

Bupropion SR w leczeniu uzależnienia od tytoniu.

Bupropion SR for the therapy of tobacco dependence.

Marcin GołECKI

Katedra i Klinika Chorób Płuc AM we Wrocławiu.

Kierownik: prof. dr hab. med. R. Jankowska

Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72, 139-142

Key words: bupropion SR, tobacco dependence, smoking cessation.

Wstęp.

Uzależnienie od nikotyny stanowi w myśl współczesnych poglądów przewlekłą chorobę, która charakteryzuje się ogromnym rozpowszechnieniem, częstymi nawrotami, wysoką śmiertelnością, ponadto pochłania ogromne środki finansowe związane z leczeniem jej następstw (1,2,3). Należy ją traktować jak inne choroby o istotnym znaczeniu społecznym, takie jak: nadciśnienie, cukrzyca czy hipercholesterolemia (3). Przytłaczająca większość palaczy (70%) chciałoby całkowicie zerwać z nałogiem. Jest to jednak zadanie niezwykle trudne bez profesjonalnego wsparcia: tylko 0,5 do 3% prób podjętych na własną rękę kończy się sukcesem (2). Lekarze poprzez zaoferowanie swoim palącym pacjentom współczesnych metod terapii, mogą ten odsetek zwiększyć około 10-krotnie: do 15-30% (3). Aktualnie dostępne metody leczenia uzależnienia od nikotyny, których skuteczność została sprawdzona w rzetelnych badaniach klinicznych, to: 1/ tzw. minimalna interwencja, 2/ pogłębione wsparcie psychologiczne, 3/nikotynowa terapia zastępcza i 4/ bupropion SR (3,4,5,6,7). W środowisku medycznym umacnia się pogląd, że nieznanomość wymienionych możliwości lub zaniechanie oferowania ich palaczom zgłaszającym się do lekarza – stanowi poważny błąd w sztuce, tak jak np. zaniechanie wykrywania i leczenia nadciśnienia tętniczego (3,5,8).

Niniejsza pracę poświęcono bupropionowi SR (sustained release – o przedłużonym działaniu), który jest pierwszym i na razie jedynym nie zawierającym nikotyny lekiem, zarejestrowanym pod koniec lat 90. w USA i Unii Europejskiej do stosowania w terapii uzależnienia od tytoniu (9). Obecnie jest dostępny również w Polsce.

Mechanizm działania bupropionu SR.

Bupropion jest przedstawicielem leków przeciwdepresyjnych, które okazały się mieć korzystne działanie w odzwyczajaniu od palenia. Odkrycie to wynikało z wcześniejszych obserwacji, które wskazywały na związek palenia z depresją. Mianowicie u osób palących częściej występuje depresja, a u osób palących z depresją odzwyczajanie od palenia jest trudniejsze niż u osób bez depresji (10). Mechanizm działania bupropionu polega na selektywnym hamowaniu wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny w neuronach ośrodkowego układu nerwowego. Uważa się, że wzrost stężenia tych neuroprzekazników odpowiada za wystąpienie zmian w psychice, takich jak pobudzenie, odprężenie, zwiększenie zdolności poznawczych, złagodzenie napięcia wywołanego stresem lub depresją, itp., tych samych, które wynikają z nagradzającego działania nikotyny (11,12). Mechanizm ten powoduje również złagodzenie objawów odstawienia nikotyny. Prawdopodobnie bupropion może jednocześnie działać jako antagonistą niektórych receptorów nikotynowych powodując zmniejszenie ich wrażliwości (desensytyzacje), które to zjawisko pojawia się u nałogowych palaczy jako efekt wysokich stężeń nikotyny we krwi i mózgowiu (11,12). Co ciekawe lek ten okazał się jednakowo skuteczny u palaczy z depresją jak i bez depresji (9). W badaniach klinicznych dotyczących stosowania innych leków przeciwdepresyjnych uzyskano różne wyniki. Oprócz bupropionu SR lekiem o potwierdzonej skuteczności jest trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny – nortryptylina – która jednak nie została zarejestrowana w Polsce do stosowania w postępowaniu wspomagającym odzwyczajanie od palenia. Oceniono również stosowanie doksepiny, fluoksetyny i moklobemidu w postępowaniu wspomagającym odzwyczajanie od palenia – leki te okazały się jednak nieskuteczne (9).

Skuteczność terapeutyczna bupropionu SR.

Skuteczność bupropionu SR w odzwyczajaniu od palenia została potwierdzona w kilku dużych badaniach randomizowanych: tabela I.

Przytoczone w tabeli I prace Hurta, Jorenby i Tonnesena i wsp. obejmowały ogólną populację mężczyzn i kobiet uzależnionych od nikotyny (13,14,17). Tashkin i wsp. poddali badaniu palaczy z POChP (15), Tonstad i wsp. – palaczy z chorobami układu sercowo-naczyniowego (18), a praca Ahluwalii i wsp. dotyczyła populacji czarnych palących mieszkańców USA (16). Bupropion SR stosowano przez 7 do 12 tygodni (150mg dziennie przez pierwsze 3 dni, potem 300mg dziennie), a palacze – zarówno leczeni, jak i otrzymujący placebo – byli objęci programem wsparcia psychologicznego. We wszystkich wymienionych pracach bupropion SR okazywał się zawsze skuteczniejszy od placebo. Więcej osób leczonych utrzymywało całkowitą abstynencję półroczną lub roczną (tabela I).

Problemem pozostawała jednak duża liczba palaczy powracających do nałogu (70-80%). Hays i wsp. zaprojektowali badanie poświęcone roli bupropionu SR w prewencji tego zjawiska (19). Zakwalifikowali oni 784 palaczy do przyjmowania leku przez 7 tygodni, następnie 429 osoby, które utrzymały przez ten czas abstynencję, losowo przydzielili do grupy kontynuującej terapię bupropionem SR przez rok lub grupy, w której podawano placebo. Pod koniec 12-miesięcznego leczenia odsetki osób, które trwale zerwały z nałogiem, różniły się istotnie pomiędzy obiema grupami i wynosiły odpowiednio 55,1% i 42,3%. Po kolejnym roku obserwacji różnica ta już nie była statystycznie istotna: 41,6% versus

40%. Autorzy wyciągnęli wniosek, że przedłużenie terapii bupropionem SR z 7 tygodni do 12 miesięcy odsuwa w czasie moment powrotu do nałogu, ale mu nie zapobiega (19).

Z kolei przytoczona już praca Jorenby i wsp. (14) zawiera ocenę skuteczności połączenia bupropionu SR z nikotynową terapią zastępczą. Ta forma leczenia dała najlepsze wyniki w porównaniu z samym bupropionem, samą nikotynową terapią zastępczą i placebo (odsetki osób niepalących po roku obserwacji odpowiednio 35,5%; 30,3%; 16,4% i 15,6%).

Również doświadczenia polskich autorów w stosowaniu bupropionu SR są bardzo pozytywne. W bardzo ciekawej pracy Góreckiej i wsp. (20) lek ten okazał się skuteczny u palaczy z obturacją oskrzeli, którzy mimo świadomości nieprawidłowego wyniku spirometrii i mimo zastosowania u nich minimalnej interwencji – nadal palili. Po zastosowaniu bupropionu SR 16,1% z nich nie paliło przez okres 12-miesięcznej obserwacji. W innej rodzimej pracy, obejmującej populację ogólną uzależnionych (w której jednak 40% stanowili pracownicy służby zdrowia) – która nie była poddana wcześniej żadnej interwencji antytytoniowej – odsetek niepalących przez rok wyniósł 28,3% (21).

Działania uboczne bupropionu SR.

Bupropion SR jest lekiem dobrze tolerowanym. Najczęstszymi objawami ubocznymi, które powoduje, są bezsenność (w 30-45%) i suchość w ustach (w 5-15%), rzadko stanowiące przyczynę jego odstawienia (12). Pozostałymi najczęściej zgłaszanymi objawami są: ból głowy, nudności i lęk, przy czym pojawiają się one równie często w grupach kontrolnych przyjmujących placebo. Fakt ten sugeruje, iż mogą być one związane raczej z zespołem odstawienia nikotyny. Dolegliwości te zazwyczaj nie wymagają interwencji lekarskiej i z biegiem czasu ustępują. Nie mniej jednak we wszystkich pracach klinicznych oceniających skuteczność bupropionu SR w odzwyczajaniu od palenia, ok. 10% osób rezygnowało z przyjmowania leku z uwagi na objawy uboczne (13-19,21). W przypadku wystąpienia bezsenności zaleca się, aby dawkę wieczorną preparatu zażywać po południu lub z niej wręcz zrezygnować, biorąc lek tylko raz dziennie rano (12). Poważniejszym zagrożeniem związanym ze stosowaniem bupropionu jest możliwość wystąpienia drgawek. Doty-

Tabela I. Badania oceniające skuteczność bupropionu SR w terapii uzależnienia od tytoniu.

Table I. The studies of the efficacy of bupropion SR in the therapy of tobacco dependence.

Badanie: autor, rok i pozycja w piśmiennictwie The study: author, years, reference	Liczba palaczy No of smokers	Abstynencja 6 mies. 6-months abstinence		Abstynencja 12-mies. 12-months abstinence	
		Bupropion SR	Placebo	Bupropion SR	Placebo
Hurt i wsp. 1997 (13)	N=615			23,1%	12,4%
Jorenby i wsp. 1999 (14)	N=893			30,3%	15,6%
Tashkin i wsp. 2001 (15)	N=411	16%	9%		
Ahluwalia i wsp. 2002 (16)	N=600	21%	13,7%		
Tonnesen i wsp. 2003 (17)	N=707			21%	11%
Tonstad i wsp. 2003 (18)	N=626			22%	9%

czyły one wyłącznie formy o szybkim uwalnianiu stosowanej w leczeniu depresji i pojawiały się jedynie w 0,1-0,4% przypadków (12). W badaniach oceniających skuteczność bupropionu w terapii uzależnienia od nikotyny stosowano wyłącznie formę SR o przedłużonym uwalnianiu (tylko taka jest do tego celu zarejestrowana) i drgawek nigdy nie obserwowano. Z badań zawsze jednak wykluczano osoby mające predyspozycje do ich wystąpienia (epizody padaczki w wywiadzie, w tym drgawki gorączkowe w dzieciństwie, stan po poważnym urazie czaszki, udarze lub operacji mózgu, zaburzenia łaknienia: anoreksja / bulimia, stosowanie leków obniżających próg drgawkowy, m. in. teofiliny, nadużywanie alkoholu). Stanowią one przeciwwskazanie do przyjmowania bupropionu (10,12). Innym działaniem ubocznym leku jest możliwość wystąpienia nadciśnienia tętniczego, szczególnie gdy jest stosowany łącznie z nikotynową terapią zastępczą. Zjawisko to nigdy nie stanowiło przyczyny poważnych powikłań (12). Nie mniej jednak w trakcie terapii bupropionem zaleca się okresową kontrolę ciśnienia u osób ze stwierdzonym wcześniej nadciśnieniem tętniczym. W przypadku jego istotnej wyższki – lek należy odstawić proponując pacjentowi alternatywne formy leczenia uzależnienia od nikotyny. Doniesienia z Wielkiej Brytanii łączyły wystąpienie kilku zgonów ze stosowaniem bupropionu SR, nigdy jednak nie był to związek bezpośredni (12). Brak jest takich doniesień z USA skąd pochodzi największa liczba dużych badań klinicznych nad lekiem. W naszym polskim doświadczeniu wystąpił jeden nagły zgon z przyczyn kardiologicznych miesiąc po zakończeniu leczenia bupropionem SR (21). Okoliczność ta każe sądzić, że nie miał on bezpośredniego związku z terapią antynikotynową, ale jego przyczyną była zaawansowana choroba wieńcowa będąca powikłaniem palenia tytoniu (w przypadku tego pacjenta: 60-80 papierosów dziennie przez 30 lat!). Cytowany w tabeli Tonstad i wsp. stosowali bupropion SR u 313 palaczy z chorobami układu sercowo-naczyniowego (w tym 49% osób przebyło zawał serca) stwierdzając nadszpodziewanie dobrą tolerancję leku jak na tak dobraną grupę osób (18). W trakcie obserwacji odnotowano 4 zgony (2 w grupie bupropionu i 2 w grupie placebo), wszystkie zdarzyły się w ponad 2 miesiące po zakończeniu terapii farmakologicznej i wg autorów nie stanowiły jej powikłania.

Bupropion SR a wzrost masy ciała po zaprzestaniu palenia.

Osoby chcące zerwać z nałogiem często obawiają się nadmiernego wzrostu wagi po zaprzestaniu palenia. Wydawało się, że bupropion rozwiąże ten problem. We wszystkich badaniach jego stosowanie w porównaniu z placebo łączyło się z mniejszym przyrostem masy ciała u osób, które zaprzestały palenia. Niestety zjawisko to obserwowano tylko w okresie farmakoterapii (7 lub 12 tygodni). Już w szóstym miesiącu obserwacji średni przyrost masy ciała był porównywalny w badanych grupach (13-18). Jedynie Hays i wsp. (19) po 2 latach obserwowali istotnie niższą masę ciała u osób w grupie przyjmującej bupropion SR w porównaniu z placebo (6,9 kg vs 8,6 kg), ale oni stosowali ten lek aż przez rok.

Dawkowanie bupropionu SR.

Typowa kuracja zalecana zarówno przez producenta jak i najczęściej stosowana w dużych badaniach klinicznych trwa 7 tygodni (10). Przyjmowanie leku rozpoczyna się jeszcze w okresie palenia tytoniu. Przez pierwsze 3 dni stosuje się 1 tabl (150mg) dziennie. Od 4 dnia do końca kuracji należy przyjmować 2 tabl. (300mg) dziennie: najlepiej jedną rano a drugą po południu (minimalny odstęp pomiędzy dawkami – 8 godzin). Moment zaprzestania palenia papierosów ustalany jest indywidualnie i zawiera się w przedziale od 1 do 14 dnia przyjmowania leku (najczęściej jest to drugi tydzień terapii). Badania wykazały, że ewentualne wydłużanie leczenia bupropionem SR w dawce 300mg na dobę ponad 7 tygodni (nawet do roku czasu) jest dobrze tolerowane i odsuwa moment powrotu do nałogu (19). Fakt ten może być przydatny w sytuacji, gdy pacjent potrzebuje więcej czasu na zmianę przyzwyczajzeń czy naukę radzenia sobie z sytuacjami stresowymi. Bupropion SR stosowano także jednocześnie z nikotynową terapią zastępczą (14). To połączenie jest nie tylko dobrze tolerowane ale i charakteryzuje się większą skutecznością, co można wykorzystać u osób ze szczególnie wysokim stopniem uzależnienia od nikotyny. Podczas leczenia bupropionem SR należy w miarę możliwości zawsze zapewnić choremu wsparcie psychologiczne, najlepiej w formie udziału w profesjonalnym programie uwzględniającym edukację i terapię behawioralną (9). Wysoka motywacja, zmiana przyzwyczajzeń i sposobu zachowań oraz nauka radzenia sobie z trudnościami dnia codziennego bez sięgania po papierosa – zawsze bowiem będą kluczem do osiągnięcia trwałego sukcesu w walce z nałogiem palenia tytoniu.

Piśmiennictwo:

1. Consensus statement on the treatment of tobacco dependence. *J. Clin. Psychiatry Monograph* 2003, 18(1), 2-3.
2. Epidemiology of cigarette smoking and cessation. *J. Clin. Psychiatry Monograph*, 2003, 18(1), 6-11.
3. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. A US public health service report. *JAMA* 2000, 283, 3244-3254.
4. Mierzecki A., Gąsiorowski J., Miączyńska M.: Krótka interwencja antytytoniowa narzędziem dla lekarzy rodzinnych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002, 70, 3-4, 216-222.
5. Hughes J.R. i wsp.: Recent advances in pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999, 281, 72-76.
6. Górecka D.: Nowe perspektywy leczenia uzależnienia od nikotyny. *Medipress*, 2000, supp. 7, 18-24.
7. Lancaster T. i wsp.: Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. Regular review. *BMJ* 2000, 321, 355-358.
8. Zatoński W.: Leczenie zespołu uzależnienia od tytoniu jest obowiązkiem lekarza. *Medipress* 2000, supp.7, 3-5.
9. Sutherland G.: Current approaches to the management of smoking cessation. *Drugs* 2002, 62, supp. 2, 53-61.
10. Holm K.J., Spencer C.M.: Bupropion. A review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000, 59, 4, 1007-1024
11. Benowitz N.L., Peng M.W.: Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. Mechanisms and prospects. *CNS Drugs* 2000, 13, 4, 265-285.
12. Hays J.T., Ebbert J.O.: Bupropion sustained release for treatment of tobacco dependence. *Mayo Clin. Proc.* 2003, 78, 1020-1024.
13. Hurt R.D. i wsp.: A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337, 1195-1202.
14. Jorenby D.E. 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.
15. Tashkin D.P. i wsp.: Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001, 357, 1571-1575.
16. Ahluvalia J.S. i wsp. Sustained-release bupropion for smoking cessation in African Americans. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288, 468-474.
17. Tonnesen P. i wsp. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J. Intern. Med.* 2003, 254, 184-192.
18. Tonstad S. i wsp. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomized study. *Eur. Heart J.* 2003, 24, 946-955.
19. Hays J.T. i wsp. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. *Ann. Intern. Med.* 2001, 135, 423-433.
20. Górecka D. i wsp. Wyniki leczenia uzależnienia od nikotyny chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2003, 71, 9-10, 411-417.
21. Gołdecki M. i wsp.: Leczenie uzależnienia od nikotyny w oparciu o bupropion SR i program edukacyjny- obserwacja roczna i analiza przyczyn powrotu do nałogu. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2004, 72, 94-96..

Wpłynęła: 26.02.2004r.

Adres: Katedra i Klinika Chorób Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu,
53-439 Wrocław, ul. Grabiszyńska 105.