

KÜSIMUS

Kas kasutada bupropioon lisaks psühhosotsiaalsetele sekkumistele või ainult psühhosotsiaalsed sekkumised loobimuse määra tõstmiseks??	
POPULATION:	loobimuse määra tõstmiseks?
INTERVENTION:	bupropioon lisaks psühhosotsiaalsetele sekkumistele
COMPARISON:	ainult psühhosotsiaalsed sekkumised
MAIN OUTCOMES:	Suitsetamise loobumise määr; Suitsetamisest loobumise määr (psühhiaatriliste häiretega patsiendid); Suitsetamisest loobumise määr (psüühiliste häireteta inimesed); Kõrvaltoimed; Tõsised kõrvaltoimed; Psühhiaatrilised kõrvaltoimed; Ärevus kõrvaltoimena; Unetus kõrvaltoimena;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

HINNANG

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nikotiinasendusravi või bupropioonravi eesmärgiks on vähendada suitsetamisest loobumise katse ajal tekkivate füsioloogiliste ja psühholoogiliste võõrutusnähtude mõju, suurendades seeläbi abstinentsi saavutamise tõenäosust.</p> <p>Nikotiini ärajätmine võib põhjustada depressiooni sümptomeid ja antidepressandid võivad neid leevendada. Lisaks võivad mõned antidepressandid avaldada spetsiifilist mõju närviradadele või retseptoritele, mis on nikotiinisõltuvuse aluseks.</p> <p>Bupropioon kuulub antidepressantide hulka, pärssides katehoolamiinide (noradrenaliini ja dopamiini) neuronaalset tagasihaaret neuronaalsetes sünaptes.</p> <p>Bupropiooni positiivne toime suitsetamisest loobumisel ei pruugi olla seotud selle antidepressiivse toimega, vähendades suitsetamisest loobumise määra ka mitte-depressiivsetel patsientidel (1)(2)(3).</p> <p>Mitmed kõrge kvaliteediga rahvusvahelised ravijuhendid pakuvad kaaluda bupropiooni suitsetamisest loobumise ravis,</p>	

vajadusel kombineerides seda nikotiinasendusraviga (4)(5)

Ravijuhendites soovitud:

1. US Preventive Services Task Force. Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation. 2021 (6) Convincing evidence that the benefit of behavioral interventions (including physician and nurse advice, individual and group counseling, and telephone and mobile phone-based interventions), alone or combined with pharmacotherapy, to increase achievement of tobacco smoking cessation in nonpregnant adults who smoke is substantial. • Convincing evidence that the benefit of pharmacotherapy interventions, including nicotine replacement therapy (NRT), bupropion hydrochloride sustained-release (bupropion SR), and varenicline—with or without behavioral counseling interventions— to achieve tobacco smoking cessation in nonpregnant adults is substantial. • Convincing evidence that using 2 types of NRT (fast-acting plus patch) moderately increases tobacco smoking cessation rates over using 1 type, and that addition of NRT to treatment with bupropion.**2. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. American Thoracic Society. JAMA. 2021** (7) • For tobacco-dependent adults in whom treatment is being initiated, we recommend varenicline over bupropion (strong recommendation, moderate certainty in the estimated effects).**3. US Preventive Services Task Force. Primary Care Interventions for Prevention and Cessation of Tobacco Use in Children and Adolescents: Recommendation Statement.** (8) • No medications are currently approved by the U.S. Food and Drug Administration for tobacco cessation in children and adolescents. **4. NICE 2018**

For adults, prescribe or provide varenicline, bupropion or NRT before they stop smoking. Agree a quit date if NRT is prescribed. Ensure that the person has NRT ready to start the day before the quit date. [2018] Consider NRT for young people over 12 who are smoking and dependent on nicotine. If this is prescribed, offer it with behavioural support. [2018]

5. IPCR (International Primary Care Respiratory Group) 2017 (9) Consider prescribing drug treatment for tobacco dependence (e.g., nicotine replacement therapy, bupropion, varenicline) to people who smoke 10 or more cigarettes per day, after consideration of contraindications and comorbidity.**6. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. 2018** (10) Pharmacotherapy should be offered to every patient who is willing to accept it, with rare exceptions. It can also be started even in patients who are not ready to quit smoking immediately, because it can help motivate patients to reduce their smoking and increase the odds of them eventually making a quit attempt. Discussing and prescribing cessation medications is a critical role for clinicians. Prescriptions should be written even for over-the-counter medications because insurance plans might cover them, thereby reducing cost to the patient, reinforcing the importance of using the medication, and automatically documenting it in the patient's EHR.

7. European Network for Smoking and Tobacco Prevention. Guidelines for Treating Tobacco Dependence. 2018. (11)

	Bupropion is a medication used initially to treat depression that has shown to be effective for smoking cessation. This drug can be combined with NRT.	
--	--	--

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>1) Tõendusmaterjal baseerub ravijuhendites viidatud süstemaatilisele ülevaatele ja metaanalüüsile, mida on uuendatud 2020.aastal (2)</p> <p>46 juhuslikustatud uuringu põhjal tehtud metaanalüüs (N=17866) näitas, et bupropioon tõstis suitsetamisest loobumise tõenäosust võrreldes platseebo või ainult psühhosotsiaalsete sekkumiste rakendamisega 64% võrra : RR 1.64, 95%CI 1.52 - 1.77. Absoluutne riskide vahe (<i>ingl.</i> absolute risk reduction) oli siiski tagasihoidlikum, näidates bupropiooniga rühmas 8% rohkem abstinentsi saavutanud uuritavaid võrreldes kontrillrühmaga (NNT ehk <i>number needed to treat</i> = 12.5).</p> <p>Bupropioon oli võrdselt efektiivne nii psüühiliste häirete, sh depressiooniga (RR 1.67, 95%CI 1.3 - 2.15) kui ka psüühiliste häireteta uuritavate puhul (RR 1.63, 95%CI 1.51 - 1.77).</p> <p>2) Bupropioon lisaks nikotiinasendusravile ei tõstnud suitsetamisest loobumise määra võrreldes ainult nikotiinasendusraviga. Tõendus baseerub kaheteistkümne juhuslikustatud uuringu alusel tehtud metaanalüüsi tulemusele, mille kohaselt esines kombineeritud ravi saanud rühmas keskmiselt 19% rohkem abstinentsi saavutanud uuritavaid, kuid laia usaldusvahemiku tõttu ei olnud tegemist statistiliselt olulise tulemusega (RR 1.19, 95%CI 0.94 - 1.51)</p> <p>Bupropion vähendab suitsunälga ja suitsetamisest loobumisega seotud kehakaalu tõusu, lisaks vähendab bupropioon nikotiinist loobumisega seotud depressiooni ilminguid. Hays jt juhuslikustatud uuringus leiti, et bupropioonravi saanud</p>	

	patsientidel tõusis kehakaal keskmisel oluliselt vähem võrreldes kontrollrühmaga (3.8 kg vs 5.6 kg, p = 0.002).	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>1) 20 juhuslikustatud uuringu andmeil esines bupropiooni saanud patsientidel veidi rohkem kõrvaltoimed võrreldes platseebot või ainult pühhosotsiaalseid sekkumisi saanud patsientidega (RR 1.14, 95%CI 1.11 - 1.18), samas tõsiste kõrvaltoimete riks kahe grupi vahel ei erinenud (RR 1.16, 95% 0.9 kuni 1.48), seega bupropiooni võib pidada suhteliselt ohutuks sekkumiseks.</p> <p>Kõrvaltoimeid esines kokkuvõttes sageli nii sekkumis kui ka võrdlusrühmas (65.5% vs 57.5%), ning psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid esines 7% võrra rohkem bupropioonravi rühmas.</p> <p>Arvestama peab bupropiooni potentsiaalsete psühhiaatriliste kõrvaltoimetega:</p> <p>25 juhuslikustatud uuringu andmeil esines bupropiooni saanud patsientidel oluliselt kõrgem unehäirete tekkimise riks (RR 1.78, 95%CI 1.62 - 1.96)</p> <p>14 juhuslikustatud uuringut näitasid suuremat ärevuse riski bupropiooni saanud patsientide rühmas (RR 1.42, 95%CI 1.21 - 1,67) ning 7 uuringu andmeil esines bupropioon-ravi rühmas suurem risk psühhiaatriliste kõrvaltoimete tekkeks vs kontrollrühma patsientidel (1.25, 95%CI 1.15 - 1.37),</p> <p>Bupropiooni ei tohi kasutada raseduse ajal, kuna osades uuringutes on teatatud suurenenud sünnidefektide riskist, eriti südamedefektidest, nendel vastasündinutel, kelle emad on raseduse ajal kasutanud bupropiooni. Ei ole teada, kas need kõrvaltoimed on tekkinud seoses bupropiooni kasutamisega või mitte.</p> <p>Kõige sagedamini esinevad bupropiooni kõrvaltoimed on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unehäire 	

- peavalu
- suukuivus

Suukuivuse ja peavalu riski vähendamiseks bupropiooni kõrvaltoimena peab hoolikalt jälgima vedeliku tarbimist ning vajadusel tõstma selle 2-3 liitrini päevas.

Unehäire puhul on soovitatav võtta esimest bupropiooni annust võimalikult vara hommikul, nii et järgmise bupropiooni annuse manustamine jääks päeva teise poole peale, kuid mitte hiljem kui 4 tundi enne magama minekut. Vajadusel redutseeritakse päevast bupropiooni annust 150 mg peale, manustades seda ainult hommikul.

Bupropiooni kõrvaltoimena esineb veel pearinglus, kõrget vererõhku, valu rindkeres, ärevust, meeleolu langust, kognitiivse funktsiooni halvenemist, nägemishäireid. Harvaesinevaks, kuid potentsiaalselt ohtlikuks kõrvaltoimeks on krampid, mis esinevad ühel bupropioon-ravi saanud inimesel tuhandest, krampide tekkeriski tõstavad peaju verevarustuse häired, peaju trauma anamneesis, langetõbi, söömishäired, krambiläve langetavad ravimid (SSRI)

Päevast bupropiooni annust langetatakse poole võrra vanematel ja raske neeru või maksahaigustega patsientide puhul.

Bupropioon võib segada autojuhtimist nendel patsientidel, kel esineb bupropioon-ravi kõrvaltoimena pearinglust ja keskendumisvõim alanemist.

Hüpertensiooniga patsiend peavad hoolega jälgima vererõhku ravi ajal bupropiooniga.

	<p>Kõik patsiendid, kes saavad suitsetamisest loobumise raviks bupropiooni, peavad olema jälgitud järgmiste sümptomite tekkimise osas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - käitumishäired, sh agitatsioon, agressiivsus - meeleolu mutused, sh suitsidaalsus <p>2) Kahe juhuslikustatud uuringu andmeil tõstis bupropioonravi lisaks nikotiinasendusravile kõrvaltoimete riski võrreldes ainult nikotiinasendusraviga 21%võrra (RR 1.21, 95%CI 1.02 - 1.41), Kõrvaltoimeid esines kombineeritud ravi rühmas kokku 67,1% uuritavatest ja võrdlusrühmas 55.7%, mis osutab kõrgele kõrvaltoimete esinemisriskile nii sekkumis kui ka võrdlusrühmas (st mingisuguseid kõrvaltoimeid esines igal teisel uuritaval), NNH (number neede to harm) =9. Seevastu tõsiseid (meditsiinilist sekkumist vajavaid) kõrvaltoimeid esines harva, vastavalt 1.% ja 0,7% uuritavatest ning rühmade vahel puudus statistiliselt oluline erinevus (RR 1.52, 95%CI 0.26 - 8.89).</p> <p>Nii unehäireid (45.7% vs 29.5%) kui ka ärevust (6.9% vs 3.4%) esines kombineeritud ravi rühmas sagedamini, kuigi ärevuse jaoks ei olnud stegemist statistiliselt olulise erinevusega.</p> <p>Varenikliin Bupropioon Placebo</p> <p>liveldus 28% 9% 9%</p> <p>Unehäired 14% 21% 13%</p> <p>Peavalu 14% 11% 12%</p>	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-----------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Tõendusmaterjal baseerub ühe suure süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi tulemustele. Metaanalüüsi kaasatud uuringud olid enamasti hea kvaliteediga, kuid tõendatuse astet on langetatud võimaliku nihke riksi tõttu. Nihet põhjustas osades uuringutes puudulik info uuritavate kaasamise, randomiseerimise ja pimendamise strateegiate kohta, mis farmakoterapiat käsitletavates uuringutes on esmatähtis.</p>	
--	--	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Bupropiooniga kaasnevad kõrvaltoimed võivad olla patsientidele määrava tähtsusega, soodustades ravi katkestamist.</p>	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Tõenäoliselt kaalub sekkumisega kaasnev kasu kahju üles.</p>	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input checked="" type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Bupropioon kuulub soodustingimustel väljakirjutatavate ravimite hulka, siiski kaasnevad bupropioon-raviga teatud kulud patsiendile:</p> <p>ELONTRIL MODIF TBL 150MG N30 12.74 eurot ja soodustusega 7.62</p> <p>ELONTRIL MODIF TBL 300MG N30 28.08 eurot ja soodustusega 15.29</p>	

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies 		

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies 		
--	--	--

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 		

Acceptability

Is the intervention acceptable to key interest-holders?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Bupropiooni kõrvaltoimete, sh psühhiaatriliste kõrvaltoimete tõttu esineb ravi katkestamise oht.</p> <p>25 juhuslikusttaud uuringu andmeil (N= 12340) esines uuringust väljalangemisi sagedamini bupropiooni saanud patsientidel vs kontrollrühma patsientidel (platseebo või tava ravi): R 1.37, 95% CI 1.21 kuni 1.56; I2 = 19%. Samas, esines uuringust väljalangemisi buprobioonravi rühmas ainult 2% võrra rohkem võrreldes kontrollrühmaga (8.8% vs 6.6%), mis viitab pigem heale ravimi taluvusele.</p> <p>Buprobioon lisaks nikotiinasendusravile vs ainult nikotiinasendusravi tõstis kahe juhuslikustatud uuringu andmeil uuringust väljalangenud patsientide arvu keskmiselt kaks korda (11.2% vs 6.7%), kuid tegemist oli statistiliselt ebaolulise tulemusega (RR 1.67, CI 95% 0.95 - 2.92) (2)</p>	

	<p>Bupropiooni määratakse annuses 150 mg hommikuti esimesel kolmel ravipäeval ning 300 mg x 1 kord päevas alates 4.ravipäevast. Ravi bupropiooniga soovitatakse alustada 1-2 nädalat enne loobumispäeva, sest selle aja jooksul saavutatakse vereseerumis konstantne bupropiooni annus. Ravi on soovitatav jätkata keskmiselt 2-3 kuu jooksul. kolmandal kuu vähendada ravi poole võrra ja kui püsib vajadust ravimi järele, siis pöörduda pühhiaatrile. Ravi lõpetamisel kogust vähendatakse astmeliselt.</p> <p>Unetuse esinemisel bupropiooni kõrvaltoimena võib proovida manustada teist bupropiooni annust varem õhtul või päeva teisel poolel</p> <p>Bupropioon on vastunäidustatud järgmitel juhtudel</p> <ul style="list-style-type: none"> - rasedatele ja rinnaga toitvatele naistele - epilepsia haigetele või krambid anamneesis - söömishäiretega inimestele - bipolaarse häirega patsientidele - ulatusliku maksakahjsutuse, tsirroosiga patsientidele - alkoholi ärajäämanähtudega patsientidele 	
--	---	--

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p>Nikotiinasendusravi ja bupropioonravi on võimalik Eestis rakendada nii perearstiabis, kui suitsetamisest loobumise kabinettides ja eriarstiabis.</p> <p>Ravi alustamisel bupropiooniga tuleb kontrollida, et patsient ei saa ravi krambilävet alandavate ainetega (antipsühhootikumid, antidepressandid, tramadool, süsteemsed steroidid, antihistamiinikumid, kinoloonid,</p>	

o Don't know	psühhostimuleerivad ained) Bupropioon võib tõsta järgmiste ravimite sisaldust seerumis: teofülliin, klosapiin, imipramiin, paroksetiin, metoprolool, risperidoon, propafenoon.	
--------------	---	--

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2014.
2. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev; 2020.
3. , . Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation. US Preventive Services Task Force. JAMA; 2021.
4. Behrakis, Panagiotis, K.. Guidelines for treating tobacco dependence. European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP); 2020.
5. NICE, . Stop smoking interventions and services. 2018.
6. US Preventive Services Task Force, . Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation. 2021.
7. American Thoracic Society, . Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. JAMA; 2021.
8. US Preventive Services Task Force, . Primary Care Interventions for Prevention and Cessation of Tobacco Use in Children and Adolescents: Recommendation Statement. 2020.
9. IPCRG, . Treating tobacco dependence: guidance for primary care on life-saving interventions. Position statement of the IPCRG. 2017.
10. ACC, . ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. 2018.
11. European Network for Smoking and Tobacco Prevention, . Guidelines for Treating Tobacco Dependence. 2018.