

Bróz, Sebastian, Dankiewicz, Sara, Żelazny, Przemysław, Filipczak, Joanna, Swora, Aleksandra, Borowik, Joanna, Sygacz, Oliwer, Brodowski, Wojciech, Pawłowski, Piotr, Basta-Arciszewska, Katarzyna. Bupropion - an antidepressant drug with broad therapeutic potential. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):591-598. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.070> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39790> <https://zenodo.org/record/7063060>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical Sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 21.08.2022. Revised: 02.09.2022. Accepted: 08.09.2022.

Bupropion - an antidepressant drug with broad therapeutic potential **Bupropion - lek przeciwdepresyjny o szerokich możliwościach terapeutycznych**

Authors:

Sebastian Bróz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie
<https://orcid.org/0000-0002-6191-2535> | sebastianbroz223@gmail.com

Sara Dankiewicz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie
<https://orcid.org/0000-0002-9208-8462> | saradankiewicz96@gmail.com

Przemysław Żelazny

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0001-6794-9112> | przemo.zelazny@gmail.com

Joanna Filipczak

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-3512-8368> | joannafilipczak70@gmail.com

Aleksandra Swora

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-6171-0386> | ola.swora@gmail.com

Joanna Borowik

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0001-8369-6207> | joannaa.borowik@gmail.com

Oliwer Sygacz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0003-3245-945X> | oliwer.sygacz@gmail.com

Wojciech Brodowski

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0003-0756-387X> | brodowski.wojciech@gmail.com

Piotr Pawłowski

Student, Faculty of Medicine, Medical University of Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-1197-7218> | pawlowski Piotr56@gmail.com

Katarzyna Basta-Arciszewska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny
Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie |

<https://orcid.org/0000-0002-7759-1588> | kasiabasta01@gmail.com

Abstract

Introduction: Bupropion is currently mainly used as an atypical antidepressant due to its psychotropic effects. In addition, it shows high potential in reducing withdrawal cravings in addicts, which is also used in the treatment of nicotine addiction. However, studies in recent years have shown that it may also be useful in other conditions.

Aim of the study: Our aim was to review the known usage of bupropion in the fields of psychiatry, neurology and internal medicine, and to identify potential directions for further research.

Methods and materials: We reviewed the literature available in the PubMed database, using the key words: "bupropion"; "depression"; "smoking cessation"; "obesity"; "ADHD".

Results: Bupropion- an antidepressant drug belonging to the group of selective norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors. Bupropion is approved by the FDA (Food and Drug Administration) for the treatment of depression, seasonal affective disorder and nicotine addiction. The literature shows that it is also effective in off-label indications - treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), depression in bipolar disorder, obesity, neuropathic pain and cancer-related fatigue syndrome.

Conclusion: Due to the specific effects of bupropion, there are many more uses for the drug than the primary indications for which it is usually used. The uses of the drug described in the literature require additional studies on a larger group of patients.

Key words: bupropion; depression; smoking cessation; obesity; ADHD

Abstrakt

Wprowadzenie: Bupropion ze względu na swoje działanie psychotropowe obecnie stosowany jest głównie jako atypowy lek przeciwdepresyjny. Ponadto wykazuje on wysoki potencjał w redukcji głodu odstawiennego u osób uzależnionych, co wykorzystywane jest także w leczeniu nikotynizmu. W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano jednak, że może on być użyteczny również w innych schorzeniach.

Cel pracy: Celem naszej pracy był przegląd poznanych zastosowań bupropionu w dziedzinie psychiatrii, neurologii oraz chorób wewnętrznych, a także wskazanie potencjalnych kierunków dalszych badań naukowych.

Materiały i metody: Dokonałmy przeglądu literatury dostępnej w bazie danych PubMed, używając słów kluczowych: “bupropion”; “depression”; “smoking cessation”; “obesity”; “ADHD”.

Wyniki: Bupropion to lek przeciwdepresyjny należący do grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu noradrenaliny i dopaminy. Został zatwierdzony przez FDA (ang. Food and Drug Administration) do celów leczenia depresji, sezonowych zaburzeń afektywnych i nikotynizmu. Z literatury wynika, że jest także skuteczny w niezarejestrowanych wskazaniach - terapii dysfunkcji seksualnych wywołanych antydepresantami, zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder - ADHD), depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, otyłości, bólu neuropatycznym i w zespole zmęczenia związanego z chorobą nowotworową.

Podsumowanie: Ze względu na specyficzne działanie bupropionu zastosowań leku jest o wiele więcej niż podstawowe wskazania, w których jest zazwyczaj stosowany. Opisane w literaturze zastosowania leku wymagają przeprowadzenia dodatkowych badań na większej grupie pacjentów.

Słowa kluczowe: bupropion; depression; smoking cessation; obesity; ADHD

I. Wprowadzenie

Bupropion to atypowy lek przeciwdepresyjny, który obecnie jest stosowany również w rzucaniu nałogu palenia papierosów. Bupropion został dopuszczony do obrotu przez Agencję Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration - FDA) od 1985 roku. Lek jest zatwierdzony przez FDA do stosowania w przypadku depresji dorosłych, sezonowych zaburzeń afektywnych i rzucania palenia. Pozarejestrowane, niezatwierdzone przez FDA zastosowania obejmują dysfunkcję seksualną wywołaną antydepresantami, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD - ang. attention deficit hyperactivity disorder), depresję związaną z chorobą afektywną dwubiegunową i otyłość. Bupropion to aminoketonowy lek przeciwdepresyjny, którego mechanizm nie jest w pełni poznany. Hamuje on wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy w szczelinach synaptycznych. Inhibicja wychwytu zwrotnego dopaminy jest bardzo wysoka, podczas gdy wychwyt noradrenaliny jest słabszy. Bupropion działa również w mniejszym stopniu na receptory nikotynowe i serotoninowe. Efekt terapeutyczny bupropionu wynika z wpływu na noradrenalinę i dopaminę [1].

II. Cel pracy

Celem naszej pracy był przegląd poznanych do tej pory zastosowań bupropionu w leczeniu schorzeń ze spektrum psychiatrii, neurologii i chorób wewnętrznych oraz wskazanie potencjalnych kierunków dalszych badań naukowych.

III. Materiały i metody

Dokonałiśmy przeglądu literatury dostępnej w bazie danych PubMed, używając słów kluczowych: “bupropion”; “depression”; “smoking cessation”; “obesity”; “ADHD”.

IV. Wyniki - opis stanu wiedzy

IV A. Bupropion w leczeniu nikotynizmu i uzależnienia od metaamfetaminy.

Palenie papierosów pozostaje najczęstszą przyczyną przedwczesnej śmierci w krajach rozwiniętych, której można zapobiec. Do niedawna nikotynowa terapia zastępcza (NRT) była jedyną uznaną formą leczenia nikotynizmu [2]. W wielu badaniach klinicznych bupropion okazał się skutecznym, pierwszym lekiem nie zawierającym nikotyny, zwiększającym szanse na rzucenie palenia tytoniu [2,3]. U połowy pacjentów przyjmujących bupropion występują skutki uboczne, głównie bezsenność i suchość w ustach, które są ściśle związane z zespołem odstawienia nikotyny [2].

Bupropion wykazuje wysoki potencjał w redukcji głodu odstawiennego u osób uzależnionych, dzięki czemu w połączeniu z naltreksonem okazał się skuteczny w leczeniu uzależnienia od metaamfetaminy.

W przeprowadzonym badaniu wśród dorosłych uzależnionych od metaamfetaminy, którzy otrzymywali naltrekson w postaci wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu oraz doustny bupropion o przedłużonym uwalnianiu odpowiedź w postaci zmniejszenia objawów zespołu abstynencyjnego po okresie 12 tygodni stosowania była niska, ale była wyższa niż wśród uczestników, którzy otrzymywali placebo [4].

IV B. Bupropion w leczeniu depresji

Bupropion jest stosowany jako lek przeciwdepresyjny od ponad 20 lat, zazwyczaj w monoterapii jest lekiem trzeciego lub czwartego rzutu. Ma unikalną farmakologię: hamując wychwyty zwrotne noradrenaliny i dopaminy, potencjalnie zapewniając farmakologiczne wzmocnienie bardziej powszechnym antydepresantom, takim jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnej serotoniny (SSRI ang. selective serotonin reuptake inhibitor) [5].

Bupropion to jeden z niewielu leków przeciwdepresyjnych, które nie powodują zaburzeń seksualnych, więc może być stosowany u pacjentów, którzy doświadczają działań niepożądanych z tego spektrum [1]. Ponadto uważany jest za bezpieczny i skuteczny środek w leczeniu depresji u osób starszych. Posiada korzystny profil działań niepożądanych. Chociaż potrzebne są dalsze badania, dotychczasowe doniesienia sugerują, że bupropion może być rozsądną opcją leczenia kobiet w ciąży z depresją, które wymagają farmakoterapii zwłaszcza, gdy próbują one również ograniczyć stosowanie nikotyny podczas ciąży [6].

Depresja w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) może być wyniszczającą fazą schorzenia ze zwiększonym ryzykiem popełnienia samobójstwa. Jeśli monoterapia stabilizatorem nastroju jest niewystarczająca u pacjentów z ChAD bupropion jest preferowanym lekiem w leczeniu ciężkiej depresji melancholijnej i atypowej związanej z chorobą afektywną dwubiegunową. Stosowanie bupropionu jest związane z łagodniejszymi stanami maniakalnymi niż w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych. Bupropion stanowi również obiecujące uzupełnienie litu u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi z szybką zmianą faz (ang. rapid cycling – RC) [7].

IV C. Bupropion w leczeniu ADHD

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder - ADHD) jest powszechnym schorzeniem neurobiologicznym, charakteryzującym się objawami behawioralnymi i poznawczymi, takimi jak: deficyt uwagi, impulsywność i/lub nadmierna aktywność. Zespołowi często towarzyszą współistniejące choroby psychiczne i jest on związany ze słabymi osiągnięciami edukacyjnymi i zawodowymi. Chociaż leki psychostymulujące są podstawą leczenia ADHD, nie wszyscy chorzy reagują optymalnie na ten rodzaj farmakoterapii lub mogą je źle tolerować. W związku z tym poszukiwano alternatywnych metod leczenia tej choroby, a jedną z tych alternatyw stał się bupropion.

Dokonany przegląd literatury dostarczył dowodów niskiej jakości, że bupropion zmniejszał nasilenie objawów ADHD i umiarkowanie zwiększał odsetek uczestników osiągających znaczącą poprawę kliniczną przebiegu choroby. Ponadto badania donoszą, że tolerancja bupropionu jest podobna do placebo, co podkreśla jego korzystny profil kliniczny. Potrzebne są dalsze badania, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski, a także wyjaśnić optymalną populację docelową dla stosowania tego leku [8].

IV D. Wpływ bupropionu (w połączeniu z naltreksonem) na masę ciała

Otyłość zwiększa ryzyko cukrzycy, chorób układu krążenia, choroby zwyrodnieniowej stawów, nowotworów i wczesnej śmiertelności. Od połowy lat siedemdziesiątych częstość występowania otyłości wśród dorosłych podwoiła się, podczas gdy częstość występowania nadwagi/otyłości u dzieci i młodzieży potroiła się. Interwencje behawioralne, takie jak dieta i ćwiczenia, są najczęstszymi metodami leczenia utraty wagi, jednak wiele osób z nadwagą i otyłością nie jest w stanie osiągnąć optymalnej utraty masy ciała za pomocą samej interwencji behawioralnej. Z tego powodu nieustannie poszukiwane są dodatkowe, farmakologiczne metody odchudzania. Z nielicznych dostępnych metod leczenia otyłości najskuteczniejsza jest chirurgia bariatryczna. Mniej inwazyjną alternatywę dla operacji bariatrycznej stanowi leczenie otyłości za pomocą leków [9]. Połączenie naltreksonu z bupropionem stanowi nowatorskie podejście farmakologiczne do leczenia otyłości i może stać się wartościową nową opcją terapeutyczną [10].

Naltrekson to antagonistą opioidowy o wysokim powinowactwie do receptora μ -opiodowego. Został dopuszczony do leczenia alkoholizmu i uzależnienia od opioidów. Układy melanokortyny i nagrody podwzgórza zawierają neurony opioidowe, stąd aktywność naltreksonu może wpływać na przyjmowanie pokarmu i masę ciała za pośrednictwem tych podwójnych układów. Chociaż istnieje kilka receptorów opioidowych, badania przedkliniczne wskazują na receptor μ -opiodowy w zachowaniach żywieniowych. Myszy skonstruowane tak, aby nie posiadały receptora μ -opiodowego, są odporne na otyłość wywołaną dietą wysokotłuszczową. Badania na ludziach pokazują, że opioidy mogą wpływać na przyjmowanie pokarmu poprzez modulowanie subiektywnego smaku. Zgodnie z rolą opioidów w nagradzających aspektach jedzenia, naltrekson zmniejsza subiektywną przyjemność spożywania niektórych posiłków. Blokada neuroprzekaznictwa opioidowego za pośrednictwem monoterapii naltreksonem jest niewystarczająca, aby wywołać wiarygodne zmniejszenie spożycia pokarmu u ludzi.

Utrata masy ciała jest częstym skutkiem ubocznym stosowania bupropionu w leczeniu depresji. Badania przedkliniczne donoszą, że naltrekson i bupropion działają niezależnie w dwóch obszarach mózgu, które wpływają na równowagę energetyczną. W układzie melanokortynowym bupropion stymuluje aktywność komórek POMC [9] (Proopiomelanokortyna która jest kluczowym mediatorem sytości [11]), a działanie to jest wzmacniane przez dodatek naltreksonu, który blokuje ich endogenne hamulec, jakim są opioidy. Efekty te są zgodne ze zmniejszonym przyjmowaniem pokarmów, zwiększonym wydatkowaniem energii i utratą wagi w czasie [9]. Dowody z kluczowych badań naukowych pokazują, że połączenie naltreksonu z bupropionem (N-B) powoduje znaczne zmniejszenie masy ciała w porównaniu z placebo [12].

Stosowanie N-B wiąże się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: nudności (10,5%), lęk (3,3%), ból głowy, nadciśnienie tętnicze, bezsenność i kołatanie serca (po 1,3%) [13]. Dostrzegamy pilną potrzebę prowadzenia badań postmarketingowych oceniających korzyści z wprowadzenia leku i szkody wywołane działaniami niepożądanymi [12].

IV E. Inne zastosowania bupropionu:

Leczenie zmęczenia związanego z chorobą nowotworową

Zmęczenie związane z rakiem (ang. cancer-related fatigue - CRF) jest jednym z najczęstszych powikłań doświadczanych przez pacjentów onkologicznych w trakcie chemioterapii i po jej zakończeniu. Pomimo przeprowadzenia wielu badań, nie ma zatwierdzonej terapii, która pomaga w leczeniu CRF. Przeprowadzono badanie, które miało na celu zbadanie skuteczności bupropionu w CRF. W badaniu po sześciotygodniowym okresie próbnym stosowania bupropionu u pacjentów onkologicznych w znacznym stopniu zmniejszyły się objawy zmęczenia związanego z chorobą nowotworową [14].

Leczenie bólu neuropatycznego

Do chwili obecnej istnieje jedno doniesienie z badania naukowego z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanego placebo, oceniające skuteczność stosowania bupropionu w leczeniu bólu neuropatycznego. Jego wyniki są obiecujące i wskazują, że aż 73% pacjentów doświadczających tej dolegliwości odczuwało ulgę w bólu po podaniu bupropionu [7]. Wyniki pierwszego badania dają nadzieję na kontynuację badań w tym kierunku.

IV F. Działania niepożądane związane ze stosowaniem bupropionu

Istnieje kilka znaczących działań niepożądanych bupropionu. Niektóre z nich mogą wystąpić nawet u 10% pacjentów. Dotyczą one: układu sercowo-naczyniowego (tachykardia), układu oddechowego (nieżyt nosa, zapalenie gardła), centralnego układu nerwowego (bezsenność, ból głowy, pobudzenie, zawroty głowy), przewodu pokarmowego (zaparcia, suchość w ustach, nudności), układu mięśniowo-szkieletowego (drzenie mięśni), okulistyki (niewyraźne widzenie), dermatologii (nadmierna potliwość), oraz aspektów endokrynologicznych (utrata masy ciała). Najpoważniejsze działania niepożądane to obniżony próg drgawkowy i możliwość nasilenia myśli samobójczych. [1]

V. Podsumowanie

W literaturze opisano wiele zastosowań bupropionu poza wskazaniami wymienionymi przez FDA. Dzięki swojemu specyficznemu działaniu poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy w szczelinach synaptycznych lek jest skuteczny w leczeniu depresji (zarówno samodzielnie, a także do wspomaganie leków z grup inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny), nikotynizmu (poprzez redukcję głodu nikotynowego), ADHD (odmiany choroby bazującej raczej na niedoborze noradrenaliny niż dopaminy), bólu neuropatycznego, zmęczenia związanego z chorobą nowotworową oraz uzależnienia od metaamfetaminy. Bupropion stosowany łącznie z naltreksonem daje zadowalające efekty w leczeniu nadwagi i otyłości.

Potrzebne są dalsze badania na temat wykorzystania tego leku, co pomoże rozszerzyć jego stosowanie w praktyce lekarskiej.

Bibliografia:

1. Huecker MR, Smiley A, Saadabadi A. Bupropion. 2022 May 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29262173.
2. Wilkes S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(1):45-53. doi: 10.2147/copd.s1121. PMID: 18488428; PMCID: PMC2528204.
3. Cahill K, Stevens S, Perera R et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;2013(5):CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2. PMID: 23728690; PMCID: PMC8406789.
4. Trivedi MH, Walker R, Ling W, et al. Bupropion and Naltrexone in Methamphetamine Use Disorder. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):140-153. doi: 10.1056/NEJMoa2020214. PMID: 33497547; PMCID: PMC8111570.
5. Patel K, Allen S, Haque MN et al. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016 Apr;6(2):99-144. doi: 10.1177/2045125316629071. Epub 2016 Feb 18. PMID: 27141292; PMCID: PMC4837968.
6. Hendrick V, Suri R, Gitlin MJ, et al. Bupropion Use During Pregnancy: A Systematic Review. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2017 Sep 21;19(5):17r02160. doi: 10.4088/PCC.17r02160. PMID: 28973846.
7. Berigan TR. The Many Uses of Bupropion and Bupropion Sustained Release (SR) in Adults. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2002 Feb;4(1):30-32. doi: 10.4088/pcc.v04n0110a. PMID: 15014734; PMCID: PMC314381.

8. Verbeeck W, Bekkering GE, Van den Noortgate W, et al. Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 2;10(10):CD009504. doi: 10.1002/14651858.CD009504.pub2. PMID: 28965364; PMCID: PMC6485546.
9. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res.* 2014 Jun;84:1-11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.04.004. Epub 2014 Apr 19. PMID: 24754973.
10. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013 May;21(5):935-43. doi: 10.1002/oby.20309. PMID: 23408728; PMCID: PMC3739931.
11. Candler T, Kühnen P, Prentice AM et al. Epigenetic regulation of POMC; implications for nutritional programming, obesity and metabolic disease. *Front Neuroendocrinol.* 2019 Jul;54:100773. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100773. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31344387.
12. Onakpoya IJ, Lee JJ, Mahtani KR et al. Naltrexone-bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Apr;86(4):646-667. doi: 10.1111/bcp.14210. Epub 2020 Feb 4. PMID: 31918448; PMCID: PMC7098870.
13. Halseth A, Shan K, Gilder K et al. Quality of life, binge eating and sexual function in participants treated for obesity with sustained release naltrexone/bupropion. *Obes Sci Pract.* 2018 Feb 23;4(2):141-152. doi: 10.1002/osp4.156. PMID: 29670752; PMCID: PMC5893468.
14. Salehifar E, Azimi S, Janbabai G et al. Efficacy and safety of bupropion in cancer-related fatigue, a randomized double blind placebo controlled clinical trial. *BMC Cancer.* 2020 Feb 27;20(1):158. doi: 10.1186/s12885-020-6618-9. PMID: 32106832; PMCID: PMC7045731.