

**BUPROPIONIN VÄÄRINKÄYTTÖ – SYSTEMAATTINEN
KIRJALLISUUSKATSAUS**

Juho Ruuttula
Syventävien opintojen tutkielma
Psykiatria
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Huhtikuu 2017
Ohjaaja: Prof. (ma.) Solja Niemelä

Tiivistelmä

Bupropioni on kemialliselta rakenteeltaan klassisten stimulanttien kaltainen aine, joka pidentää dopamiinin ja noradrenaliinin vaikutusaikaa synapsiraossa. Lääkinnällisesti bupropionia käytetään masennuksen hoitoon sekä tupakoinnin lopettamisen apuna. Stimulanttien kaltaisten vaikutustensa vuoksi bupropionin päihdehakuista väärinkäyttöä on alkanut kuitenkin esiintyä. Tutkielmassa selvitetään systemaattisen kirjallisuuskatsauksen avulla yksittäisen lääkeaineen, bupropionin, päihdehakuista väärinkäyttöä.

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus bupropionin väärinkäytöstä tehtiin 27.10.2016 hyödyntäen PubMed-viitettietokantaa. Hakulausekkeena käytettiin ”bupropion AND (abuse OR recreational use OR overdose)”, mikä tuotti 958 hakutulosta, joista 11 artikkelia valikoitui lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen. Artikkeleista kahdeksan on tapauselostuksia ja kolme muuta käsittelevät väärinkäyttöä vankilaolosuhteissa, bupropionin nuuskaamista ja bupropionin esiintyvyyttä kuolinsyytutkimuksissa. Bupropionin päihdehakuista väärinkäytöstä ei ole vielä julkaistu laajempaa tutkimusta, joka käsittelee ilmiön todellista yleisyyttä väestötasolla tai olisi suunnattu päihteiden käyttäjille.

Katsauksen perusteella bupropionin väärinkäyttöä on esiintynyt erityisesti vankiloissa sekä sekakäyttäjien keskuudessa. Väärinkäytölle altistavat aikaisempi huumausaineidenkäyttö, vakava masennus, heikko sosioekonominen asema sekä vankilatausta. Päihdyttävät vaikutukset saadaan parhaiten esille bupropionin nuuskaamisella limakalvoille tai vaihtoehtoisesti annostelemalla lääkeaine suonensisäisesti. Bupropionin päihdehakuinen väärinkäyttö on uusi ilmiö, ja sen yleisyyttä Suomessa on vaikea arvioida.

Avainsanat: Bupropioni, lääkeaineiden väärinkäyttö, päihde, huumausaine

SISÄLLYSLUETTELO

Tiivistelmä.....	2
SISÄLLYSLUETTELO	3
1. JOHDANTO.....	4
2. HUUMAUSAINHEET JA KÄYTTÖ SUOMESSA	5
2.1 Huumausaineiden luokittelu	5
2.1.1 Opioidit.....	6
2.1.2 Stimulantit	6
2.1.3 Hallusinogeenit.....	7
2.1.4 Muuntohuumeet (designer drugs).....	7
2.2 Lääkeaineiden väärinkäyttö	8
3. BUPROPIONI	10
3.1 Bupropionin metabolia	11
3.2 Bupropionin lääkekäyttö ja haittavaikutukset	12
3.3 Bupropion yliannostuksen oireet ja hoito.....	12
3.4 Bupropioni huumeseulassa.....	13
4. ADDIKTION MUUODOSTUMINEN JA VAIKUTUS KESKUSHERMOSTOON	14
5. MENETELMÄT.....	16
6. POHDINTA.....	19
6.1 Väärinkäyttötavat sekä niiden haittavaikutukset.....	19
6.2 Bupropionin päihdekäyttö vankilaolosuhteissa	22
6.3 Kirjallisuuskatsauksen tulokset	23
7. JOHTOPÄÄTÖKSET	26
LÄHDELUETTELO	28

1. JOHDANTO

Bupropioni, aikaisemmalta nimeltään amfebutamoni, on masennuksen hoitoon sekä tupakoinnin lopettamisen tukena käytettävä lääkeaine, joka vaikuttaa estämällä noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa presynaptiseen neuronin sekä toimimalla antagonistina nikotiiniasetyylikoliinireseptoreille. Masennuksen hoidossa bupropionin antidepressiivinen vaikutus perustuu katekoliamiinien pidentyneeseen vaikutusaikaan synapsiraossa. Vaikutustavaltaan bupropioni eroaa muista tavanomaisista masennuslääkkeistä, jotka ovat yleensä selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai monoamiinioksidaasin inhibiittoreita. (Dvoskin ym. 2006.)

Bupropioni on fenyylityyliamiinin johdannainen ja muistuttaa kemialliselta rakenteeltaan amfetamiineja, jotka ovat Suomessa erittäin vaarallisiksi luokiteltuja huumeita. Sillä ei kuitenkaan ole arvioitu olevan samanlaisia vahvoja stimulanttien kaltaisia vaikutuksia, ja lääkeaineen väärinkäyttöpotentiaalia onkin pidetty matalana (Stahl ym. 2004). 2000-luvun alusta lähtien on kuitenkin alettu julkaista yksittäisiä tapausselostuksia bupropionin päihdehakuista väärinkäytöstä, missä on ilmennyt päihtymishakuisen käytön esiintyneen erityisesti vankiloissa ja aineiden sekakäyttäjillä.

Lääkeaineiden käyttö päihtymistarkoituksessa on kasvava ilmiö Suomessakin. Lääkkeitä toistuvasti väärinkäyttäviä on arvioitu olevan Suomessa 50 000 – 100 000, mikä on huomattavasti enemmän kuin arvioitu huumeiden käyttäjien määrä (Karjalainen & Hakkarainen 2013). Yleisimpiä väärinkäytettyjä lääkkeitä ovat bentsodiatsepiinit ja lääkeopioidit, mutta niiden lisäksi ilmenee jatkuvasti uusia väärinkäyttötapauksia eri lääkeaineilla (Lintonen & Niemelä 2015).

Tässä tutkielmassa tarkastellaan bupropionin päihdehakuista väärinkäyttöä systemaattisella kirjallisuuskatsauksella aiheesta julkaistuista artikkeleista. Kirjallisuuskatsauksessa käytetään PudMed-viitetietokantaa. Tutkielmassa selvitetään bupropionin päihdehakuista käytön erilaisia muotoja ja niiden päihdyttäviä vaikutuksia, väärinkäyttöilmiön syntyä ja sen yleisyyttä sekä väärinkäytön haittavaikutuksia. Tutkielmassa ei keskitytä esimerkiksi lääkeaineen tahattomiin yliannostuksiin, normaaliin lääkinnälliseen käyttöön tai sen sivuoireisiin.

2. HUUMAUSAINEET JA KÄYTTÖ SUOMESSA

Huumausaineilla tarkoitetaan päihdyttäviä aineita, valmisteita ja kasveja, joista on säädetty Suomen huumausainelaisissa. Huumausainelaki pohjautuu kansainvälisiin New Yorkin 1961 huumausaineyleissopimukseen, Wienin 1971 psykotrooppisia aineita koskevaan yleissopimukseen sekä Wienin 1988 huumaus- ja psykotrooppisia aineita koskevaan yleissopimukseen. Lisäksi Euroopan Unionissa on tehty päätös psykoaktiivisia aineita koskevasta yhteisestä tietojenvaihdosta ja valvonnasta, millä pyritään estämään yleissopimuksia ja kansallisia lakeja kiertävien muuntohuumeiden leviäminen. (Huumausainelaki 2008/373.) Euroopan alueella huumeiden käytöstä ja leviämisestä sekä muuntohuumeista kerää tietoa Euroopan Unionin huumeseurantakeskus EMCDDA. Suomessa huumepolitiikan koordinaatiosta ja psykoaktiivisten yhdisteiden oikeudellisesta luokittelusta vastaa sosiaali- ja terveysministeriö (Varjonen 2015). Huumausainelaille pyritään ehkäisemään huumeiden valmistusta, käyttöä, kuljetusta ja levittämistä sekä vähentämään huumausainetarkoituksessa käytettävien aineiden aiheuttamia terveysriskejä (Huumausainelaki 2008/373).

2.1 Huumausaineiden luokittelu

Päihteiden luokittelu huumausaineiksi perustuu juridisiin sopimuksiin, eikä välttämättä päihteen vaarallisuuteen eri kriteereillä tarkasteltuna. Esimerkiksi Nutt ym. (2010) arvioivat analyysissään alkoholin vaarallisimmaksi päihteeksi Isossa-Britanniassa tarkastelemalla päihteen väärinkäytön aiheuttamia haittoja käyttäjälle ja muille. Alkoholin jälkeen vaarallisimpia olivat heroini, crack-kokaiini, metamfetamiini ja kokaiini. Alkoholin vaarallisuutta selittää sen aiheuttamat haitat muille; heroini on puolestaan vaarallisin huumausaine, kun tarkastellaan ainoastaan käyttäjälle aiheutuvia haittoja. Samanlaisia tuloksia on saatu 40 eurooppalaisen huumeasiantuntijan vaarallisuusarvioinnissa, missä suurimmiksi terveysuhiksi nostettiin myös alkoholi ja tupakka (van Amsterdam ym. 2015).

Huumausaineita voidaan luokitella useilla eri tavoilla. Jaottelun perusteena voidaan esimerkiksi käyttää aineiden kemiallista rakennetta, keskushermostoon kohdistuvaa vaikutusta, valmistuksen lähtöainetta, kohdereseptoria, vaarallisuutta tai annostelutapaa.

2.1.1 Opioidit

Opioidit ovat lääketieteessä kivunlievitykseen käytettäviä lääkkeitä sekä yleisimpiä huumausaineita. Opioideja saadaan luonnosta ooppiumunikon siemenistä jalostettuina opiaatteina, mutta myös näistä johdettuina puolisynteettisinä opioideina sekä täysin synteettisinä opioideina. Keskushermostossa opioidit sitoutuvat opioidireseptoreihin aiheuttaen muun muassa euforiaa ja kivun lievittymistä, minkä vuoksi esimerkiksi morfiinia ja fentanyyliä voidaan käyttää lääkteinä vaikeiden kiputilojen hoidossa.

Päihtymishakuisessa käytössä opioidit aiheuttavat voimakasta riippuvuutta ja vieroitusoireita, sillä käytön lisääntyessä niihin muodostuu toleranssi. Opioidit olivatkin ensisijainen ongelmapäihde lähes 60 %:lla päihdehuoltoon hakeutuneista asiakkaista Suomessa vuonna 2013 (Varjonen 2015). Euroopan yleisin huumeikäytössä oleva opioidi on heroiini, mutta monissa maissa sen käytön on korvannut kokonaan yksittäinen vahva kiputai opioidikorvaushoitolääke, kuten fentanyyli Virossa ja buprenorfiini Suomessa (EMCDDA 2015). Buprenorfiini on Suomen väärinkäytetyin opioidi, ja se oli tramadolin ja kodeiinin kanssa vuonna 2010 yleisimmät myrkytyskuolemista löytyneet lääkeaineet (Vuori ym. 2012).

2.1.2 Stimulantit

Stimulantit ovat joukko psykoaktiivisia aineita, jotka nostavat käyttäjän vireystilaa, valppautta ja energisyyttä, mikä ilmenee esimerkiksi sykkeen ja verenpaineen nousuna sekä kohonneena mielialana. Klassisia stimulantteja ovat esimerkiksi amfetamiinit ja kokaiini, joiden lisäksi on runsaasti synteettisesti valmistettuja huumeita, joilla on stimulanttisia ominaisuuksia kuten ekstaasi ja mefedroni. (Romach ym. 2014.) Suomessa amfetamiinien ongelmakäyttäjää on arvioitu olevan 11 000 – 18 000 (Varjonen 2015).

Stimulantit vaikuttavat keskushermostossa pääasiassa estämällä noradrenaliinin ja dopamiinin takaisinottoa synapsista tai lisäämällä niiden eritystä synapsirakoon. Tämä aiheuttaa muun muassa dopamiinikonsentraation kasvun mielihyvätumakkeeksi kutsutussa nucleus accumbensissa, minkä uskotaan olevan vastuussa stimulanttien aikaansaamasta euforiasta. (Romach ym. 2014.)

2.1.3 Hallusinogeenit

Hallusinogeeniin luetaan useita kemiallisesti erilaisia aineita, joilla on toisistaan poikkeavia vaikutuksia huumaushakuisessa käytössä. Hallusinogeenit vaikuttavat käyttäjän todellisuudentajuun sekä vääristävät aistimuksia aiheuttaen jopa hallusinaatioita, ja niitä saadaan luonnosta esimerkiksi sienistä ja kasveista tai valmistamalla synteettisesti. Luonnosta saatavia hallusinogeenia on käytetty muinaisten kulttuurien rituaaleissa ja seremonioissa, mitä on vuosisatojen aikana seurannut aineiden leviäminen, jalostus ja päihdekäyttö. Tunnettuja klassisia hallusinogeenia ovat LSD (lysergihapon dietyyliamiini), sienistäkin saatava psilosybiini sekä meskaliini. Hallusinogeeniin voidaan luokitella myös aikaisemmin anestesia-aineena käytetty fensyklidiini, joissain yskänlääkkeissä esiintyvä dekstrometorfaani (DXM) sekä kannabinoideit. (Galanter ym. 2014.)

2.1.4 Muuntohuumeet (designer drugs)

Muuntohuumeet ovat kemiallisia yhdisteitä, jotka on usein alun perin luokiteltu lääkeaineiksi tai teollisuuskemikaaleiksi, mikä on mahdollistanut niiden laillisen leviämisen ja maahantuonnin. Kemialliselta rakenteeltaan ne jäljittelevät kiellettyjä huumausaineita ja omaavat samanlaisia päihdyttäviä vaikutuksia. Esimerkiksi synteettiset kannabinoideit, kuten JWH-018 sekä JWH-073, jäljittelevät kannabiksessa olevan Δ -9-tetrahydrokannabinolin (THC) vaikutuksia kannabinoidi-reseptoreihin aiheuttaen rentoutumista, euforiaa, aistiharhoja, sekavuutta ja sykkeen nousua (Tacke ym. 2011). Design-huumeet aiheuttavat vaikeuksia myös huumevalvonnalle, sillä tavalliset laboratoriotestit eivät tunnista kaikkia uusia aineita.

Design-huumeet ovat käyttäjille usein ongelmallisia, sillä uusista aineista, niiden käytöstä ja vaikutuksista ei ole yleensä paljon tietoa. Lisäksi muuntohuumeet voivat sisältää epäpuhtauksia, jotka aiheuttavat sekakäytössä haittavaikutuksia. Käyttäjät eivät myöskään osaa annostella design-huumeita, jotka voivat sisältää moninkertaisesti päihdyttävää ainetta, mikä johtaa yliannostuskuolemiin. Gammahydroksibutyraatti (GHB, gamma) on keskushermostoa lamaava erittäin vaarallinen huumausaine, joka sedatiivisena aineena aiheuttaa yliannosteltuna kooman ja lopulta myrkytyskuoleman. Vuosina 2006 – 2010 gammaa löytyi 23 vainajasta huumausainelöydöksenä oikeuskemiallisessa tutkimuksessa (Vuori ym. 2012).

Muuntohuumeet ovat varsin sekalainen ryhmä erilaisia yhdisteitä, joista valta osa on amfetamiinin kaltaisia stimulantteja sekä synteettisiä kannabinoideja, jotka ovat yleisesti käytettyjä huumausaineita. Vuonna 2014 EU:n varoitusjärjestelmässä ilmoitettiin 101 uudesta psykoaktiivisesta aineesta, joita ei ollut aiemmin havaittu. Lisäksi samana vuonna tehtiin riskiarviointi kuudesta aineesta, joiden joukossa synteettinen katinonijohdannainen 3,4-metyleenidioksipyrovaleroni eli MDPV. (EMCDDA 2015.) MDPV on katukaupassa nimellä ”aakkoset” tunnettu stimulantti, joka herätti Suomessa kesällä 2009 kohua seksihuumeena. Vuonna 2010 siitä tuli ensimmäinen Suomessa kansallisesti muuntohuumeeksi luokiteltu aine. (Tacke ym. 2011.) Yli puolet varoitusjärjestelmään vuonna 2015 ilmoitetuista uusista aineista oli synteettisiä kannabinoideja tai katinoneja (EMCDDA 2016).

2.2 Lääkeaineiden väärinkäyttö

Lääkeaineiden väärinkäytöllä tarkoitetaan yleisesti laillisen lääkkeen tahallista väärinannostelua tai käyttöä ilman siihen oikeuttavaa reseptiä. Käytön etuja huumeisiin verrattuna on esimerkiksi lääkeaineiden helpompi saatavuus, pienemmät terveydelliset haitat ja rikosoikeudelliset seuraamukset kiinnijäämisessä sekä lääkeaineiden puhtaus ja turvallisempi annostelu. Kansainvälisesti lääkeaineiden päihdekäyttö on jo nyt lähellä laittomien huumeiden käyttöä, ja Suomessa asiantuntijat pitävät todennäköisenä, että se ohittaa laittomien huumeiden käytön 2020-luvulla (Lintonen ym. 2012, Lintonen & Niemelä 2014). Väärinkäyttäjien tarkkaa määrää on vaikea arvioida, sillä lääkeaineita voi hankkia laillisesti lääkärin vastaanotolta, eivätkä käyttäjät läheskään aina päädy päihdehuollon asiakkaiksi. Suomessa on kuitenkin arvioitu olevan 50 000 – 100 000 lääkeaineiden väärinkäyttäjää ja arviolta seitsemän prosenttia väestöstä on kokeillut kipu-, uni- tai rauhoittavia lääkkeitä ei-lääkinnälliseen tarkoitukseen (Karjalainen & Hakkarainen 2013).

Suomessa yleisimmin väärinkäytettyjä lääkeaineita ovat bentsodiatsepiinit, vaikeiden kiputilojen hoitoon käytettävät voimakkaat opioidiagonistit sekä opioidikorvaushoidossa käytettävät lääkkeet (Niemelä & Mikkonen 2014). Muita tavallisesti väärinkäytettyjä aineita ovat esimerkiksi kipu- ja yskänlääkkeenä käytettävät kodeiini, tramadoli ja dekstrometorfaani (DXM), joista kaksi ensimmäistä ovat yleisimpiä myrkytyskuolemista löytyviä lääkeaineita (Vuori ym. 2012, Niemelä & Mikkonen 2014).

Bentsodiatsepiinit ovat keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä, joita käytetään ahdistuksen, alkoholin vaikeiden vieroitusoireiden sekä unihäiriöiden hoitoon. Paremman potilasturvallisuutensa vuoksi ne ovat korvanneet aikaisemmin käytetyt barbituraatit, jotka aiheuttavat voimakasta riippuvuutta ja ovat vaikeammin annosteltavia. Molemmat lääkeaineet lamaavat keskushermostoa, ja niiden yliannostuksella haetaan euforiaa ja sedaatiota. (Niemelä & Mikkonen 2014.) Tästäkin huolimatta bentsodiatsepiinit ovat nousseet yleisimmäksi väärinkäytetyksi rauhoittavaksi lääkkeeksi Suomessa, ja suomalaisen huumekulttuurin iso ongelma onkin aineiden, erityisesti alkoholin, kannabiksen, opioidien sekä bentsodiatsepiinien sekakäyttö ja niistä aiheutuneet myrkytyskuolemat (Varjonen 2015).

Barbituraattien korvaaminen bentsodiatsepiineilla kertoo hyvin, miten eri lääkeaineiden väärinkäytön yleisyys heijastelee oman aikansa ilmiöitä. Vanhat lääkkeet poistuvat myynnistä ja korvautuvat uusilla, jolloin vanhojen lääkkeiden saatavuus laillisesti vaikeutuu ja väärinkäyttö vähenee. Näin on käynyt myös esimerkiksi kiputilojen hoitoon käytetylle synteettiselle opioidille dekstropropoksifeenille, joka oli vuosina 1993 – 1997 yleisin lääkeainelöydös myrkytyskuolemista (Vuori ym. 1999). Sen lääkinnällinen käyttö alkoi laskea merkittävästi ennen 2000-lukua, ja lopulta vuonna 2009 Euroopan lääkevirasto EMEA suositteli lääkkeen vetämistä markkinoilta sen aiheuttamien haittojen vuoksi (Idänpään-Heikkilä & Kalliokoski 2009). Tämän myötä dekstropropoksifeeni on kadonnut myrkytyskuolemia aiheuttavien lääkeaineiden listalta (Vuori ym. 2012).

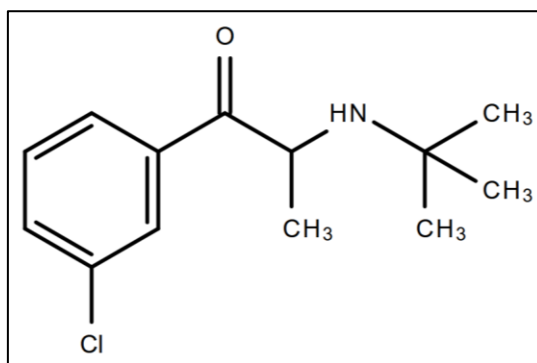
2000-luvun yksi uusi tulokas on epilepsian ja neuropaattisen kivun hoitoon käytettävä pregabaliini, jonka väärinkäyttö on lisääntynyt merkittävästi viimeisen kymmenen vuoden aikana (Joukainen 2011, Salomäki ym. 2016). Pregabaliinia on pidetty turvallisenä ja vaarattoman lääkkeenä, eikä sitä ole luokiteltu pääasiassa keskushermostoon vaikuttavaksi lääkkeeksi. Pregabaliinin päihdekäytön on kuitenkin todettu olevan yhteydessä opioidien käyttöön, ja vuonna 2010 se aiheutti myrkytyskuoleman 13 tapauksessa (Vuori ym. 2012).

Tulevaisuudessa valtakunnallisella sähköisellä reseptillä voidaan mahdollisesti estää lääkkeiden keräily useista eri terveydenhuollon pisteistä, mutta toisaalta uusien lääkkeiden tulo markkinoille, vapaa liikkuvuus ja käyttäjien internetin keskustelupalstoilla jakama kokemusperäinen tieto lääkeaineiden päihdyttävistä vaikutuksista voivat lisätä tavallisten reseptilääkkeiden väärinkäyttöä (Niemelä & Mikkonen 2014).

3. BUPROPIONI

Bupropioni, aikaisemmalta nimeltään amfebutamoni, on alkujaan masennuksen hoitoon kehitetty lääkeaine, joka vaikuttaa estämällä dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinottoa synapsiraosta presynaptiseen neuronin pidentäen katekoliamiinien vaikutusaikaa sekä toimimalla antagonistina nikotiiniasetyylikoliinireseptorille (Dwoskin ym. 2006). Vaikutustavaltaan se eroaa muista tavanomaisista masennuslääkkeistä (SSRI-lääkkeet, MAO-inhibiittorit sekä trisykliset masennuslääkkeet), jotka vaikuttavat ensi sijassa serotoniinin takaisinottoon ja kataboliaan. Se ei myöskään edistä monoamiinien vapautumista hermopäätteistä. (Stahl ym. 2004.) Bupropionin ainutlaatuisen rakenteen ja toimintamekanismin ansiosta sillä ei ole myöskään havaittu samanlaisia sivuvaikutuksia kuin muilla yleisillä masennuslääkkeillä, jotka voivat aiheuttaa painon nousua, sedaatiota ja seksuaalisia toimintahäiriöitä (Stahl ym. 2004).

Kemialliselta rakenteeltaan bupropioni on klassisten psykostimulanttien kaltainen, ja sillä on samanlainen fenyylityyliamiini-hiilirunko kuin esimerkiksi amfetamiineilla. Bupropioni voidaan luokitella myös substituoiduksi kationiksi, ja sen fenyylirenkaasta löytyy yksi klooriatomi. Molekyylissä on myös yksi amino- ja ketoryhmä sekä kiraalinen hiiliatomi. Bupropioni molekyylirakenne on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Bupropionin kemiallinen rakenne.

Ensimmäisen kerran bupropioni (Wellbutrin®) tuotiin markkinoille Yhdysvalloissa vuonna 1985 masennuksen hoitoon, mutta se vedettiin jo seuraavana vuonna pois myynnistä buliimikoille ja epileptikoille jo 400 – 600 milligramman terapeuttisesta annoksesta aiheutuneiden kohtausten vuoksi. Kun kohtausten todettiin vähenevän merkittävästi alle 450 milligramman terapeuttisella annoksella, bupropioni sai Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston FDA:n hyväksynnän uudelleen vuonna 1989 pienemmälle päivittäiselle

annokselle masennuksen hoitoon ja myöhemmin tupakan vieroitushoitoon kauppanimellä Zyban® vuonna 1997. (Shepherd ym. 2004.) Suomessa Zyban® otettiin käyttöön tupakoinnin lopettamisen tueksi vuonna 2003 ja hitaasti vapautuva muoto Voxra® masennuksen hoitoon vuonna 2010 (Leinonen & Koponen 2011).

3.1 Bupropionin metabolia

Suun kautta annostellun bupropionin imeytymisnopeus riippuu lääkeaineen valmistemuodosta. Kerran päivässä otettavan hitaasti vapautuvan tablettimuodon huippupitoisuus saavutetaan noin viiden tunnin kuluttua ja nopeasti vapautuvan muodon jo vajaassa kahdessa tunnissa annostelusta (Al-Abri ym. 2013). Bupropionin metabolia tapahtuu maksassa, missä sen hajoamisesta kolmeksi metaboliitiksi vastaa pääosin CYP2B6-entsyymi. Muita hajotuksesta vastaavia sytokromi P450 (CYP) entsyymejä maksassa ovat CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 sekä mahdollisesti CYP3A4 joissain määrin (Al-Abri ym. 2013). Metabolia on laaja, mistä kertoo myös se, että virtsassa kanta-aineesta on jäljellä muuttumattomana alle sadasosa (Kriikku & Ojanperä 2016). Bupropionilla on myös havaittu olevan inhiboiva vaikutus CYP2D6-entsyymin toimintaan, mikä johtaa ainakin teoriassa kyseisen entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden konsentraation kasvuun (Leinonen & Koponen 2011).

Bupropionin päämetaboliitti on hydroksibupropioni, jonka aktiivisuuden on arvioitu olevan noin puolet bupropionin aktiivisuudesta ja kaksi muuta metaboliittia ovat sen aminoalkoholisisomeerit treo- sekä erytrohydrobupropioni, joiden aktiivisuus on vastaavasti noin viidennes kanta-aineen aktiivisuudesta (Leinonen & Koponen 2011, Al-Abri ym. 2013). Kerta-annoksen jälkeen bupropionin ja hydroksi-muodon eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin vajaa vuorokausi, kun taas hydrobupropionin molempien muotojen noin puolitoista vuorokautta (Leinonen & Koponen 2011).

Maksan sytokromi P450 -entsyymit ovat keskeisessä roolissa vieras- ja lääkeaineiden metaboliassa, missä aineita muokataan vaarattomimmiksi ja liukenevaan muotoon. Tämä edesauttaa vierasaineiden eritystä lopulta virtsan mukana kehon ulkopuolelle. Yksilöiden geneettisen vaihtelun vuoksi CYP-entsyymien rakenteet voivat poiketa toisistaan, mikä vaikuttaa entsyymien aktiivisuuteen. Tämän vuoksi aktiivisilla CYP2B6-metaboloijilla bupropionin ja hydroksibupropionin suhde voi vaihdella huomattavasti, joskin on epäselvää, onko sillä kliinistä merkitystä, sillä lääkeaineen vaikutukset välittyvät sekä kanta-aineen että

metaboliittien kautta (Leinonen & Koponen 2011). Farmakogenetiikan lisäksi bupropionin lääkekäytössä on huomioitava mahdolliset haitalliset yhteisvaikutukset CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvien tai CYP2B6-entsyymin aktiivisuuteen vaikuttavien lääkkeiden kanssa (Dwoskin ym. 2006, Leinonen & Koponen 2011).

3.2 Bupropionin lääkekäyttö ja haittavaikutukset

Bupropionilla on tällä hetkellä kaksi lääkinnällistä käyttötarkoitusta. Sitä käytetään masennuksen hoitoon, mihin lääkeaine on alun perin suunniteltu sekä tupakoinnin lopettamisen apuna. Kliinisissä kokeissa on lisäksi kokeiltu bupropionin käyttöä stimulanttien korvaushoidossa, aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriön (ADHD) sekä ylipainon hoidossa. (Dwoskin ym. 2006.)

Bupropionia myydään Yhdysvalloissa esimerkiksi kauppanimellä Wellbutrin® ja sitä on saatavilla kolmessa eri muodossa riippuen lääkeaineen vapautumisnopeudesta (Phillips 2012). Suomessa bupropionia myydään kauppanimillä Zyban® ja Voxra® (Leinonen & Koponen 2011).

Masennuslääkkeiden sivuvaikutukset aiheutuvat lääkeaineen toiminnasta synapseissa, missä ne esimerkiksi sitoutuvat välittäjäinereseptoreihin vaikuttaen solujen toimintoihin sekä vapautettavien välittäjäaineiden pitoisuuksiin. Ainutlaatuisen vaikutusmekanisminsa ansiosta bupropionin etuja ovat vähäiset haittavaikutukset verrattuna moniin muihin tyypillisiin masennuslääkkeisiin, ja sen on todettu aiheuttavan harvemmin painonnousua, sedaatiota tai seksuaalisia toimintahäiriöitä, joita masennuslääkkeillä yleensä esiintyy. Bupropionilla havaittuja ominaisia haittavaikutuksia puolestaan ovat suun kuivuminen, unettomuus sekä huonovointisuus. (Stahl ym. 2004.)

3.3 Bupropion yliannostuksen oireet ja hoito

Bupropionin lääkinnällisen käytön yleisimpiä haittavaikutuksia ovat aikaisemminkin mainitut suun kuivuminen, unettomuus sekä pahoinvointi (Stahl ym. 2004). Yliannostuksen oireet ovat vakavampia ja muistuttavat amfetamiinien, ekstaasin ja trisyklisten masennuslääkkeiden yliannostuksen oireita. Neurologisista häiriöistä yleisimpiä ovat kohtaukset, levottomuus sekä vapina ja vakavimmissa tapauksissa jopa kooma.

Kardiovaskulaarisista oireista tunnetuin on takykardia, mutta myös johtumishäiriöitä ja QT-välin pidentymä voi esiintyä. Bupropionin yliannostus suun kautta aiheuttaa tyypillisesti pahoinvointia sekä oksentelua. (Jepsen ym. 2003.)

Bupropionin yliannostukseen ei ole vastalääkettä, vaan hoito on lähinnä tukea antavaa ja oireiden mukaista. Jos oraalista yliannostuksesta on kulunut alle tunti, voidaan suorittaa vatsahuuhtelu sekä lääkehiilen anto (White 2002). Kohtauksia ja hallusinaatioita voidaan hillitä bentsodiatsepiineilla tarvittaessa. Sydänoireet menevät yleensä ohitse itsestään, mutta jatkuva sydämen toiminnan seuraaminen elektrokardiograafilla on suositeltavaa. Yliannostuksen aiheuttamissa vaikeissa takykardioissa adensiinin antaminen on ollut tehokas hoitomuoto. Potilaan seuraaminen on suositeltavaa ainakin 12 tunnin ajan viivästyneiden häiriöiden havaitsemiseksi. (Jepsen ym. 2003.)

3.4 Bupropioni huumeuseulassa

Bupropionin on todettu olevan yleisin aine, joka aiheuttaa virheellisen positiivisen tuloksen amfetamiineille virtsasta mitattavassa huumeitestissä. Casey ym. (2010) totesivat tutkimuksessaan bupropionin ja sen metaboliittien kemiallisen rakenteen samankaltaisuuden amfetamiinien kanssa voivan mahdollisesti aiheuttaa ristireaktioita amfetamiinien testauksessa käytettävien vasta-aineiden kanssa, mikä johtaa virheellisiin positiivisiin huumeuseuloihin. He selvittivät vuosina 2006 – 2007 suoritettujen huumeestien osuutta, missä bupropioni aiheutti virheellisen tuloksen amfetamiineille. Kaikista 10 011 testistä 362 oli positiivisia amfetamiineille. Näistä testeistä 128:ssa (35%) ei todettu kaasukromatografialla olevan amfetamiineja, mikä tarkoitti tuloksen olevan virheellinen. Selvästi yleisin syy virheelliseen tulokseen oli bupropioni, joka aiheutti 53 (41%) tapausta virheellisistä testeistä. Huomattavaa oli, että tutkimuksessa bupropionia käytettiin vain terapeuttisilla annoksilla lääkinnällisessä tarkoituksessa. Myös esimerkiksi Rivas-Coppola ym. (2015) esittävät tapauskuvauksen, missä bupropionin yliannostus aiheutti virheellisen positiivisen tuloksen amfetamiineille ja vasta kromatografinen analyysi paljasti bupropionin syyksi virheelliselle tulokselle.

4. ADDIKTION MUUODOSTUMINEN JA VAIKUTUS KESKUSHERMOSTOON

Jatkuvaa pakonomaista tarvetta saada päihdyttäviä huumausaineita huolimatta niiden tiedostetuista negatiivisista haittavaikutuksista kutsutaan huumausaineaddiktioksi. Addiktio pystyy muodostumaan lähes mihin tahansa säännöllisesti toistuvaan ihmiselle mielihyvää tuottavaan asiaan. Huumeaddiktion keskeisiä tunnusmerkkejä ovat huumausaineen saamisen jatkuva tarve sekä saamisen rajoituksista syntyvä itsehillinnän menettäminen. Huumausaineen saannin estyminen pitemmäksi aikaa aiheuttaa käyttäjässä negatiivisia tunteita sekä fyysisiä ja psyykkisiä vieroitusoireita, kunnes päihdyttävää ainetta saadaan uudelleen. Addiktion muodostuminen, vieroitusoireet sekä keskushermoston adaptoituminen ja toleranssin kasvu joihinkin huumausaineisiin tekevät lopettamisen monille käyttäjille erittäin vaikeaksi ja jopa lähes mahdottomaksi. (Hyman 2005, Koob & Volkow 2010.)

Useat eri aivojen alueet osallistuvat mielihyvän kokemiseen. Mielihyvän kokeminen syntyy itsessään jo luonnollisten stimulusten kuten ruokailun tai parittelun aiheuttamana, sillä ne ovat synnynnäisiä biologisia tarpeita, joita ihminen tarvitsee selviytyäkseen. Tarpeiden tyydyttäminen saa aikaan dopamiinin vapautumisen erityisesti accumbens-tumakkeessa sekä muissa etuaivolohkon rakenteissa, mikä aiheuttaa selviytymisenkin kannalta tärkeän mielihyvän tunteen. Suuri osa huumausaineista ja päihteistä vaikuttaa tähän samaan mesolimbiseen dopamiinijärjestelmään keinotekoisesti aiheuttaen samanlaisen, mutta voimakkaamman ja pitkäkestoisemman mielihyvän tunteen, mikä johtuu suuremmista dopamiinipitoisuuksista ja pidentyneestä hermosolujen stimulaatiosta. (Hyman 2005.)

Huumeaddiktio perustuu huumeiden aiheuttamiin muutoksiin aivojen rakenteissa. Pitkäaikainen kroonistunut käyttö johtaa adaptaatioon, missä halutun vasteen aikaansaamiseksi vaaditaan suurempi annos huumausainetta. Muutokset aivoissa tapahtuvat huumausaineesta riippuen reseptorien määrässä, hermosolujen ärtyvyydessä sekä välittäjäaineiden vapautumisessa. Keskeisessä roolissa addiktion kehittymisen alkamisessa kaikille huumausaineille pidetään muutoksia aivojen mesolimbisessä dopamiinijärjestelmässä, joka on tärkeässä osassa mielihyvän sekä palkitsemisen tunteiden muodostamisessa. (Koob & Volkow 2010.)

Mesolimbinen dopamiinirata muodostuu hermoyhteyksistä keskiaivojen ventraalisesta tegmentumista (VTA) accumbens-tumakkeeseen. Dopamiini valmistetaan VTA:ssa, mistä

sitä vapautetaan mielihyvää tuottavien tapahtumien yhteydessä neuroneista accumbens-tumakkeessa. Huumeidenkäyttö aikaansaa dopamiinia erittävien neuronien ärtyvyyden, jolloin ne vapauttavat runsaasti dopamiinia. Pitkäaikaisen käytön aiheuttamat suuret dopamiinikonsentraatiot muovaavat aivojen rakennetta, mikä ilmenee neuroadaptiivisuutena dopamiinia sitovien reseptorien vähenemisen sekä välittäjäaineen erityksen hiipumisen muodossa. Tämänkaltaiset muutokset johtuvat neuroplastisuuden aiheuttamasta toleranssin kasvusta huumausaineelle, jolloin sama annos ei riitä enää mielihyvän saamiseen. (Koob & Volkow 2010.)

Mesolimbisen radan lisäksi riippuvuuden syntyyn vaikuttavat myös monet muut aivojen alueet ja niissä tapahtuvat muutokset. Päätöksentekoon liittyvällä mesokortikaalisella dopamiiniradalla VTA:sta prefrontaaliselle aivokuorelle sekä tunne- ja asiamuistista vastaavilla amygdalalla ja hippokampuksella on keskeinen osuus riippuvuuden ja vieroitusoireiden muodostumisessa. (Hyman 2005, Koob & Volkow 2010.)

Bupropioni on ainoa lääke, joka suurentaa dopamiinikonsentraatioita sekä accumbens-tumakkeessa että prefrontaalisella aivokuorella, mikä tapahtuu myös monien huumausaineiden käytössä. Bupropionin vaikutus perustuu sen kykyyn estää dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinottoa presynaptiseen neuronin synapsiraosta. Näin ollen se pidentää välittäjäaineiden vaikutusaikaa ja aiheuttaa voimakkaamman ja pidempiaikaisemman viestinvälityksen postsynaptiseen neuronin, mikä selittää lääkeaineen antidepressiivisiä mielihyvää tuottavia vaikutuksia. (Stahl ym. 2004.) Rakenteeltaan samankaltainen aine amfetamiini puolestaan vaikuttaa ensisijaisesti stimuloimalla dopamiinin ja muiden katekoliamiinien vapautumista synapsirakoon ja inhiboimalla niitä hajottavia entsyymejä. Amfetamiinit ovat erittäin vaaralliseksi luokiteltuja huumeita, joihin liittyy nopea toleranssin kasvaminen ja riippuvuuden syntyminen. Huolimatta siitä, että bupropionilla ja amfetamiineille on hyvin samankaltainen kemiallinen rakenne ja vaikutusmekanismi, bupropionilla ei ole osoitettu olevan samanlaista väärinkäyttöpotentiaalia kuin kyseisillä huumausaineilla (Mori ym. 2013).

5. MENETELMÄT

Tutkielmassa käsitellään yleisesti huumausaineita, niiden luokittelua ja käyttöä Suomessa, mutta erityisesti bupropionin väärinkäyttöä päihdehakuksessa tarkoituksessa. Huumausaineita yleisesti käsittelevässä osassa on käytetty taustamateriaalina Euroopan unionin huume seurantakeskuksen (EMCDDA) sekä Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) vuosiraportteja Euroopan ja Suomen huume tilanteesta. Eri huumausaineryhmiä koskevissa osioissa on lisäksi hyödynnetty suomenkielisiä julkaisuja. Näin on pystytty esittämään eri huumausaineiden käytön yleisyyttä sekä uusien huumausaineiden kehitymistä erityisesti Suomessa.

Tutkielman pääaihetta, bupropionin väärinkäyttöä, selvitettiin systemaattisella kirjallisuuskatsauksella, jossa käytettiin PubMed-viitetietokannassa olevia aiheesta julkaistuja artikkeleita. Tutkimuksessa haluttiin selvittää bupropionin päihdehakuista väärinkäyttöä ja sen yleisyyttä, eri päihde käytön muotoja sekä väärinkäytöstä seuraavia haittavaikutuksia. Tutkielman ulkopuolelle päätettiin rajata artikkelit, jotka käsittelevät lääkeaineen normaalia käyttöä, lääke käytöstä aiheutuneita sivuvaikutuksia tai tahattomia yliannostuksia.

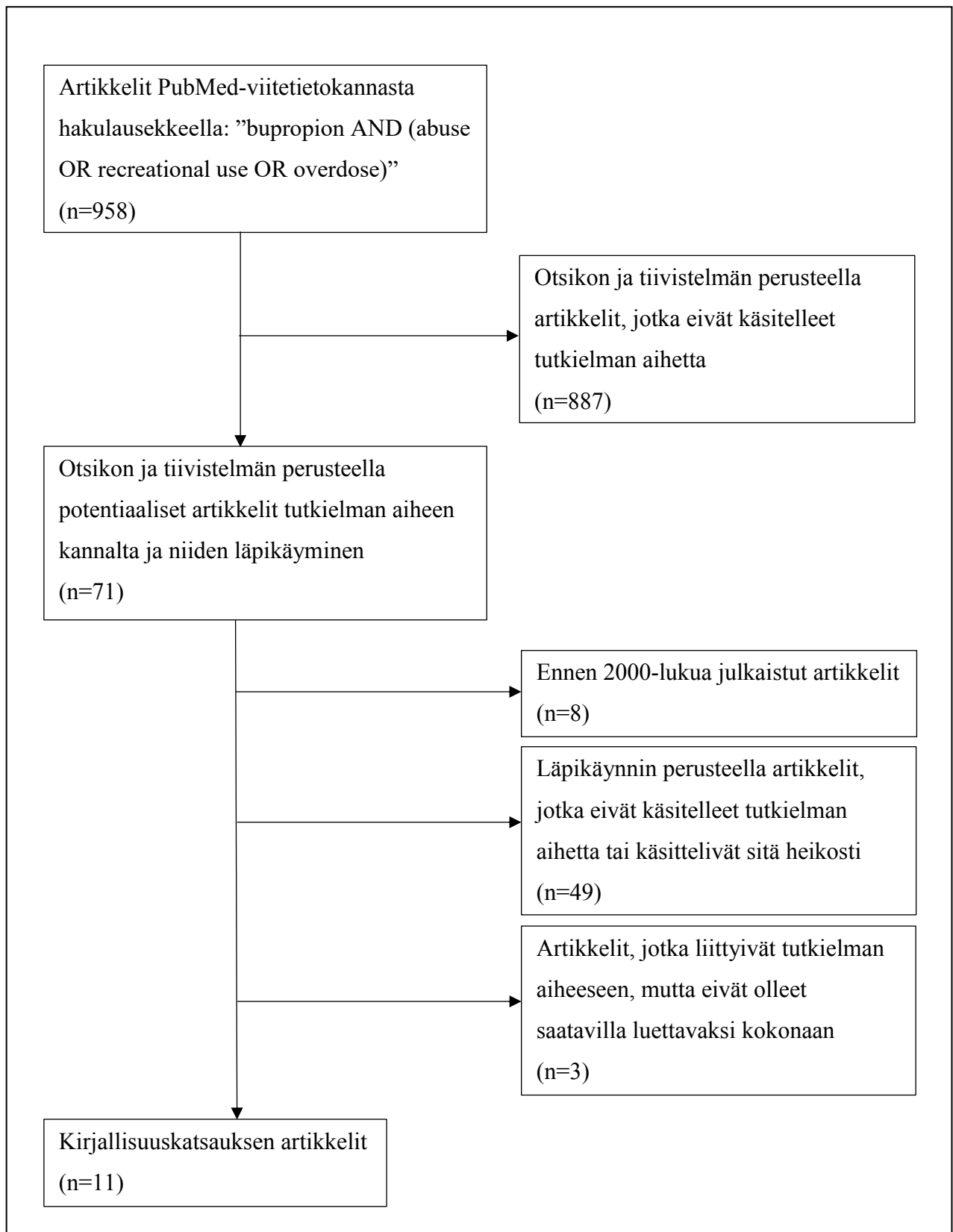
Tutkielman ohjaajan kanssa muodostettiin PubMed-viitetietokantaan hakulauseke: ”bupropion AND (abuse OR recreational use OR overdose)”, mikä tuotti 27.10.2016 suoritettuna yhteensä 958 hakutulosta. Hakutulosten otsikoiden ja tiivistelmien läpikäynnin perusteella saatiin 71 potentiaalista artikkelia, joissa käsiteltiin esimerkiksi bupropionin väärinkäyttöä, tarkoituksellista yliannostusta ja sen hoitoa, väärinkäyttöä vankiloissa sekä väärinkäytöstä aiheutuneita haittavaikutuksia.

Tämän jälkeen käytiin läpi kyseiset 71 artikkelia ja rajattiin aiheeseen heikosti liittyvät julkaisut tutkielman kirjallisuuskatsauksen ulkopuolelle. Systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan kaikki 2000-luvun alusta julkaistut sopivat artikkelit. Katsaukseen ei otettu mukaan julkaisuita, jotka koskivat bupropionin tahatonta yliannostusta tai käsittelevät esimerkiksi bupropionin käyttöä korvaushoidossa tai tupakanpolton lopettamisessa. Tutkielman ulkopuolelle jouduttiin rajaamaan myös kolme potentiaalista artikkelia, sillä niitä ei ollut saatavilla luettavaksi Oulun yliopiston luku oikeuksien kautta (Khurshid & Decker 2004, Boora ym. 2010, Hilliard ym. 2013). Lopulta valikoitui 11 artikkelia, joiden pohjalta systemaattinen kirjallisuuskatsaus

bupropionin päihdehakuista väärinkäytöstä on tehty (taulukko 1). Tutkielman kirjallisuuskatsauksen menetelmät esitetään vielä kaaviossa 1.

Taulukko 1. Katsaukseen valitut artikkelit.

Kriikku & Ojanperä (2016)	Bupropionin esiintyminen kuolinsyytutkimuksissa vuosina 2009 – 2013 Suomessa.
Strike & Hatcher (2015)	Kaksi suonensisäisen käytön tapauskuvausta.
Lewis ym. (2014)	Bupropionin nuuskaamisen yleisyys vuosina 2002 – 2012 Kalifornian alueella.
Oppek ym. (2014)	Suonensisäisen käytön tapauskuvaus.
Baribeau & Araki (2013)	Ensimmäinen bupropionin suonensisäinen käytön tapauskuvaus.
Reeves & Ladner (2013)	Tapauskuvaus bupropionin väärinkäytöstä nuuskaamalla.
Yoon & Westermeyer (2013)	Tapauskuvaus bupropionin väärinkäytöstä nuuskaamalla.
Phillips (2012)	Bupropionin väärinkäyttö vankilaolosuhteissa
Kim & Steinhart (2010)	Tapauskuvaus bupropionin väärinkäytöstä nuuskaamalla
Langguth ym. (2009)	Tapauskuvaus bupropionin väärinkäytöstä nuuskaamalla
McCormick (2002)	Ensimmäinen tapauskuvaus päihdehakuista bupropionin väärinkäytöstä. Annostelu suun kautta.



Kaavio 1. Kirjallisuuskatsauksen artikkelien valitseminen.

6. POHDINTA

Bupropionin päihdehakuinen käyttö on vielä melko uusi ja heikosti tunnettu ilmiö. Ensimmäinen päihdehakuista käyttöä käsittelevä tapaus on julkaistu vasta 2000-luvun alussa (McCormick 2002). Tätä on edeltänyt useat samankaltaiset julkaisut, joissa bupropioni on liittynyt hyvin usein masennuksesta johtuvaan itsemurhahakuiseen lääkkeen tahalliseen yliannostukseen, mikä on johtanut monissa tapauksissa jopa kuolemaan. Tämän tyyppisissä julkaisuissa on kehoitettu terveydenhuollon ammattilaisia huolelliseen harkintaan bupropionin määräämisessä muun muassa lääkeaineen haitallisten sydän- ja hermostovaikutusten sekä kohonneen kohtausriskin vuoksi.

Bupropionin huumeikäytöstä ei ole tehty kattavia tutkimuksia, joissa oltaisiin haastateltu esimerkiksi huumeusaineiden käyttäjiä. Olemassa olevat tutkimukset ovat suurimmilta osin yksittäistapauksia, joissa aineen väärinkäyttäjä on ajautunut tekemisiin terveydenhuollon kanssa sekakäytön vuoksi vieroitushoidossa tai yliannostuksesta aiheutuneen tajuttomuuden vuoksi ensiavussa (Oppek ym. 2014, Strike & Hatcher 2016). Bupropionin väärinkäyttö on liitetty myös useissa julkaisuissa vankilaolosuhteisiin, missä sen huumehakuiseen käytön yleisyyttä puoltavat edullinen hinta, helppo saanti verrattuna moniin muihin huumeisiin, valehtelu vankilan vastaanotolla sekä terveydenhuollon ammattilaisten tietämättömyys lääkeaineen väärinkäytöstä (Phillips 2012, Reeves & Ladner 2013).

Bupropionin käytön ja itsemurhan yhteyttä on selvitetty myös uudessa suomalaisessa tutkimuksessa, missä käytiin läpi vuosina 2009 – 2013 suoritettuja kuolinsyyselvityksiä ja niissä havaitut bupropioni-tapaukset. Bupropionia havaittiin 65 tapauksessa 33 727 tapauksesta, ja havaituista tapauksista yhdeksässä (14 %) taustalla tiedettiin olevan huumeusaineiden käyttöä. Vaikka lukumäärä on pieni, seitsemän tapauksista oli seuranta-ajan viimeiseltä vuodelta, mikä osaltaan voi viitata bupropionin päihdehakuiseen käytön yleistymiseen huumeidenkäyttäjien keskuudessa erityisesti viimeisinä vuosina. (Kriikku & Ojanperä 2016.)

6.1 Väärinkäyttötavat sekä niiden haittavaikutukset

Ensimmäinen bupropionin päihdehakuinen väärinkäyttötapaus on vuodelta 2002, jolloin 13-vuotias tyttö otti 600 milligramman annoksen oraalisesti, sillä hän uskoi lääkkeen olevan

stimulantti. Tytöllä oli taustallaan aikaisempaa lääkaineiden luvaton väärinkäyttöä sekä masennusta ja hänet oli suostuteltu ottamaan bupropioni kertomalla sen vaikutuksien olevan paremmat kuin amfetamiinin. Tyttö ei saanut bupropionista haittavaikutuksia, muttei myöskään päihdyttävää oloa, mikä todennäköisesti johtui pienestä bupropionin määrästä sekä oraalisesta annostelusta. (McCormick 2002.)

Huolimatta bupropionin kemiallisesta samankaltaisuudesta useiden stimulanttien kanssa, sen oraalisella käytöllä ei ole aikaisemmin todettu olevan erityistä väärinkäyttöpotentiaalia (Langguth ym. 2009). Bupropionin nuuskaus nenän limakalvoille tai suonensisäinen käyttö ovatkin keinoja, joilla saadaan esille bupropionin päihdyttäviä vaikutuksia oraalista annostelua paremmin. Nämä väärinkäyttötavat ohittavat bupropionin maksassa tapahtuvan CYP2B6-entsyymin katalysoiman metabolian, mikä aiheuttaa bupropionin konsentraation kasvun plasmassa sekä aivo-selkäydinnesteessä. Nenän limakalvot ovat erittäin runsaan verenkierron omaava alue, mistä on myös suora hermostollinen yhteys hajukäähin kautta aivoihin. (Kim & Steinhart 2010.)

Langguth ym. (2009) esittävät tapauksen yksinhuoltajaäidistä, jolla on taustallaan mielenterveysongelmia sekä kokaiinin käyttöä. Nainen alkoi nuuskata masennukseen määrättyä bupropionia, kun hänellä ei ollut mahdollisuutta saada kokaiinia. Hän murskasi kahdeksan 150 milligramman tablettia ja nuuskasi nenän limakalvoille, sillä hän oli tietoinen bupropionin vaikutusmekanismista dopamiinin takaisinoton estoon sekä mielihyvään. Vaikutuksia hän kuvaili kokaiinin kaltaisiksi, mutta lievemmiksi. Ainoana haittavaikutuksena hän kuvaili paikallista kipua nenässä.

Bupropionin väärinkäyttö nuuskaamalla limakalvoille on yleistynyt erityisesti vankiloissa. Phillipsin (2002) mukaan on esimerkiksi mahdollista, että tieto väärinkäyttötavasta leviää ja erityisesti nuoret alkavat nuuskata bupropionia. Tästä esimerkkinä tapaus 38-vuotiaasta miehestä, joka oppi bupropionin nuuskaamisen muilta vangeilta vankilassa, missä se oli hänen mukaansa erityisen yleistä. Mies nuuskasi viisitoista 100 milligramman tablettia ja kuvaili niillä olevan kokaiinin kaltainen euforinen vaikutus. Mies sai kuitenkin ison kohtauksen, jonka vuoksi hän joutui sairaalahoitoon. (Kim & Steinhart 2010.)

Yoon & Westermeyer (2013) korostavat bupropionin väärinkäyttöpotentiaalia erityisesti huumeiden käyttäjien sekä vankien keskuudessa. He esittävät artikkelissaan 44-vuotiaan sekakäyttäjän miehen, joka oppi bupropionin nuuskaamisen joutuessaan lyhyeksi ajaksi vankilaan. Vapauduttuaan mies alkoi nuuskata bupropionia noin 2000 mg päivittäisellä

annoksella, minkä vaikutuksia mies kuvaili kokaiinin kaltaisiksi, mutta huomattavasti lievemmiksi. Hän myös kärsi nenäverenvuodosta, vainoharhaisuudesta sekä turtuneesta olosta, mitkä lakkasivat miehen lopettaessa käytön.

Kattavin julkaisu bupropionin nuuskaamisen yleisyydestä on vuosilta 2002 – 2013 tehty retrospektiivinen tutkimus, missä selvitettiin raportoitujen väärinkäyttötapausten määrä Kalifornian myrkytyskeskukselle. Raportoituja bupropionin nuuskaustapauksia oli 67 kappaletta kaikista 2270 tapauksesta (3,0 %), minkä todettiin olevan vähäinen määrä. Keskimääräinen käyttäjän ikä oli 36 vuotta ja valtaosa (57 kappaletta) käyttäjistä oli miehiä. Annoskoko vaihteli välillä 100 – 9000 milligrammaa ja keskimääräinen annos oli 1500 mg. Tutkimuksessa myös todettiin bupropionin nuuskaamisen olevan yleisempää vangeilla, joiden osuus tapauksista oli 15 kappaletta (22%). Tämä vahvistaa myös aikaisempien tapausartikkelien havainnot ilmiön yleisyydestä erityisesti vankien keskuudessa (Kim & Steinhart 2010, Yoon & Westermayer 2013). Yleisimpiä nuuskaamisen aiheuttamia kliinisiä haittavaikutuksia olivat kohtaukset, takykardia, levottomuus ja liikehäiriöt.

Bupropionin suonensisäisestä käytöstä on tiedossa kolme lääketieteellistä julkaisua. Ensimmäinen tapaus on vuodelta 2013, jolloin 29-vuotias nainen joutui sairaalahoitoon bupropionin aiheuttamien vieroitusoireiden vuoksi. Nainen oli käyttänyt kahden vuoden ajan päivittäinen yhteensä 1200 mg bupropionia suoneen annosteltuna muutaman tunnin välein 300 mg erissä, mikä on huomattavasti korkeampi määrä kuin suurin sallittu lääkinnällinen annos 450 mg. Ennen bupropionin käyttöä naisella oli taustalla aikaisempi opioidiriippuvuus suonensisäisen heroiinin käytöstä. Bupropioni vaikutusten nainen kuvaili olevan euforinen ja stimulanttien kaltainen. Käyttämättömyydestä ei aiheutunut fyysisiä vieroitusoireita, mutta hän koki olonsa joskus ärtyneeksi, epävakaaksi ja masentuneeksi. Lisäksi lukuisat injektiot olivat vaurioittaneet verisuonia käsivarsissa. Naisen mukaan bupropionin hankkiminen laillisesti oli helppoa vetoamalla haluun lopettaa tupakointi. (Baribeau & Araki 2013.)

Oppek ym. (2014) esittävät omassa artikkelissaan toisen suonensisäisen bupropionin käyttäjän. Myös tässä tapauksessa on kyseessä 29-vuotias nainen, jolla on taustalla lukuisten huumausaineiden kuten amfetamiinin, heroiinin, ekstaasin sekä kokaiinin sekakäyttö. Bupropioni oli alun perin määrätty masennuksen hoitoon, mutta jo pelkästään suun kautta otettava terapeuttinen annos 450 mg aiheutti naiselle hetkellisiä amfetamiinien kaltaisia vaikutuksia, minkä vuoksi hän siirtyi suonensisäiseen käyttöön. Nainen valmisti

bupropionista ja kuumasta vedestä liuoksen, joka muistutti vaikutuksiltaan heikkolaatuista kokaiinia. Puolentoista kuukauden ajan nainen injektoi päivittäin 2400 mg annoksen bupropionia, mikä aiheutti hänelle levottomuutta ja selvää himoa bupropioniin. Naisen mukaan bupropioni on yleinen aine sekakäyttäjien keskuudessa ja sen etuja ovat laillisuus ja havaitsemattomuus.

Strike & Hatcher (2015) tuovat omassa artikkelissaan esille kaksi suonensisäisen bupropionin käyttäjää, joilla molemmilla on taustalla aikaisempi huumausaineiden sekakäyttö. Toinen käyttäjästä oli 22-vuotias mies, joka oli omaksunut bupropionin päihdekäytön ollessaan vankilassa, missä bupropionin käytön etuina muihin huumeisiin verrattuna oli helpompi saatavuus, alhaisempi hinta sekä pienemmät vieroitusoireet. Mies injektoi bupropionia 300 mg annoksissa tunnin välein päivittäisen annoksen noustessa jopa 4500 milligrammaan. Vaikutuksien mies kuvasi olevan kokaiinin kaltaisia ilman kokaiinin käytön jälkeistä voimakasta masennusta ja ahdistusta. Jatkuva suonensisäinen käyttö aiheutti kovaa kipua käsivarsien pistoskohdissa, mikä johtui bupropionin aiheuttamista laskimovaurioista, jotka saattoivat joskus jopa estää injektoinnin.

Toinen käyttäjä oli 24-vuotias nainen, joka käytti poikaystävälleen määrättyä bupropionia 300 mg annoksissa muutaman tunnin välein yhteensä 1500 – 3000 mg päivässä. Nainen kuitenkin injektoi vahingossa valtimoon aiheuttaen iskemian, mikä oli lähellä johtaa hänen sormiansa kuolioon ja poistoon amputaatiolla. (Strike & Hatcher 2015.)

6.2 Bupropionin päihdekäyttö vankilaolosuhteissa

Vankilaolosuhteissa huumausaineiden käyttö on vaikeaa jatkuvan valvonnan ja rajoitusten vuoksi. Huumausaineita on hankalaa saada haltuunsa, ja ne ovat yleensä erittäin kalliita. Tämän vuoksi vangit käyttävät esimerkiksi reseptilääkkeitä päihtymishakuisessa tarkoituksessa. Erityisesti bupropionin on esitetty olevan yleisesti väärinkäytetty lääke yhdysvaltalaisissa vankiloissa, missä sen päihdehakuiseen käyttökulttuurin nähdään leviävän niin voimakkaasti, että osa vankiloista on poistanut sen monien muiden väärinkäytettyjen lääkkeiden ohella käytöstä. (Reeves & Ladner 2013.) Bupropionin väärinkäyttäjät ovat taustaltaan usein entisiä sekakäyttäjiä, ja monet heistä kertovat oppineensa bupropionin väärinkäytön ollessaan vankilassa, missä bupropionin päihdehakuinen käyttö on heidän mukaansa erittäin runsasta (Kim & Steinhart 2010, Yoon & Westermayer 2013). Vankien on huomattavasti helpompaa hankkia bupropionia sen edullisuuden sekä saatavuuden

ansioista, ja päihdekäytöllä haetaan kokaiinin kaltaisia stimuloivia vaikutuksia, joilla on kuitenkin lievemmat vieroitusoireet (Strike & Hatcher 2015).

Suurella osalla mielenterveysongelmista kärsivillä yhdysvaltalaisilla vangeilla on taustalla päihteiden sekakäyttöä. Vankiloissa bupropionin väärinkäyttöpotentiaalia väheksytään verrattaessa esimerkiksi rauhoittaviin bentsodiatsepiineihin tai kipulääkkeisiin, ja vangit käyttävätkin tätä hyväksi hankkiessaan bupropionia vastaanotoilla. Bupropionin väärinkäyttöön viittaavat tietyt käyttäytymisen piirteet vastaanotolla. Vangit saattavat väärin aikalaisempaa lääkkeitä käyttää tai kertoa bupropionin olevan ainoa sopiva lääke ilman haittavaikutuksia. He saattavat myös kertoa saavansa allergisia sivuoireita SSRI-lääkkeistä, huolimatta etteivät he osaa kuvailla tyypillisiä oireita tai heillä ei ole aikaisempaa lääkkeitä käyttöönsä tiedoissa ollenkaan. Päihdehakuiseen käyttöön viittaa vahvasti myös aikaisempi huumausainetausta, lääkereseptien jatkuva uusiminen epäilyttävän lyhyin väliajoin tai uhkailu lääkkeen saamiseksi. (Phillips 2012.)

Phillips (2012) tuo julkaisussaan esille myös huolen bupropionin väärinkäytön leviämisestä ja yleistymisestä vankiloiden ulkopuolella, sillä valtaosa vangeista palaa takaisin yhteiskuntaan tuomion jälkeen. Bupropionin päihdehakuinen käyttökulttuuri onkin mahdollisesti saanut alkunsa juuri vankiloista, mistä se on lähtenyt leviämään muurin ulkopuolelle. Vaikka asiasta ei ole tehty laajoja tutkimuksia, muun muassa Reeves & Ladner (2013) sekä Kim & Steinhart (2010) esittämät yksittäistapaukset puoltavat ilmiötä.

6.3 Kirjallisuuskatsauksen tulokset

Bupropionin väärinkäyttöä koskevan kirjallisuuskatsauksen tulokset esitetään yhteenvedona artikkelikohtaisesti taulukossa 2.

Taulukko 2. Yhteenvedo katsauksen artikkelien keskeisestä sisällöstä.

Kriikku & Ojanperä (2016)	Kuolinsyyselvityksissä selvisi, että 55 % havaituista positiivisista bupropioni-tapauksista johtui itsemurhasta. Vain 14 % tapauksista arvioitiin liittyvän bupropionin päihdekäyttöön, mutta erityisesti viimeaikainen väärinkäyttö on mahdollisesti kasvanut huumeidenkäyttäjien keskuudessa. Bupropioni on yleisin havaittu synteettinen katinoni kuolinsyyselvityksissä.
---------------------------	--

Strike & Hatcher (2015)	Bupropionin väärinkäytön taustalla on usein aikaisempaa huumeiden käyttöä sekä mielenterveyshäiriöitä. Bupropionia käytetään, kun huumeita ei ole saatavilla. Sen etuja ovat halpa hinta (1- 5 \$ / 300 mg tabletti), saatavuus sekä pienemmät vieroitusoireet. Bupropionin väärinkäyttö opitaan usein vankiloissa, missä sen käyttö on yleisempää ja aine tunnetaan myös ”vankilakokaiinina”. Suonensisäisellä käytöllä on kokaiinin kaltainen päihdyttävä vaikutus. Suonensisäisellä käytöllä ja nuuskaamisella on päihdyttävämpi vaikutus kuin oraalisella käytöllä bupropionin metabolian vuoksi.
Lewis ym. (2014)	Bupropionin oraalinen yliannostus aiheuttaa tyypillisesti kohtauksia. Nuuskaamisella tavoitellaan yleensä kokaiinin tai amfetamiinien kaltaisia päihdyttäviä vaikutuksia. Bupropionin nuuskaaminen ei ole erityisen yleistä tavallisen väestön keskuudessa, mutta selvästi korostunut ilmiö vangeilla.
Oppek ym. (2014)	Masentunut, huumeiden sekakäyttäjä nainen, alkoi käyttää ensin oraalisesti ja sitten suonensisäisesti hänelle lääkekäyttöön määrättyä bupropionia. Vaikutus oli amfetamiinien ja kokaiinin kaltainen. Väärinkäyttö on naisen mukaan yleistä sekakäyttäjien keskuudessa, kun huumeita ei ole saatavilla, sillä bupropioni on edullista ja huomaamatonta.
Baribeau & Araki (2013)	Aiemmin morfiiniriippuvainen bipolaarista mielialahäiriöitä sairastava nainen käytti bupropioni suonensisäisesti kahden vuoden ajan. Vaikutus oli euforinen ja stimulantteja muistuttava. Bupropionin hankkiminen laillisesti oli naisen mukaan vaivatonta.
Reeves & Ladner (2013)	Masentunut ja stimulantteja aiemmin käyttänyt mies alkoi nuuskata bupropionia vankilassa, missä oppi väärinkäytön. Vaikutukset olivat kokaiinin kaltaisia, lisäksi mies sai hallusinaatioita. Bupropionin väärinkäyttö oli yleistä myös monilla muilla vangeilla. Osa vankiloista poistanut bupropionin lääkekäytöstä, mikä on hillinnyt väärinkäyttöä. 100 mg tabletin hinta vankilassa 2 -3 \$.
Yoon & Westermeyer (2013)	Huumeiden sekakäyttäjä mies, jolla oli taustalla masennusta, alkoi nuuskata bupropionia. Oli oppinut tavan vankilasta. Vaikutus oli

	kokaiinin kaltainen. Väärinkäyttö erityisesti vankiloissa voi olla yleistä muiden huumeiden vaikean saatavuuden vuoksi.
Phillips (2012)	Bupropionin väärinkäyttö yleistä erityisesti vankiloissa, ja sen väärinkäyttöpotentiaali on aliarvioitu. Vangeilla useita keinoja saada bupropionia vastaanotoilta laillisesti. Nuuskaus yleisin väärinkäyttötapa. Päihdehakuinen käyttö voi levitä myös vankiloiden ulkopuolelle. Bupropionin poistamisesta lääkekäytöstä vankiloissa ei ole todettu olevan haittavaikutuksia vangeille.
Kim & Steinhart (2010)	Mies, joka oli aiemmin käyttänyt kokaiinia, oli oppinut nuuskaamaan bupropionia vankilassa ollessaan. Väärinkäyttö oli siellä hänen mukaan yleistä. Nuuskauksesta kokaiinin kaltainen euforinen tunne.
Langguth ym. (2009)	Nainen, jolla taustalla huumeongelmia, alkoi nuuskata murskattuja tabletteja. Vaikutus on kokaiinin kaltainen. Käytti bupropionia, kun kokaiini ei ollut saatavilla. Väärinkäyttöohjeet leviävät internetissä käyttäjien keskuudessa. Riski väärinkäyttöön potilaan kohdalla tulisi huomioida määrättäessä bupropionia vastaanotolla.
McCormick (2002)	Bupropionilla ei ollut aiemmin todettu olevan stimulanttien kaltaisia vaikutuksia. Siitä huolimatta nuori tyttö haki amfetamiinin kaltaista päihtymystä bupropionin yliannostuksella oraalisesti. Päihdyttävä vaikutus oli kuitenkin heikko johtuen todennäköisesti bupropionin metaboliasta.

7. JOHTOPÄÄTÖKSET

Kuten monissa aikaisemmissakin tutkimuksissa on todettu, bupropionin väärinkäyttö on nouseva ilmiö, mutta sen todellista laajuutta väestötasolla on vaikea arvioida. Tutkielman systemaattisen katsauksen suurin haaste oli melko vähäinen tutkimustieto bupropionin päihdehakuisestä käytöstä. Väärinkäyttöä ja itsemurhahakuista käyttöä koskevia tapausjulkaisuita on useita kymmeniä, mutta esimerkiksi kattavia huumeidenkäyttäjille suunnattuja kyselyitä tai päihdehakuiseen käytön laajempaa yleisyyttä selvittäviä tutkimuksia ei ole käytännössä lainkaan. Tapauskuvaukset ovat hyvin samankaltaisia ja niiden perusteella bupropionin päihdekäytölle voi kuitenkin osoittaa muutamia tyypillisiä piirteitä, mitä ei tule kuitenkaan yleistää liikaa. Tutkielman kannalta oli myös valitettavaa, ettei kaikkia mahdollisia julkaisuita ollut mahdollista saada Oulun yliopiston oikeuksien kautta luettavaksi ilmaiseksi.

Tapausjulkaisujenkin perusteella bupropionin päihdehakuiseen käyttöön johtavia tekijöitä olivat yleisimmin aikaisempi huumausaineidenkäyttö, huumeiden sekakäyttö, vakava masennustila sekä vankila- ja alhainen sosioekonominen tausta. Bupropioni voi olla monelle käyttäjälle potentiaalinen päihde, sillä se tarjoaa samanlaisia vaikutuksia kuin stimulantit ja niistä poiketen se on laillinen lääkeaine. Sekakäyttäjille bupropioni voi tulla kyseeseen, kun muita päihteitä ei ole saatavilla. Bupropionin käyttöä puoltaa erityisesti sen halpa hinta moniin koviin huumeisiin kuten heroisiin verrattuna. Halpa hinta ja saatavuus voivatkin erityisesti vaikuttaa siihen, miten bupropionin väärinkäyttö alkaa yleistyä. Nykyaikana tieto uusista huumeista ja lääkkeistä leviää nopeasti käyttäjien keskuudessa, jolloin tietoisuus päihdyttävistä vaikutuksista ja käyttötavoista kasvaa. Erityisesti päihteidenkäyttäjät, joilla on taloudellisia ongelmia, voivat hakea edullisesta bupropionista sen päihdyttäviä vaikutuksia.

Bupropionin väärinkäyttötavoista oraallinen annostelu ei aiheuttanut yhtä merkittäviä päihdyttäviä vaikutuksia kuin nuuskaus tai suonensisäinen käyttö. Oraallinen yliannostelu vaikutti myös liittyvän enemmän itsemurhahakuiseen käyttöön kuin päihdyttävien vaikutusten tavoitteluun. Suonensisäinen käyttö ja nuuskaus sen sijaan aiheuttivat useissa tapauksissa miedon kokaiiniin tai muiden stimulanttien kaltaisen vaikutuksen.

Bupropionin hankkiminen laillisin keinoin lääkäreiltä vaikuttaisi olevan myös hyvin helppoa, sillä bupropionin väärinkäyttöpotentiaali ei osata arvioida ja toisaalta kaikkia

potilaita ei voi epäillä lääkkeiden väärinkäyttäjiksi. Bupropionin määrääminen tupakoinnin lopettamiseen tai masennukseen ei varmasti herätä lääkäriissä epäilyjä, jos potilaalla ei ole esimerkiksi aikaisempaa taustaa päihdeongelmista. Toisaalta potilaan aggressiivinen käytös ja tietyn lääkkeen vaatiminen kertoo mahdollisesti potilaan taustamotiiveista.

Nykyinen tietämys bupropionin väärinkäytön yleisyydestä perustuu hyvin paljon tapauselostuksiin sekä esimerkiksi vankiloissa yksittäisten väärinkäyttäjien näkemykseen muiden käyttäjien kasvavasta määrästä. Tulevissa tutkimuksissa väärinkäyttöä voitaisiin tutkia paremmin suoraan huumeidenkäyttäjille suunnatuilla kyselyillä esimerkiksi matalan kynnyksen terveysneuvontapisteillä. Lisäksi näin sähköisten reseptien aikana voitaisiin selvittää, onko bupropionin lääkinnällinen käyttö kasvanut Suomessa ja onko sillä yhteyttä väärinkäyttöön. Mielenkiintoista olisi myös tietää, miten huumeidenkäyttäjät suhtautuvat bupropioniin ja ovatko he tietoisia sen vaikutuksista, sillä ainakin Suomessa bupropionin väärinkäytöstä ja yleisyydestä on vielä vähän tietoa.

Tulevaisuudessa nähdään, rantautuuko bupropionin päihdehakuinen käyttö Suomeenkin laajemmissa määrin ja tullaanko lääkinnälliselle käytölle asettamaan joitain rajoituksia.

LÄHDELUETTELO

- Al-Abri S, Orengo J, Hayashi S, Thoren K, Benowitz N & Olson K (2013). Delayed bupropion cardiotoxicity associated with elevated serum concentrations of bupropion but not hydroxybupropion. *Clinical Toxicology* 51: 1230 – 1234.
- Baribeau D & Araki K (2003). Intravenous bupropion: a previously undocumented method of abuse of a commonly prescribed antidepressant agent. *Journal of Addiction Medicine* 7: 216 – 217.
- Boora K, Cummings M & Marshall D (2010). Generalized seizure in three adolescents with bupropion overdose. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 20: 159 – 160.
- Casey E, Scott M, Tang S & Mullins M (2010). Frequency of false positive amphetamine screens due to bupropion using the syva emit II immunoassay. *Journal of Medical Toxicology* 7: 105 – 108.
- Dwoskin L, Rauhut A, King-Pospisil K & Bardo M (2006). Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Reviews* 12: 178 – 207.
- Euroopan huumaussaineiden ja niiden väärinkäytön seurantakeskus (EMCDDA) (2015). Euroopan huumeraportti 2015: Suuntauksia ja muutoksia.
- Euroopan huumaussaineiden ja niiden väärinkäytön seurantakeskus (EMCDDA) (2016). Euroopan huumeraportti 2016: Suuntauksia ja muutoksia.
- Galanter M, Kleber H & Brady D (2014). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment, Fifth Edition*. American Psychiatric Publishing, Washington DC.
- Hilliard W, Barloon L, Farley P, Penn J & Koranek A (2013). Bupropion diversion and misuse in the correctional facility. *Journal of Correctional Health Care* 19: 211 – 217.
- Huumaussainelaki (30.5.2008/373). Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö. <http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2008/20080373>. Luettu 7.6.2016.
- Hyman S (2005). Addiction: a disease of learning and memory. *The American Journal of Psychiatry* 162: 1414 – 1422.
- Idänpään-Heikkilä J & Kalliokoski A (2009). Dekstropropoksifeeni poistuu – mitä tilalle? *Suomen Lääkärilehti* 64: 2905-2907.
- Jepsen F, Matthews J & Andrews F (2003). Sustained release bupropion overdose: an important cause of prolonged symptoms after an overdose. *Emergency Medicine Journal* 20: 560 – 561.
- Joukanen S (2011). Pregabaliinin väärinkäyttö on lisääntynyt. *Suomen Lääkärilehti* 66: 756-759.

- Karjalainen K & Hakkarainen P (2013). Lääkkeiden väärinkäyttö 2000-luvun Suomessa: esiintyvyys, käyttäjäryhmät ja käyttötarkoitukset. *Yhteiskuntapolitiikka* 78: 498-508.
- Khurshid K & Decker D (2004). Bupropion insufflation in a teenager. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 14: 157 – 158.
- Kim D & Steinhart B (2010). Seizures induced by recreational abuse of bupropion tablets via nasal insufflation. *Canadian Journal of Emergency Medicine* 12: 158 – 161.
- Koob G & Volkow N (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology Reviews* 35: 217 – 238.
- Kriikku P & Ojanperä I (2016). The relationship between bupropion and suicide in post-mortem investigations. *Forensic Science International* 266: 343 – 348.
- Langguth B, Hajak G, Landgrebe M & Unglaub W (2009). Abuse potential of bupropion nasal insufflation a case report. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29: 618 – 619.
- Leinonen E & Koponen H (2011). Bupropioni – vanha masennuslääke, uusi vaihtoehto. *Suomen Lääkärilehti* 66: 1590 – 1592.
- Lintonen T & Niemelä S (2015). Kipulääkkeiden väärinkäyttö yleistyy. *Suomen Lääkärilehti* 70: 376-377.
- Lintonen T, Rönkä S, Kotovirta E & Konu A (2012). Huumeet Suomessa 2020 ennakointitutkimus. Poliisiammattikorkeakoulun raportteja 101.
- McCormick J (2002). Recreational bupropion abuse in a teenager. *British Journal of Clinical Pharmacology* 53: 214.
- Mori T, Shibasaki M, Ogawa Y, Hokazono M, Wang T-C, Rahmadi M & Suzuki T (2013). Comparison of the behavioral effects of bupropion and psychostimulants. *European Journal of Pharmacology* 718: 370 – 375.
- Niemelä S & Mikkonen A (2014). Tunnista lääkkeiden väärinkäyttäjät ja päihdekäyttöön tulleet lääkkeet. *Suomen Lääkärilehti* 69: 624-627.
- Nutt D, King L & Phillips L (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 376: 1558-1565.
- Oppek K, Koller G, Zwergal A & Pogarell O (2014). Intravenous administration and abuse of bupropion: a case report and a review of the literature. *Journal of Addiction Medicine* 8: 290 – 293.
- Phillips D (2012). Wellbutrin® : misuse and abuse by incarcerated individuals. *Journal of Addictions Nursing* 23: 65 – 69.
- Rivas-Coppola M, Patterson A, Morgan R & Wheless J (2015). Bupropion overdose presenting as status epilepticus in an infant. *Pediatric Neurology* 53: 257 – 261.
- Romach M., Schoedel K & Sellers E (2014). Human abuse liability evaluation of CNS stimulant drugs. *Neuropharmacology* 87: 81 – 90.

- Salomäki I, Mikkonen A, Nousiainen N & Niemelä S (2016). Pregabaliinin ja buprenorfiini-naloksonivalmisteiden väärinkäyttö on lisääntynyt. Suomen Lääkärilehti 71: 246-247.
- Shepherd G, Velez L & Keyes D (2004). Intentional bupropion overdoses. The Journal of Emergency Medicine 27: 147 – 151.
- Stahl S, Pradko J, Haight B, Modell J, Rockett C & Learned-Coughlin S (2004). A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 6: 159 – 166.
- Strike M & Hatcher S (2016). Bupropion injection resulting in tissue necrosis and psychosis: previously undocumented complications of intravenous bupropion use disorder. Journal of Addiction Medicine 9: 246 – 250.
- Tacke U, den Hollander B, Simojoki K, Korpi E, Pihlainen K & Alho H (2011). Muunto- eli designhuumeet Suomessa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 127: 2027-36.
- van Amsterdam J, Nutt D, Phillips L & van den Brink W (2015). European rating of drug harms. Journal of Psychopharmacology 29: 655-660.
- Varjonen V (2015). Huumetilanne Suomessa 2014. Kansallinen huumevuosiraportti EMCDDA:lle. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (THL) 1/2015.
- Vuori E, Ojanperä I, Ojansivu R-L & Nieminen R (1999). Lääke, myrkky, huume vai taasko viina? Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 115: 1531-1535.
- Vuori E, Ojanperä I, Launiainen T, Nokua J & Ojansivu R-L (2012). Myrkytyskuolemien määrä on kääntynyt laskuun. Suomen Lääkärilehti 67: 1735-1741.
- White R (2002). Sustained release bupropion: overdose and treatment. American Journal of Emergency Medicine 20: 388 – 389.
- Yoon G & Westermayer J (2013). Intranasal bupropion abuse case report. The American Journal on Addiction 22: 180.