

Bupropion — skuteczny lek przeciwdepresyjny o korzystnym profilu działania w sferze seksualnej

Bupropion — the effective antidepressant with favorable clinical profile of action on sexual functions

Sławomir Murawiec¹, Sławomir Jakima²

¹Centrum Zdrowia Psychicznego i Neurologii w Warszawie

²Prywatna Praktyka Lekarska

Streszczenie

Zaburzenia seksualne w depresji są stosunkowo częstym zjawiskiem. Wynika to zarówno z samej depresji, jak i stosowania leków przeciwdepresyjnych. Główne problemy to obniżenie libido, zaburzenia orgazmu, zaburzenia erekcji i ejakulacji. Jedną z metod terapii dysfunkcji seksualnych jest zmiana leku przeciwdepresyjnego na lek o mniejszym wpływie na te dysfunkcje. Takim lekiem jest bupropion — z powodu działania na układ dopaminowy. Lek ten od niedawna jest zarejestrowany w Polsce.

Słowa kluczowe: bupropion, zaburzenia seksualne, depresja

Abstract

The appearance of sexual disorders is very common in depression. It is caused by both: depression itself and use of antidepressants. The major problems are: hypolibido, orgasm disorders, erection disorders and ejaculation disorders. One of the method of sexual dysfunctions treatment is changing medicament to antidepressant with a smaller impact on those dysfunctions. One of those is Biupropion which was recently register in Poland. It's impact on dopamine system results in less side effects on sexual dysfunctions.

Key words: bupropion, sexual disorders, depression

Problemy seksualne występujące w depresji mogą się wiązać z samą istotą choroby, mogą też być powikłaniem stosowania leków przeciwdepresyjnych. Do najczęściej występujących zaburzeń seksualnych należą obniżenie libido, zaburzenia erekcji, zaburzenia orgazmu [1]. Cayton [2] podaje, że problemy te mogą dotyczyć w 20% — hipolibidemii, w 23% — zaniku zainteresowania seksem, w 25–35% — zaburzeń erekcji, zaś w 25% — obniżenia lub braku orgazmu.

Brakuje dokładnych algorytmów postępowania w takich sytuacjach. Dane podawane w wielu publikacjach są bardzo często ogólnikowe, opierają się na procentowej analizie albo niewielkiej grupie pacjentów. Z kolei metaanalizy w większości przypadków nie uwzględniają całościowego obrazu możliwych przyczyn powstania dysfunkcji seksualnych. Podawane sposoby leczenia tych dysfunkcji niezbyt dokładnie uwzględniają rodzaj zaburzenia, raczej omawiają ogólne sposoby ich poprawy. Dlatego też lekarz zmagający się z tą problematyką musi wykazać się sporą inwencją.

Wśród opisanych metod leczenia dysfunkcji seksualnych wymienia się:

- 1) zmianę dawki — zmniejszenie dawki leku represyjnego,
- 2) zmianę leku,
- 3) tak zwane „wakacje lekowe” (odstawienie leku na weekend),

Adres do korespondencji:

dr med. Sławomir Murawiec
 Centrum Zdrowia Psychicznego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
 ul. Sobieskiego 9
 02–957 Warszawa
 lek. Sławomir Jakima
 Prywatna Praktyka Lekarska
 Plac Konstytucji 6/59, 00–550 Warszawa
 s.jakima@wp.pl
 tel.: 601 230 892
 Nadesłano: 10.11.2007

Przyjęto do druku: 15.12.2007

- 4) opóźnienie dawki (branie leku po stosunku płciowym),
- 5) dodanie leków korygujących (bupropion, buspiron, cyproheptadyna, johimbina, inhibitory fosfodiesterazy typu 5) [3–5].

Bupropion z powodu działania na receptory dopaminowe może być dość skutecznym lekiem dodawanym do innych leków przeciwdepresyjnych oraz możliwym lekiem z wyboru w prowadzeniu pacjentów, u których można się spodziewać zaburzeń seksualnych.

Bupropion jest lekiem stosowanym od wielu lat w terapii depresji. Został on zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w 1989 roku do leczenia depresji (tzw. dużej depresji [MDD, *major depressive disorder*]). Od tego czasu stosuje się go w formie podstawowej, jak też w formie preparatów o przedłużonym (SR) i długim (XL) działaniu [6].

W porównaniu z innymi lekami stosowanymi w terapii depresji, jest to lek o dość specyficznym działaniu. Jest inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy. Nie wykazuje żadnego znaczącego działania na receptory postsynaptyczne dla histaminy, serotoniny, acetylocholiny, α - i β -adrenergiczne i postsynaptyczne receptory dla dopaminy. Ten brak wpływu na receptory serotonergiczne jest uważany za przyczynę faktu, że działania niepożądane dotyczące sfery seksualnej są w przypadku bupropionu wielokrotnie rzadsze (4–6 razy) niż w przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) i wenlafaksyny [6].

Przegląd piśmiennictwa dokonany przez Jeffersona i wsp. [6] wskazuje, że najczęściej występujące działania niepożądane bupropionu to bóle głowy (27% bupropion vs. 23%), suchość w ustach (16% vs. 7%), nudności (13% vs. 8%) i bezsenność (11% vs. 7%). Stosowanie bupropionu wiąże się z zależnym od dawki ryzykiem wystąpienia drgawek. Ryzyko to wynosi 0,1% (czyli 1 na 1000 leczonych) przy dawkach do 300 mg i 0,4% (4 na 1000) przy dawkach do 450 mg [6]. Ci sami autorzy podkreślają, że stosowanie bupropionu w leczeniu długoterminowym ma wiele zalet. Wiąże się on bowiem z niskim ryzykiem wystąpienia sedacji (nadmiernego uspokojenia, senności — 2–3% przy bupropionie vs. 2% przy placebo), niskim ryzykiem przyrostu masy ciała (2–3% vs. 4%) i wielokrotnie niższym niż w przypadku leków z grupy SSRI ryzykiem wystąpienia dysfunkcji seksualnych u pacjentów otrzymujących ten lek [6].

Działanie dopaminergiczne

Większość leków stosowanych w leczeniu depresji działa poprzez wpływ na wychwyt zwrotny i na receptory dla serotoniny (5HT) i/lub noradrenaliny (NA).

Jednak mechanizmy związane z tymi dwoma neuroprzebieżnikami nie są jedynymi zaangażowanymi w patofizjologię depresji. Jaka jest rola innego ważnego neuroprzebieżnika, czyli dopaminy (DA) w depresji, biorąc pod uwagę zwłaszcza to, że DA jest uważana za neuroprzebieżnik „hedonistyczny”, związany z odczuwaniem przyjemności, motywacji i zaangażowania w aktywności skierowane na zewnątrz organizmu, w tym na zaspokojenie potrzeb popędowych [7–9]. Całkowita aktywność DA mierzona ilością jej metabolitów jest u ludzi powiązana z subiektywnym samopoczuciem i zorientowaniem na otoczenie (ekstrawersją) [8].

Okazało się, że zwłaszcza neurony dopaminowe w brzusznej prążkowie są zaangażowane w różnorodne stany związane z pozytywnym samopoczuciem. Orgazm i ejakulacja u mężczyzn jest związana ze zwiększeniem aktywności brzusznej obszaru nakrywki (VTA, *ventral tegmental area*). Przekaznictwo DA jest więc związane z takimi ważnymi dla życia czynnościami mózgu, jak odczuwanie przyjemności (także przyjemności seksualnej), motywacja do aktywności, sprawność (szybkość) psychomotoryczna, koncentracja. Jest ono także silnie zaangażowane w mechanizmy uzależnienia. Działanie wielu z wymienionych tu funkcji jest upośledzone w depresji, co pozwala wiązać zespół depresyjny także z zaburzeniami funkcji dopaminergicznych [7–9].

Obecnie przypuszcza się, że istnieje prawdopodobnie podtyp depresji, który można opisać jako związany z „dysfunkcją dopaminergiczną” (dopaminergiczny podtyp depresji).

Ponadto, ponieważ większość leków działa na przekaznictwo serotonergiczne (SSRI) lub serotonergiczne i dopaminergiczne (SNRI, *serotonin noradrenaline reuptake inhibitor*), to część pacjentów nie uzyskuje pełnej remisji, gdyż leki te nie działają na neurony dopaminergiczne [7].

Większość neuronów dopaminowych jest zlokalizowana w jądrach podkorowych mózgu. Ich liczne projekcje biegną do struktur korowych i podkorowych. Droga nigrostriatalna ma zasadnicze znaczenie dla planowania i wykonywania ruchów, ale odgrywa także ważną rolę w działaniu funkcji poznawczych. Droga mezokortykarna, jak wynika z badań, ma ważną funkcję w odniesieniu do koncentracji i funkcji wykonawczych, takich jak pamięć operacyjna. Szlaki mezolimbiczne są ważne zwłaszcza dla motywacji, doświadczenia przyjemności i nagrody.

W badaniach dotyczących DA w u osób z depresją ujawniono:

- zmniejszenie koncentracji metabolitów dopaminy w płynie mózgowo-rdzeniowym,

- niski poziom tych metabolitów nie wykazywał jednoznacznej korelacji z odpowiedzią na terapię lekami trójpierścieniowymi,
- dotychczas przeprowadzone badania neuroobrazowe dotyczące wiązania potencjału receptorów dla DA w depresji nie przyniosły jednoznacznych rezultatów. Niektóre z nich wskazywały, że depresja jest związana ze stanem redukcji transmisji DA, co może być wiązać z kompensacyjną up-regulacją receptorów D2.

Mechanizmy obniżenia transmisji DA w depresji mogą być różne:

- zmniejszenie uwalniania DA z neuronów presynaptycznych,
- upośledzenie przekazywania sygnałów z powodu zmian liczby receptorów/ich funkcji lub zmienionych mechanizmów wewnątrzkomórkowych.

Anhedonia jest obok obniżenia nastroju ważnym elementem diagnostycznym depresji. Odczuwanie przyjemności wiąże się z przekazywaniem dopaminergicznym.

Co ciekawe, stwierdzono korelację między ciężkością nasilenia depresji a siłą odczuwania „nagrody” po doustnym podaniu d-amfetaminy, która w różnych mechanizmach zwiększa dostępność DA. Pacjenci dotychczas nieleczeni, z dużym nasileniem ciężkości depresji, odczuwali większą „nagrodę” po podaniu amfetaminy niż grupa kontrolna i osoby z umiarkowanym nasileniem depresji. Możliwym wytłumaczeniem tego stanu jest redukcja wydzielania DA w ciężkiej depresji wynikająca z mechanizmów kompensacyjnych, na przykład up-regulacji postsynaptycznych receptorów D lub zmian dotyczących aktywności transportera DA [7].

Częste występowanie hiperkortyzolemii w depresji, zwłaszcza w jej ciężkich postaciach, pozwala przypuszczać, że podwyższone stężenie kortyzolu zmienia działanie dopaminergicznego układu nagrody i zmienia odpowiedź na odczuwanie przyjemności. Jedną z hipotez mówi, że powtarzający się stres i wydzielanie glukokortykosteroidów uwrażliwia mezolimbiczny system dopaminergiczny [7].

Wiele dowodów wskazuje na to, że neuroprzekazywanie DA ma duże znaczenie nie tylko w powstawaniu, ale także w terapii depresji. Związek między leczeniem przeciwdepresyjnym a funkcjami układów dopaminergicznych ma jednak charakter złożony i wielostopniowy.

W ostatnich latach podkreślany jest wspólny mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych poprzez cykl przemian obejmujący (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*, cykliczny adenozymonofosforan), czynnik transkrypcyjny CREB (cAMP re-

sponse element binding) i BDNF (*brain derived neurotrophic factor*). W tym ujęciu zasadnicze znaczenie mają czynniki troficzne mózgu i zjawisko neuroplastyczności. Czynniki neurotroficzne to endogenne białka, które są czynnikami wzrostu i rozwoju neuronów. Najbardziej znanymi z nich są BDNF oraz neurotrofina-3 (NT-3), które stymulują między innymi funkcję wzrostu neuronów zawierających serotoninę. Czynniki neurotroficzne mają kluczowe znaczenie dla rozwoju mózgu, różnicowania i wzrostu neuronów. Są one także niezbędne dla przeżycia i czynności neuronów w mózgu dorosłego. Aktywacja CREB prowadzi do uaktywnienia transkrypcji wielu genów, w tym genu dla BDNF. Ten czynnik ma nie tylko działanie neurotroficzne, ale jest także transportowany aksonami i działa jako neurotransmitter.

W badaniach wskazano istnienie połączenia pomiędzy BDNF a uwrażliwieniem na dopaminę. Czynnik BDNF pochodzący z neuronów dopaminergicznych jest niezbędny dla ekspresji receptorów dla dopaminy D3 w jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*) [9]. To może odpowiadać za zwiększone wiązanie przekazywanego do receptorów D2/D3 i zwiększoną odpowiedź behawioralną po leczeniu przeciwdepresyjnym. Aktywacja szlaku CREB–BDNF może więc wiązać się z nadwrażliwością dopaminergiczną w *nucleus accumbens* i odpowiadać przynajmniej za część działania przeciwdepresyjnego. Możliwe jest, że aktywacja tego szlaku zwiększa wrażliwość na nagrodę (poprzez zwiększenie mediowanej przez receptory D3 wrażliwości na dopaminę).

Ciekawa koncepcja, która wynika z tych rozważań, pozwala stwierdzić, że [9]:

- leki przeciwdepresyjne, które zwiększają zarówno transmisję dopaminy, jak i wrażliwość na nią mogą mieć efekt „nagrody” (efekt pro-hedonistyczny),
- izolowana aktywacja mezolimbicznego szlaku CREB–BDNF, bez towarzyszącego zwiększenia transmisji dopaminergicznej, potrzebowałaby nagradzającego bodźca, wzmagającego przekazywanie DA, aby osiągnąć efekt przeciwdepresyjny [9].

W badaniu z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) opublikowanym przez Learned-Coughlin i wsp. wykazano, że stosowanie bupropionu wiąże się z blokowaniem wychwytu zwrotnego DA (czyli z zajęciem transportera dopaminowego), z czym wiąże się część efektu terapeutycznego tego leku [10]. W badaniach na zwierzętach bupropion oraz jego metabolity wykazują działanie zmniejszające wychwyt zwrotny dopaminy, a także cały szereg innych mechanizmów poprzez

które wpływają na przekąźnictwo DA [8]. W cytowanym badaniu po 3 godzinach po podaniu bupropionu SR przeciętne zajęcie transportera dla DA przez bupropion i jego metabolity (mierzone za pomocą PET) wynosiło 26%. Poziom ten utrzymywał się po 24 godzinach, kiedy wynosił 25%. Zarówno wyniki tego, jak i innych badań prowadzą do hipotezy, że działanie bupropionu nasila transmisję dopaminergiczną poprzez fakt, że DA pozostaje dłużej w szczelinie synaptycznej stymulując receptory postsynaptyczne [10].

Porównania wpływu bupropionu i innych leków na funkcje seksualne w leczeniu depresji

Przeprowadzono wiele badań porównujących bupropion i inne leki przeciwdepresyjne II generacji w kontekście ich wpływu na funkcje seksualne. Takie badania dotyczyły na przykład porównania bupropionu w odniesieniu do paroksetyny [11], sertraliny [12], escitalopramu [13] i wenlafaksyny [14].

Kennedy i wsp. [11] oceniali funkcje seksualne u kobiet i mężczyzn z depresją przed leczeniem bupropionem SR i paroksetyną i po nim. Badanie miało charakter randomizowanej, podwójnie ślepej próby. Pacjenci z aktualnym epizodem depresyjnym otrzymywali bupropion SR (150–300 mg) lub paroksetynę (20–40 mg). Badaniem objęto 141 osób (63 kobiety i 73 mężczyzn). Ocenę przeprowadzano przed leczeniem i następnie co 2 tygodnie w ciągu 8 tygodni.

Funkcje seksualne oceniano przy użyciu 13-punktowej skali (*Sex FX scale*), która odnosi się do takich zagadnień, jak odczuwanie pożądania, reakcja pobudzenia, orgazm i całkowita satysfakcja seksualna w okresie uprzednich 2 tygodni. Skala ta zawiera 3 podskale (pożądanie — 4 pytania, pobudzenie — 4 pytania i orgazm — 3 pytania). Całkowita satysfakcja, stanowiąca oddzielną podskale, jest oceniana w zakresie 0–10. Kolejnym narzędziem użytym do oceny funkcji seksualnych było *Investigator-Rated Sexual Desire and Functional Scale* (IRDS-F). Pozwala ono wykluczyć lub potwierdzić występowanie (według kryteriów DSM IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) zaburzeń pożądania, pobudzenia lub orgazmu. Ocenia także całkowitą satysfakcję seksualną.

Przed rozpoczęciem leczenia badane kobiety zgłaszały znacznie niższy poziom funkcji seksualnych niż badani mężczyźni. W grupie kobiet stwierdzono korelację między nasileniem depresji a pogorszeniem funkcji seksualnych. Nie stwierdzono natomiast takiego związku u mężczyzn. Terapia tymi dwoma lekami w trakcie badania wiązała się ze znaczącą poprawą stanu psychicznego i ustępowaniem depresji.

Jak podsumowują autorzy, w trakcie tego leczenia nie stwierdzono znaczących różnic między leczonymi bupropionem a paroksetyną w odniesieniu do oceny funkcji seksualnych u kobiet w okresie objętym badaniem. Natomiast porównanie kobiet, które odpowiedziały na leczenie, z grupą nieodpowiadającą na leczenie ujawniło takie różnice. Mężczyźni i kobiety różnili się pod względem relacji między odpowiedzią na terapię przeciwdepresyjną a funkcjami seksualnymi. U kobiet stwierdzono zależność między zmianami funkcji seksualnych i nasileniem depresji. Wskazuje to, że skuteczne leczenie depresji poprawia funkcje seksualne u kobiet. Natomiast wśród mężczyzn bardziej zależą one od typu stosowanej terapii.

Stwierdzono bowiem różnice w grupie mężczyzn. Ci otrzymujący paroksetynę zgłaszali znaczące pogorszenie funkcji seksualnych, natomiast takie pogorszenie nie występowało u mężczyzn leczonych bupropionem. Gdy porównano wzajemnie grupy mężczyzn leczonych bupropionem z otrzymującymi paroksetynę, stwierdzono, że podczas terapii paroksetyną nastąpiło znaczące pogorszenie zarówno całościowej oceny funkcji seksualnych, jak i poszczególnych ocenianych na podstawie skali *Sex FX* składników: pożądania, wzbudzenia i całkowitej satysfakcji [11].

Kavoussi i wsp. [12] przeprowadzili podwójnie ślepe badanie porównujące bupropion z sertralina u chorych z depresją (MDD, *major depressive disorder*). Pacjenci otrzymywali bupropion SR (100–300 mg, średnia dawka 236 mg/d.) lub sertralina (50–200 mg, średnia dawka 114 mg/d.). Badanie obejmowało duże grupy pacjentów (122 osoby przyjmujące bupropion i 126 przyjmujących sertralina) i obejmowało długi okres (16 tygodni). Średni wiek pacjentów w obu grupach terapeutycznych wynosił 39–40 lat (zakres 19–76 lat).

Pośród leczonych sertralina 17 pacjentów wycofało się z badania z powodu dysfunkcji seksualnych i innych działań niepożądanych w porównaniu z 4 pacjentami leczonymi bupropionem (autorzy precyzując, że głównymi przyczynami wycofywania się pacjentów z leczenia sertralina były dysfunkcje seksualne, nudności/wymioty i poczucie nerwowości).

Na początku badania nie było statystycznych różnic między obiema grupami pacjentów, jeśli chodzi o osiągnięcie orgazmu. Natomiast funkcje prowadzące do osiągnięcia szczytowania zostały bardziej osłabione w trakcie leczenia w grupie przyjmującej sertralina niż u leczonych bupropionem w czasie trwania całego badania. Poczynając już od 7 dnia leczenia, znacząco więcej pacjentów leczonych sertralina zgłaszało opóźnienie lub brak orgazmu.

Różnice te dotyczyły obu płci. Dysfunkcje seksualne opisywali zarówno mężczyźni (10% leczonych

Tabela 1. Odsetek pacjentów z dysfunkcją orgazmu po 8 tygodniach leczenia [13]

	Badanie 1	Badanie 2	Analiza zsumowana
Bupropion XL	13%	16%	15%
Escitalopram	32%	29%	30%
Placebo	11%	8%	9%

bupropionem, 61% leczonych setrtraliną), jak i kobiety (7% leczonych bupropionem, 41% leczonych sertraliną) [12].

Autorzy na podstawie uzyskanych wyników uważają, że dysfunkcja orgazmu w grupie leczonej sertraliną występowała bardzo wcześnie (7 dzień leczenia) przy małych dawkach (50 mg) i częściej (41–61%) niż wynika z informacji o leku zawartej w jego opakowaniu.

Dwa badania porównujące bupropion i escitalopram pod względem wpływu na funkcje seksualne przeprowadziła Clayton i wsp. [13]. Pacjenci z depresją (MDD) byli leczeni bupropionem XL (300–450 mg/d.) lub escitalopramem (10–20 mg/d.), lub otrzymywali placebo w okresie do 8 tygodni. Próba obejmowała duże grupy pacjentów (łącznie 830 osób, 420 w pierwszym i 410 w drugim badaniu, w tym 273 osoby w grupie placebo). Średnia wieku pacjentów wynosiła około 37 lat, a kobiety stanowiły około 56–60% osób leczonych. Badania miały charakter randomizowanej próby klinicznej z zastosowaniem placebo.

Różnice między bupropionem a escitalopramem stwierdzono zarówno w poszczególnych badaniach, jak i w analizie zsumowanych danych. Po 8 tygodniach pogorszenie funkcji seksualnych było znacząco częstsze w grupie otrzymującej escitalopram niż w grupie leczonej bupropionem. Uzyskane wyniki obrazuje tabela 1.

Leczenie escitalopramem wiązało się ze znaczącym wzrostem ryzyka wystąpienia dysfunkcji seksualnych (względne ryzyko 2,9–3,6 razy vs. placebo).

Leczenie bupropionem XL podnosiło to ryzyko nieznacznie (1,2–2,0 vs. placebo). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy placebo a bupropionem pod względem pogorszenia funkcji seksualnych w omawianym badaniu. Stwierdzono natomiast taką różnicę, porównując escitalopram z bupropionem XL.

W ocenie funkcji seksualnych posłużono się kwestionariuszem *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* (CSFQ) [15]. W obu badaniach przed randomizacją pacjenci uzyskiwali w tej skali wyniki nie różniące się od siebie. Spośród osób włączonych do badania, które na jego początku nie miały zaburzeń orgazmu, u 35% leczonych escitalopramem na koń-

cu badania ujawniały się takie zaburzenia. Wśród leczonych bupropionem i otrzymujących placebo odsetek ten wynosił 13%. Bupropion XL nie różnił się od placebo, jeśli chodzi o wpływ na średnie wartości oceny całkowitej i oceny w podskalach CSFQ. Stosowanie escitalopramu wiązało się znaczącym pogorszeniem funkcjonowania seksualnego w porównaniu z placebo w odniesieniu do średniej zmiany całkowitej oceny funkcji seksualnych i w podskali orgazmu.

Przeprowadzono także badanie porównujące bupropion XL z wenlafaksyną XR [14], w którym oceniano funkcjonowanie seksualne pacjentów, a także skuteczność i tolerancję leczenia. Do badania zrandomizowano 348 pacjentów spełniających kryteria aktualnego występowania epizodu depresyjnego. Uzyskane dane pozwalały na ocenę bezpieczeństwa leczenia u 342 osób, a jego skuteczności u 324 osób. Średnia wieku pacjentów w obu grupach wynosiła około 37 lat. Mężczyźni stanowili 44% grupy otrzymującej bupropion XL i 36% otrzymujących wenlafaksynę XR. Do badania włączono pacjentów aktywnych seksualnie (co definiowano jako zaangażowanie w aktywność seksualną [włączając w to masturbację] prowadzącą do osiągnięcia orgazmu przynajmniej raz w ciągu 2 tygodni w okresie rozpoczynania badania, oraz oczekiwanie pacjentów, że będą kontynuować aktywność seksualną w czasie leczenia na tym samym lub wyższym poziomie).

Bupropion podawano w dawkach maksymalnie 450 mg na dobę (średnia $299,6 \pm 77,04$ mg), natomiast wenlafaksynę w dawkach maksymalnie 225 (średnia $149,8 \pm 41,3$ mg) mg na dobę. Funkcje seksualne oceniano także za pomocą kwestionariusza *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* (CSFQ) [15] w wersji dla kobiet i mężczyzn. Badanie miało charakter podwójnie ślepej próby klinicznej i było podzielone na kilka faz: fazę przesiewową trwającą 1–2 tygodnie, fazę leczenia (12 tygodni) i fazę redukcji dawek.

W odniesieniu do wpływu na funkcje seksualne obserwowano w czasie badania wyraźne różnice między bupropionem a wenlafaksyną. W całej ocenianej grupie osoby leczone bupropionem wykazywały poprawę funkcjonowania seksualnego w czasie terapii, natomiast osoby leczone wenlafaksyną — pogorszenie funkcji seksualnych mierzonych za pomocą kwestionariusza CSFQ. W odniesieniu do mężczyzn obserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść bupropionu w całym okresie leczenia. W odniesieniu do kobiet takie istotne statystycznie różnice obserwowano w ocenie w 5 i 6 tygodniu.

Spośród 251 osób (bupropion — $n = 124$ badanych, wenlafaksyna — $n = 127$ badanych) z praw-

dłowym funkcjonowaniem seksualnym na początku badania (definiowanym jako punktacja w skali CSFQ ≥ 42 dla kobiet i ≥ 48 dla mężczyzn) funkcjonowanie seksualne osób otrzymujących bupropion pozostało niezmienione w czasie leczenia ($p \geq 0,285$). Natomiast funkcjonowanie seksualne osób otrzymujących wenlafaksynę pogorszyło się ($p \leq 0,002$). Efekt ten obserwowano w omawianym badaniu, poczynając od 2 tygodnia leczenia. Bupropion wykazywał w tym względzie przewagę w podskalach CSFQ oceniających odczuwanie przyjemności, pożądania, pobudzenia oraz orgazm.

Jeśli chodzi o skuteczność terapii przeciwdepresyjnej, była ona porównywalna w grupach leczonych bupropionem i wenlafaksyną. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję, był wyższy w grupie osób otrzymujących bupropion (46% vs. 33%) [14].

Na koniec niniejszej pracy warto oddać głos pacjentowi, który opisuje omawiane tu zjawiska z perspektywy subiektywnej. Andrew Solomon jest autorem kilku powieści, pisze dla „The New Yorker” i „The New York Times Magazine”. Mieszka w Nowym Yorku i Londynie. W 2001 opublikował znakomitą książkę dotyczącą depresji, opartą po części na własnych przeżyciach. Dzieło to, zatytułowane *The Noonday Demon. Anatomy of depression*, zostało przetłumaczone i opublikowane w języku polskim pod tytułem *Anatomia Depresji. Demon w środku dnia* [16]. Pisarz ten, a zarazem osoba dotknięta głęboką depresją ujawnia swoje osobiste doświadczenie, pisząc: „W pewnym stopniu doświadczyłem jednak niepożądanych działań leków, na przykład nieznacznej obniżenia libido i opóźnienia orgazmu (to powszechny problem). Kilka lat temu do codziennie przyjmowanych środków farmakologicznych dodałem Wellbutrin i moje libido znów się nasiliło, chociaż nie jest takie jak dawniej”. Solomon przyjmował jednocześnie wiele innych leków,

w tym neuroleptyki wpływające niekorzystnie na jego funkcjonowanie w sferze seksualnej. Jednak mimo to w cytowanych zdaniach oprócz tęsknoty za dawnym poziomem aktywności seksualnej pobrzmiewa wyraźna subiektywna pozytywna ocena poprawy tych funkcji po dodaniu bupropionu.

Piśmiennictwo

1. Angs J. Sexual problems in healthy and depressed persons. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1998; (13) 1: 28–35.
2. Cayton A.J. Sex. Med. 2007; 4: 917–929.
3. Baldwin D., Thomas S. Depresja a zaburzenia seksualne. Via Medica, Gdańsk 2000; 45–57.
4. Rothschild A.J. New Directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Clin. Ther.* 2000; 22 (supl. A): A42–57.
5. Zajacka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62 (supl. B): 35–43.
6. Jefferson J.W., Pradko J.F., Muir K.T. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin. Ther.* 2005; 27: 1685–1695.
7. Dunlop B.W., Nemeroff C.B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007; 64: 327–337.
8. Panksepp J., Burgdorf J. The neurobiology of positive emotions. *Neurosci. Biobehavior Rev.* 2006; 30: 173–187.
9. Gershon A.A., Vishne T., Grunhaus L. Dopamine D2-like receptors and the antidepressant response. *Biol. Psychiatry* 2007; 61: 145–153.
10. Learned-Coughlin S.M., Bergstrom M., Savitcheva I., Ascher J., Schmith V.D., Langstrom B. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 800–805.
11. Kennedy S.H., Fulton K.A., Bagby R.M., Greene A.L., Cohen N.L., Rafi-Tari S. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can. J. Psychiatry* 2006; 51: 234–241.
12. Kavoussi R.J., Segraves T., Hughes A.R., Ascher J.A., Johnston A. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 1997; 58: 532–537.
13. Clayton A.H., Croft H.A., Horrigan J.P., Wightman D.S., Krishen A., Richard N.E., Modell J.G. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double blind, placebo-controlled studies. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 67: 736–746.
14. Thase M.E., Clayton A.H., Haight B.R., Thompson A.H., Modell J.G., Johnston J.A. A double blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26: 482–488.
15. Clayton A.H., McGarvey E.L., Clavet G.J. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability and validity. *Psychopharmacol. Bull.* 1997; 33: 731–745.
16. Solomon A. Anatomia depresji. Demon w środku dnia. Wydawnictwo Zysk i S-ka, Poznań 2004.