bulimie. Kontraindikováno je i souběžné užívání inhibitorů MAO či stavy při odvykání od alkoholu nebo benzodiazepinů. Ze somatických kontraindikací to jsou poruchy funkce jater nebo ledvin.


Vedlejší účinky

Nejsou příliš časté. Nejčastěji bývá popisována **bolest hlavy, sucho v ústech, závratě, nauzea a insomnie**. Nejzávažnějším vedlejším účinkem je **riziko vzniku epileptických záchvatů**. Riziko je silně závislé na způsobu dávkování. Jednorázová dávka do 300 mg má riziko 0.1 %, kdežto dávka 450–600 mg má riziko již 5 %. Problém se dá elegantně vyřešit použitím lékové formy s postupným uvolňováním.

Lékové interakce

Bupropion je v játrech metabolizován pomocí CYP2B6. Tento izoenzym je v těle inhibován několika dalšími léčivy, které pak mají za následek, že není bupropion plně enzymem saturován a sníží se tak koncentrace žádaného metabolitu hydroxybupropionu v plazmě. Mezi tyto inhibitory řadíme např.: paroxetin, sertralin, fluoxetin, diazepam nebo clopidogrel. Induktorem izoenzymu jsou např.: karbamazepin, rifampicin, fenobarbital nebo fenytoin. Analogicky tyto induktory způsobí naopak zvýšení plazmatické koncentrace aktivního hydroxybupropionu. Výsledkem je výraznější vyjádření účinků (i vedlejších) bupropionu.

Indikace v ČR

V České republice byl bupropion registrován v roce 2001. Jeho indikacemi jsou depresivní porucha a odvykání kouření. Je dostupný na lékařský předpis ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním pod obchodním názvem **Wellbutrin** nebo **Elontril** (BUPROPION-HYDROCHLORID ). Úvodní dávka je obvykle 150 mg 1x denně. Při nedostatečné odezvě na léčbu lze dávku zvýšit na obvyklých 300 mg denně. Dávku lze zvýšit až na maximálních 400 mg/den.

Odkazy

Související články

- Antidepresiva
- Deprese

Reference

- FOLEY, KF, KP DESANTY a RE KAST. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2006, roč. 6, s. 1249–1265, ISSN 1473-7175.
- ZHAOPING, Li, Margaret MAGLIONE a Wenli TU, et al. Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity. *Annals of internal medicine*. 2005, vol. 142, no. 7, s. 532–546, ISSN 1539-3704.

Použitá literatura

- LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 2007. 672 s. s. 192-193. ISBN 978-80-7262-373-0.
- MARTÍNKOVÁ, Jiřina, et al. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vydání. Praha : Grada, 2007. 379 s. s. 131. ISBN 978-80-247-1356-4.
- ŽOURKOVÁ, Alexandra. Bupropion - více než antidepressivum. *Remedia* [online]. 2007, vol. 17, no. 6, s. 592-594, dostupné také z <<http://www.remédia.cz/Clanky/Aktuality/Bupropion-vice-nez-antidepressivum/6-E-iL.magarticle.aspx>>. ISSN 2336-3541.