

Sigara Bırakmada Farmakolojik Tedavi: Bupropion

Pharmacological Treatment In Smoking Cessation: Bupropion

Dr. Habibe HEZER

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

ÖZET

Sigara kullanımı tek başına önlenabilir morbidite ve erken mortalitenin en önemli nedenidir. Sigara bırakma tedavileri ulusal sağlık programları içinde önemli bir yer tutar. Sigara içme davranışı nikotinin neden olduğu düşünülen bağımlılık nedeni ile devam ettirilmektedir. Sigara içenler arasında depresyon prevalansının yüksek olması ve depresyonu olan sigara bağımlılarında sigara bırakmada güçlüklerin yaşanması bırakma tedavilerinde antidepresanların araştırılmasına yol açmıştır. Bupropion sigara içme isteği üzerine azaltıcı etkisi olan güvenli ve iyi tolere edilen bir antidepresandır. Sigara bırakma üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. En yaygın yan etkisi, uykusuzluk, ağız kuruluğu, bulantı ve baş ağrısıdır. Antidepresanlarda olduğu gibi düşük oranlarda konvülsiyon ve alerjik reaksiyon riski vardır. Sigara bırakma motivasyonu olan ve kontrendikasyonu bulunmayan olgularda bupropion tedavisi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bupropion, sigara bırakma, nikotin bağımlılığı.

SUMMARY

Smoking is the most important cause of preventable morbidity and early mortality alone. Smoking cessation treatments have an important place in national health programs. Smoking behavior continues with the reason for the addiction, which is thought to be caused by nicotine. The increased prevalence of depression among smokers and the difficulty in smoking cessation with depressed cigarette addicts led to the investigation for antidepressants in quitting treatments. Bupropion is a safe and well tolerated antidepressant with a reducing effect on smoking cessation. The effect on smoking cessation is not fully known. The most common side effects are insomnia, dry mouth, nausea and headache. As with antidepressants, there are risks of convulsions and allergic reactions at low rates. Bupropion therapy is recommended in cases with smoking cessation motivation and absent contraindications.

Keywords: Bupropion, smoking cessation, nicotine addiction.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Habibe HEZER
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara
e-posta: hoflaz@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2016.015

GİRİŞ

Bupropion, nikotin içermeyen nikotin bağımlılığında etkinliği kanıtlanmış birincil seçenek farmakolojik ajanlardan ilkidir. Nontrisiklik, aminoketon bir antidepresif ajan olan bupropion 1985'de üretilmiştir. Dr. Linda Ferry ilacı kullanan psikiyatri hastalarının önceden karar vermeden sigara bıraktığını gözlemlemiş ve ilacın sigara bırakmadaki etkinliği incelenmeye başlanmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) 1997'de bupropionun yavaş salımlı formuna sigara bırakma tedavisinde kullanımı için onay vermiştir^(1,2). Avrupa Birliği'nde ise 2000 yılında nikotin bağımlılığı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır⁽²⁾.

Bupropion Etki Mekanizması

Nikotin, nucleus accumbenste dopaminerjik nöronların üzerinde bulunan nikotinik asetil kolin reseptörlerini uyararak dopamin artışına yol açar. Bağımlılık yapıcı maddelerde gözlemlenen pozitif pekiştirici etki nucleus accumbensteki dopamin artışından kaynaklanmaktadır^(3,4). Bupropion, noradrenalin ve dopaminin nöronal geri alımının zayıf bir inhibitörüdür. Dopaminerjik ve noradrenerjik aktiviteye sahip olup nikotin yoksunluk semptomlarını azaltarak sigaranın bırakılmasına yardımcı olur. Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibisyonunun yanı sıra bupropion, nikotinik asetil kolin reseptörünün de yüksek afiniteli antagonistidir⁽⁵⁻⁷⁾. Nikotinik reseptörleri bloke ederek nikotinin pozitif pekiştirici etkisini engellediği ve yoksunluk semptomlarını azalttığı düşünülmektedir. Depresyon öyküsü olan ve olmayan olgularda benzer etkinlikte olması, nikotin bağımlılığındaki etkisinin antidepresan özelliğinden bağımsız olduğunu desteklemektedir^(7,8). Klinik açıdan değerlendirilecek olursa bupropion sigara içme arzusunun azaltır. Nikotin yoksunluğu ve yoksunlukla bağlantılı depresyon semptomlarını önemli ölçüde azaltarak sigara bırakma sürecine katkı sağlar.

Farmakokinetik ve İlaç Etkileşimi

Bupropionun 150 mg'lık tabletleri vardır. Oral alımdan yaklaşık 3 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonu olan 140 mg/L'a ulaşır. Kararlı plazma düzeyine ise sekiz gün içerisinde erişir. İlacın %85'i plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğerde metabolize olur ve hidroksibupropion, teohidrobupropion, eritrohidrobupropion olarak üç aktif metabolite ayrılır. Bupropion ve metabolitleri majör idrar metaboliti olan meta-klorohipürik asit oluşumu için ise daha ileri biyotransformasyon ve konjügasyon sürecine girerler⁽⁹⁻¹¹⁾. İn vitro çalışmalar bupropionun aktif

metaboliti olan hidroksibupropiona dönüşümünün sitokrom P450 (CYP) tarafından katalize edildiğini ve CYP2B6 izoenziminin majör izoenzim olduğunu göstermiştir⁽⁹⁾. Bupropiona yanıtın genetik açıdan incelendiği çalışmalarda sigara bırakmada başarıyı belirleyici faktörün CYP2B6 genindeki değişimler olduğunu düşündüren sonuçlar bildirilmektedir⁽¹²⁾.

İlacın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 18-19 saattir. Oral doz bupropion alınımından 72 saat sonra yaklaşık % 84 civarında meta-klorohipürik asit olarak idrarda, %9 civarında gaitada saptanır. Sigara kullanımını bupropionun kendisinin ve metabolitlerinin farmakokinetiğini etkilememektedir. Alkolik karaciğer hastalığı olanlarda ise sağlıklı bireylere göre hidroksibupropionun yarılanma ömründe artış gözlemlenmiştir. Erkeklerde ilaç yarılanma süresi kadınlara göre kısmen daha kısa olmakla birlikte cinsiyetler arasında farmakokinetik farklılık saptanmamıştır^(9,10).

Bupropion metabolize olurken sitokrom P450 sistemi üzerinden antidepresanlar, antipsikotikler, antiaritmikler ve beta blokerler ile etkileşebilir (Tablo 1)^(7,13).

Sigara Bırakmada Kullanım

Sigara bırakma tedavisinde bupropionun 150 mg'lık yavaş salımlı tablet formu kullanılır. Olgu sigarayı içerken ilaca başlanır. İlaç ilk 3 gün sabahları 150 mg, 4. günden itibaren 300 mg (150 mg 2x1) en az sekiz saat ara ile kullanılır. İlaça başlandıktan 7-14 gün içerisinde hedef sigara bırakma günü belirlenmelidir. Olgu tedavi alırken sigarayı bırakır ve tedavi aynı dozda 7-12 hafta devam edilir. Seçilmiş olgularda tedavi 6 aya uzatılabilir^(14,15). Bupropion kullanırken içilen sigara sayısına göre doz ayarlanmasına gerek yoktur. Sigara içmeye devam etmenin bupropion farmakoterapisini anlamlı ölçüde etkilemediği kanıtlanmıştır. Hedef sigara bırakma gününde başarılı olunamaması durumunda sigara bırakmanın tedavinin üçüncü veya dördüncü haftasına kadar ertelenmesi önerilebilir. Yedi haftalık kullanım süresinde olgu sigarayı bırakmaya yönelik bir gelişme göstermiyorsa ilaç kesilmelidir⁽⁹⁾. Bupropionun ani kesilmesinde rebound fenomen oluşmadığından diğer antidepresanlarda olduğu gibi azaltılarak kesilmesine gerek yoktur.

Bupropion Tedavisinin Klinik Etkinliği

Randomize çalışmalarla sigara bırakmada bupropionun etkinliği gösterilmiştir. 53 çalışmanın meta analizinde bupropion kullanımının kişinin sigara bırakma başarısını 1.94 kat artırdığı (Güvenlik ara-

Tablo 1. Bupropion ilaç etkileşimleri.

Etkileşim	Örnek	Önerilen Yaklaşım
MAO* inhibitörleri	Tranycypomine Phenelzine Moclobemide	Kontrendike. Bupropion kullanımından en az 14 gün önce MAO inhibitörleri kesilmelidir.
CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlar	Antidepresanlar (desipramin, paroksetin, imipramin) Antipsikotikler (risperidon, thioridazin) Beta-blokerler (metoprolol) Tip 1C antiaritmikler (flecainidin, propofenon)	Birlikte tedavi verilecekse bupropion tedaviye eklendiğinde en alt doz basamağına inilmeli veya doz azaltılmalı.
CYP2A2 tarafından metabolize edilen ilaçlar	Teofilin Clozapin	Uyarı ile verilir.
Konvülzyon eşiğini düşüren ilaçlar	Antipsikotikler Antidepresanlar Teofilin Sistemik steroidler Benzodiazepin ani kesilmesi Kinolonlar (ciprofloksasin)	Ciddi anlamda uyarı gerekli.
Bupropion metabolizmasını inhibe eden ilaçlar	Simetidin Sodyum valproat	Uyarı ile verilir. Doz günlük 150mg'a düşülür.
Bupropion metabolizmasını hızlandıran ilaçlar	Karbamezapin Fenobarbital Fenitoin	Uyarı ile verilir. Eski ve devam eden nöbet öyküsü olanlarda bupropion kontrendikedir.
CYP2B6 tarafından metabolize edilen ilaçlar	Orfenadrin Siklofosomid İfosamid	Uyarı ile verilir.
Diğer	Levodopa	Uyarı ile verilir.
*Monoaminoooksidaz.		

lığı: %95; 1.72-2.19) saptanmıştır. Sigara bırakmada kullanılan antidepresanların etkinliğinin değerlendirildiği analizde de bupropionun sigara bırakmada plasebodan 1.62 kat (Güvenlik aralığı: %95; 1.49-1.76) etkin olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Son Cochrane metaanalizde de bupropion kullanan olgularda sigara bırakma başarısının plasebodan anlamlı oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (OR: 1.85; Güvenlik aralığı: %95; 1.63-2.1)⁽¹⁶⁾. Sigara bırakmada bupropion kullanımı bir yıllık bırakmış kalma oranı ve sigara yoksunluk semptomlarını önlemede plaseboya göre daha başarılı ve güvenlidir⁽¹⁷⁾.

Tanrıverdi ve arkadaşları sigara bırakma tedavisinde kullanılan ilaçların başarı oranlarını değerlendirdikleri 749 olguyu içeren çalışmalarında; vareniklin grubunda sigara bırakma oranını bupropion ve nikotin yerine koyma tedavisi (NYKT) alan gruplardan anlamlı olarak daha yüksek gözlemlemişlerdir (sırasıyla %50.9, %35.9, %35.2, p<0,05). Uzun dönem başarı oranları açısından ise gruplar arasında fark saptan-

mamıştır⁽¹⁸⁾. Argüder ve arkadaşları da bupropion kullanan olguların beşte ikisinin sigarayı bırakabildiğini bildirmişlerdir⁽¹⁹⁾.

Klinik çalışmalarda bupropionla en fazla düzelen nikotin yoksunluk belirtileri; aşırı uyarılmışlık, öfke, kaygı, frustrasyon, konsantrasyon güçlüğü, huzursuzluk ve depresif duygudurumdur⁽²⁰⁾.

Tedavi Kombinasyonları

Bupropion ile nikotin bandının etki mekanizmaları farklı olduğu için kombinasyonları ile daha verimli sonuçlar elde edilebilmektedir. Bupropion, nikotin bant kombinasyon tedavisi tek başına bupropion kullanımına göre sigara bırakma başarısını artırabilmektedir (OR: 1.24; Güvenlik aralığı: %95; 1.06-1.45)⁽²¹⁾. Ayrıca, bupropionun NYKT ile kombinasyonu NYKT dozunun arttırılmasına göre de daha etkilidir⁽²²⁾. Bin yedi yüz katılımcı ile yapılan bir çalışmada bupropion ve nikotin inhaler tedavi kombinasyonunun iki ilacın tek tek uygulanmasına göre daha iyi sonuç

verdiği gözlemlenmiştir⁽²³⁾. Bupropion, nikotin pastil kombinasyonunun kullanıldığı geniş kapsamlı bir etkililik çalışmasında da kombinasyon tedavisi pastil, bant ve bupropion monoterapilerine göre üstün bulunmuştur⁽²⁴⁾. Ciddi yoksunluk belirtileri olan veya monoterapi ile başarı sağlanamayan olgularda NYKT ve bupropion kombine edilebilir.

Bupropion-vareniklin kombinasyonunun vareniklin ile karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada 12. ve 26. haftalarda sigaradan uzak durma oranları daha yüksek iken 52. haftada anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (%30.9 karşı %24.5)^(25,26). Bupropion ve vareniklin sigara bırakma tedavisinde farklı terapotik mekanizmalar ile etki gösterdiklerinden kombinasyonları nüks olasılığının yüksek olduğu olgular için önerilmektedir.

Bupropionla Uzun Süreli Tedavi ve Tedavi Dozu

Bupropion 7-12 haftalık standart tedavi rejiminin uzatılması ile tedavi sonunda ve izlemde; sigaradan uzak durma ve tekrar başlamanın önlenmesinde verimli sonuçlar alınabilmektedir. Cox ve arkadaşları yedi hafta boyunca bupropion uygulanan ve sigaradan uzak durmayı başaran katılımcıları bir yıl boyunca bupropiona devam eden veya plasebo uygulanan gruplara randomize etmişlerdir. Tedavinin sonunda bupropion grubunda sigaradan uzak durma başarısı plasebodan daha fazla iken 104. haftada yapılan değerlendirmede iki grup arasındaki farkın artık anlamlı olmadığı görülmüştür⁽²⁷⁾. Nüks riski yüksek olgularda bupropion tedavi süresi uzatılabilir. Tedavi kürünün süresini uzatmak nikotinden daha uzun süre uzak kalmayı sağlamaktadır.

Hurt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bupropionun 100 mg, 150 mg, 300 mg formları plasebo ile karşılaştırılmış; yedi hafta sonunda sigara bırakma oranları sırasıyla %28,8, %38,6, %44,2, %19 bulunmuştur. Bir yılın sonunda ise bırakma oranlarının sırasıyla %19,6, %22,9, %23,1, %12,4 olduğu görülmüştür⁽²⁸⁾.

Bupropion dozu 65 yaş üzeri olgularda, ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda ve ağırlığı 45 kg'ın altında olan olgularda günlük 150 mg olarak kullanılmalıdır. Yan etkiler nedeni ile tam dozu tolere edemeyen olgularda da 150 mg tercih edilebilir. Swan ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir araştırmada 150 ve 300 mg doz kullanımında bir yıllık takipte benzer bırakma oranları bildirilmiştir⁽²⁹⁾.

Kontrendikasyonlar

Bupropion tedavisinin kontrendike olduğu durumlar; 18 yaş altı sigara içenler, gebelik (kategori C),

laktasyon, konvülsiyon veya konvülsiyon eşğini düşüren ilaç (alkol, nöroleptik) kullanımı, santral sinir sistemi (SSS) travması veya tümörü öyküsü bulunanlar, anoreksi nervroza, bulimia gibi yeme bozuklukları ve MAO inhibitörü kullanma öyküsü olanlar, bipolar hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, ağır hepatik siroz, bupropion veya inaktif bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığın bulunmasıdır (Tablo 2)⁽¹⁵⁾. Gebelik durumu bilinmeden sigara bırakma ve/veya depresyon için bupropion kullanılmış ise majör teratojenik etkide artış bildirilmemiş olmakla birlikte spontan abortus riski açısından yakın takip gerekmektedir⁽³⁰⁾. Bupropion ve metabolitleri anne sütüne geçer, laktasyonda kullanımı önerilmemektedir^(7,14).

Yan Etkiler

Klinik çalışmalarda özetlenen ve plaseboya göre anlamlı düzeyde daha sık görülen yan etkiler uykusuzluk (%30-40), ağız kuruluğu (%10), bulantı ve baş ağrısıdır⁽³¹⁾. Ağız kuruluğu ve uykusuzluk bupropion metabolit konsantrasyonu ile ilişkilidir. Ağız kuruluğu ve baş ağrısını önlemek için gün boyunca alınan sıvı miktarının artırılması önerilmektedir. Uykusuzluk için ise bupropion akşam dozunun uykudan en az dört saat önce alınması veya ilaç dozunun günlük 150 mg'a azaltılması önerilir^(32,33). İlacın kullanımı sırasında kaşıntı, döküntü, deride kızarıklık gibi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Çok nadir olarak anjiyoödem ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanmasına bağlı hipernatremi gelişebilir^(34,35). İlacın kesilmesini gerektirecek ciddi alerjik reaksiyon riski 1/1000-10000'dir⁽³⁶⁾.

Sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü, baş dönmesi, kabızlık, yüksek kan basıncı, glukoz regülasyon bozukluğu, anksiyete-depresyon sendromu, görme bozukluğu, üriner retansiyon da diğer istenmeyen etkilerdir. Tedavi gerektiren hipertansiyon, bupropion ve nikotin bandının birlikte kullanıldığı olgularda daha fazla bildirilmiştir.

Tablo 2. Bupropion kontrendikasyonları.

- 18 yaş altı sigara içenler
- Gebelik (kategori C), laktasyon
- SSS travma ve tümörü öyküsü
- Yeme bozuklukları (anoreksi nervroza, bulimia)
- Konvülsiyon veya konvülsiyon eşğini düşüren ilaç (alkol, nöroleptik) kullanımı
- Bipolar hastalık
- MAO inhibitörü kullanımı
- Ağır hepatik hepatik siroz
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Aşırı duyarlılık

Konvülsiyon nadir görülen bir yan etki olup sigara bırakma amacı ile kullanılan dozda konvülsiyon gelişme olasılığı 1/1000 olarak bildirilmiştir. Bupropion kullanımı ile nöbet gelişim riski doza bağımlı olup yatkınlık oluşturan risk faktörlerinin bulunması sıklığını artırmaktadır⁽¹⁴⁾. Bupropionla ilişkili olarak hipomani, akut psikoz, görsel varsanı gibi psikiyatrik tablolar da görülmektedir⁽³⁷⁾. Nadir bildirilen bir yan etkisi de subakut kutanöz lupus eritematozusdur⁽³⁸⁾.

EAGLES çalışmasında psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan grupta vareniklin, bupropion ve nikotin bantı kullananlarda sırası ile % 2.2, % 2.5 ve % 2.4 orta ve ciddi nöropsikiyatrik yan etki gözlemlenmiştir. Psikiyatrik kohort grubunda ise vareniklin, bupropion ve plasebo ile sırasıyla % 6.5, % 6.7 ve % 4.9 orta-ağır nöropsikiyatrik yan etki bildirilmiştir⁽³⁹⁾.

Cinsel fonksiyon üzerine minimal etkisi ve kilo kaybettiği özelliği kullanım avantajı sağlamaktadır⁽¹⁵⁾. Depresyon tanısı ile bupropion kullanan 274 hastanın 8 haftalık takiplerinde plasebo grubu ile karşılaştırıldığında bupropion grubunda 1.1 kg kilo kaybı gözlemlenmiştir. Bupropion sigara bırakma sonrası kilo alma endişesi olan olgularda iyi bir seçenek olabilir^(15,40).

Fransa'da 2001-2004 arasında bupropionla sigara bırakma tedavi deneyiminin incelendiği bir çalışmada %28 ciddi istenmeyen yan etki kaydedilmiştir. Bu yan etkilerin %31.2'si deri reaksiyonları, %22.5 nörolojik reaksiyonlar ve %17.2'si nöropsikolojik reaksiyonlardır. Nöropsikolojik reaksiyon gelişen vakaların %66'sında, nörolojik reaksiyon gözlemlenenlerin de %50'e yakınında yatkınlık oluşturan risk faktörlerinin bulunduğu kanıtlanmıştır⁽⁴¹⁾.

Konvülsiyon, anafilatik reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık, anjiödem, serum hastalığı semptomları gelişmesi durumlarında bupropion tedavisi sonlandırılmalıdır. Davranış bozuklukları, ajitasyon, duyu durum bozukluğu, intihar düşüncesi veya girişimi gibi belirti ve bulguların bulunması durumunda da tedavi kesilmelidir.

Yüksek doz bupropion kullanımı konvülsiyon, hipertansiyon, kardiyotoksik yan etkiler ile taşikardi, aritmi ve ölüme neden olabilir. Ayrıca uyuşukluk, tremor, bulantı ve/veya kusma, baş dönmesi, bulanık görme ve görsel halüsinasyon aşırı doz alımı sonrası bildirilen diğer semptomlardır^(42,43). Sigara bırakma amaçlı bupropion kullanımı ile ilişkili ölüm bildirilmemiştir⁽¹⁴⁾.

Aşırı alkol tüketimi ve aniden kesmeler konvülsiyon eşliğini düşürebildiği için bupropion kullanırken alkol

alınmaması önerilir. Bupropion tedavisi uygulanan olgularda kan basıncı değerleri yükselebileceğinden özellikle NYKT ile kombine edilen olgularda kan basıncının dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

Sonuç

Bupropion nikotin bağımlılığı tedavisinde etkili sonuç verdiği kanıtlanmış birincil seçenek farmakolojik ajanlardan biridir. Sigara bırakma motivasyonu olan ve kontrendikasyonu bulunmayan olgularda bupropion tedavisi önerilmektedir (Kanıt düzeyi A). Nikotin bağımlılığında farmakoterapiye davranış ve motivasyonel desteklerin eklenmesinin bırakma başarısını artıracığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Covey LS, Sullivan MA, Johnston JA, AH Glassman, MD Robinson, DP Adams. *Advances in non-nicotine therapy for smoking cessation. Drugs* 2000; 59:17-31.
2. Benowitz NL, Peng MW. *Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation: Mechanisms and prospects. CNS Drugs* 2000; 13:265-85.
3. Di Chiara G. *Role of dopamine in the behavioral actions of nicotine related to addiction. European Journal of Pharmacology* 2000; 393: 295-314.
4. Jain R, Mukherjee K. *Biological basis of nicotine addiction. Indian Journal of Pharmacology* 2003; 35: 281-9.
5. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. *Bupropion is a nicotinic antagonist. J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 321-7.
6. Jimenez RC. *Pharmacological treatment for smoking cessation. Eur Respir Mon* 2008; 42: 74-97.
7. Wilkes S. *The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. International Journal of COPD* 2008; 3: 45-53.
8. Hays JT, Ebbert JO. *Bupropion sustained release for treatment of tobacco dependence. Mayo Clinic Proceed* 2003; 78: 1020-4.
9. Holm KJ, Spencer CM. *Bupropion: A review of its use in the management of smoking cessation. Drugs* 2000; 59: 1007-1024.
10. Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA, Johnston JA. *Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. J Clin Pharmacol* 1997; 37: 737-43.
11. Findlay JW, Fleet JV, Smith PG, et al. *Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21: 127-35.
12. King DP, Paciga S, Pickering E, et al. *Smoking cessation pharmacogenetics: Analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 641-650.
13. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT, et al. 2005. *Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations. Clinical Therapeutics* 2005; 27: 1685-95.

14. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.
15. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med* 2016; 67: 1-20.
16. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
17. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 423-33
18. Tanrıverdi H, Altuntaş M, Demir Ö, Afşar BB, Çelikiz M. Success rates of pharmacological therapies used for smoking cessation and factors that affect smoking cessation rates. *Eur J Gen Med* 2015; 12(2): 125-130.
19. Argüder E, Karalezli A, Hezer H, et al. Sigara bırakma başarısını etkileyen faktörler. *Türk Toraks Derg* 2013; 14: 81-7.
20. Evren EC. Sigara bırakma tedavisinde antidepressanların kullanımı: Bu tedavide bupropion'un yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11: 198-211.
21. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. 2012. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.
22. Ebbert JO, Hays JT, Hurt RD. Combination pharmacotherapy for stopping smoking: What advantages does it offer? *Drugs* 2010; 70: 643-50.
23. Croghan IT, Hurt RD, Dakhil SR, et al. Randomized comparison of a nicotine inhaler and bupropion for smoking cessation and relapse prevention. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 186-95.
24. Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2148-55.
25. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 155-63.
26. Hong AS, Elrashidi MY, Schroeder DR, Ebbert JO. Depressive symptoms among patients receiving varenicline and bupropion for smoking cessation. *J Subst Abuse Treat* 2015; 52: 78-81.
27. Cox LS, Nollen NL, Mayo MS, et al. Bupropion for smoking cessation in African American light smokers: A randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 290-8.
28. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *The New England J of Med* 1997; 337: 1195-202
29. Swan GE, McAfee T, Curry SC, et al. Effectiveness of bupropion sustained release for smoking cessation in a health care setting. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2337-44.
30. Chan BCF, Koren G, Fayed I, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: A prospective comparative study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192: 932-6.
31. Goldstein MG. Bupropion sustained release and smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 1998; 98: 68-72.
32. Ferry LH. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *Tobacco use and cessation. Primary Care* 1999; 26: 653-69.
33. Johnston JA, Geiss JDV, Fiedler-Kelly J, Grasela TH, Glover ED, Sachs DP. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001; 3: 131-40.
34. Tackett AM, Smith KM. Bupropion induced angioedema. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1627-30.
35. Kim CS, Choi JS, Bae EH, Kim SW. Hyponatremia associated with bupropion. *Electrolyte Blood Press* 2011; 9: 23-6.
36. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guideline for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987-99.
37. Aggarwal A, Sharma RC. Bupropion-induced mania and hypomania: A report of two cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: 51-2.
38. Cassis TB, Callen JP. Bupropion-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Australasian Journal of Dermatology* 2005; 46: 266-9.
39. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet* 2016; 387: 2507-20
40. Anderson JW, Frank L, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: A 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obesity Research* 2002; 10: 633-41
41. Beyens MN, Guy C, Laporte S, Ollagnier M. Serious adverse reactions of Bupropion for smoking cessation: analysis of the French pharmacovigilance database from 2001 to 2004. *Drug Safety* 2008; 31: 1017-26.
42. Curry SC, Kashani JS, LoVecchio F, et al. Intraventricular conduction delay after bupropion overdose. *Journal of Emergency Medicine* 2005; 29: 299-305.
43. Shepherd G. Adverse effects associated with extra doses of bupropion. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1378-82.