

Palenie tytoniu a ryzyko ponownej hospitalizacji u osób chorych na schizofrenię

Cigarettes smoking and the risk of rehospitalization in patients with schizophrenia

Hanna Karakuła, Paweł Pawełczak*, Mariola Stecka

Katedra i Klinika Psychiatrii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

*Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia

im. Prof. Jana Mazurkiewicza w Pruszkowie

Streszczenie

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną, w przebiegu której, pomimo prawidłowego leczenia, występuje wysokie ryzyko nawrotu, skutkujące często koniecznością hospitalizacji psychiatrycznej. Jednym z czynników mogących mieć wpływ na częstotliwość hospitalizacji u pacjentów chorych na schizofrenię jest palenie tytoniu. Liczne badania potwierdziły większy odsetek palaczy wśród chorych na schizofrenię, zarówno w porównaniu do pacjentów z innymi schorzeniami psychicznymi, jak i zdrowej populacji. Rozpowszechnienie uzależnienia od nikotyny wśród pacjentów chorych na schizofrenię tłumaczone jest między innymi związkiem z objawami chorobowymi oraz skutkami ubocznymi leczenia i związanymi z nimi próbami samoleczenia. U pacjentów palących tytoń obserwuje się bardziej ostry przebieg choroby, mniejsze nasilenie objawów negatywnych, gorsze funkcjonowanie przedchorobowe, większe ryzyko wystąpienia nawrotu schizofrenii i towarzyszących schorzeń somatycznych. Palenie tytoniu może również modyfikować przebieg schizofrenii poprzez 1) zmiany neurobiologiczne pod postacią zwiększenia aktywności dopaminergicznej, 2) indukcję enzymów odpowiedzialnych za metabolizm leków i związane z tym obniżenie stężenia neuroleptyków w surowicy krwi. Złożoność związków pomiędzy paleniem tytoniu a przebiegiem, obrazem schizofrenii i ryzykiem ponownej hospitalizacji nie pozwala wyciągnąć jednoznacznych wniosków i powinno skłaniać do dalszych badań w tym kierunku.

Słowa klucze: schizofrenia, palenie tytoniu, hospitalizacja.

Abstract

Schizophrenia is a chronic mental disease which, in spite of adequate treatment, brings a high risk of relapse with frequent need for hospitalization. Among many factors affecting the frequency of hospitalization in patients diagnosed with schizophrenia, smoking cigarettes is one of them. Numerous research confirmed higher percentage of smoking schizophrenic patients as compared to patients suffering from other mental illnesses or healthy population. The prevalence of nicotine dependence among schizophrenic patients is explained, inter alia, by relationship with disease symptoms and side effects of the treatment and related attempts of self-medication. Lower premorbid functioning, more acute disease process, higher risk of relapse and somatic disease, are observed in smoking patients group diagnosed with schizophrenia. The course of schizophrenic process could be modified by smoking, through 1) neurobiological changes, as increasing of dopamine activity, 2) enzyme induction responsible for the drug metabolism, and related to this process changes of plasma concentration of neuroleptics. Complexity of the relation between smoking, course of schizophrenic process and risk of rehospitalisation, cannot draw definite conclusions and should be inspiration for further research.

Keywords: schizophrenia, smoking, hospitalization.

Wstęp

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną, obarczoną ryzykiem zachorowania w ciągu całego życia na poziomie 0.7% [1]. Pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia nawroty epizodów chorobowych występują u 50% do 92% chorych [2,3]. Nawrót w schizofrenii jest najczęściej definiowany jako pogorszenie stanu psychicznego wymagające hospitalizacji lub takie nasilenie objawów chorobowych, które

wymaga bardziej intensywnych oddziaływań terapeutycznych lub zmiany leczenia [4]. Wymienianymi czynnikami ryzyka nawrotu schizofrenii są: zła współpraca przy leczeniu, uzależnienie do substancji psychoaktywnych, towarzyszące inne zaburzenia psychiczne, dodatkowe schorzenia somatyczne, sytuacyjne czynniki stresowe [5,6]. Wśród przyczyn ponownych hospitalizacji wymienia się również: małą dostępność alternatywnych form terapii po hospitalizacji, złe relacje z najbliższymi, pochodzenie z niższych warstw społecznych,

pleć męską, samotność, niskie wykształcenie, brak stałego zatrudnienia [7]. Sugerowano, że dla częstotliwości hospitalizacji ma znaczenie nasilenie objawów negatywnych [8,9] oraz długość hospitalizacji [10]. Jednym z czynników mających wpływ na częstotliwość hospitalizacji, które były intensywnie badane było również palenie tytoniu. Obserwowano większą liczbę hospitalizacji oraz bardziej ostry przebieg nawrotów wśród pacjentów palących w porównaniu do niepalących [11,12].

Palenie tytoniu w populacji osób chorych na schizofrenię

Palenie tytoniu wśród populacji osób chorych na schizofrenię jest częstsze niż w populacji ogólnej: ponad 80% osób ze schizofrenią jest aktywnymi palaczami tytoniu, w porównaniu do 25% palaczy w populacji ogólnej [13,14]. Schizofrenia predysponuje również do bardziej intensywnego palenia. Obserwowano wśród osób chorych na schizofrenię i palących tytoń większą liczbę wypalanych papierosów dziennie (68% wypala ponad 25% papierosów dziennie, w porównaniu do 11% palaczy w populacji ogólnej) [12]. Badania wskazują również, od 40% do 100% większą częstotliwość palenia tytoniu wśród osób chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami z innymi schorzeniami psychicznymi [15,16,17,18,19]. W jednym z badań stwierdzono największy odsetek palaczy wśród osób chorych na schizofrenię (88%), w porównaniu do manii (70%), dużej depresji (49%), zaburzeń lękowych i osobowości (45-47%), oraz populacji ogólnej (30%) [20]. W innym badaniu wykazano, że wśród populacji osób chorych na schizofrenię, przewlekłe hospitalizowanych było 85% palaczy w porównaniu do 67% osób z innymi rozpoznaniem [21]. Ponad 90% pacjentów rozpoczyna palenie przed pierwszym epizodem chorobowym, a początek palenia poprzedza pierwszy epizod chorobowy średnio o 11 lat. Wśród palących pacjentów stwierdzono większy odsetek mężczyzn [12]. W badaniu Riala i wsp. [22] początek palenia poprzedzał pierwszy epizod schizofrenii średnio o 2,3 lat. Tak wysoki odsetek palaczy wśród chorych na schizofrenię jest tłumaczony związkiem z samą chorobą, leczeniem neuroleptykami, i między innymi, instytucjonalizacją [21,23]. Sugeruje się, że palenie może być formą samoleczenia u pacjentów ze schizofrenią poprzez redukcję objawów negatywnych [24]. Obserwuje się również mniejsze wysiłki skierowane na leczenie nikotynizmu wśród osób chorych na schizofrenię, wynikające częściowo z opinii, że palenie jest dla tych osób jedną z nielicznych dostępnych przyjemności [25]. Stwierdzono mniejszą motywację do rzucenia palenia wśród osób chorych na schizofrenię (33%), w porównaniu do populacji ogólnej (60%). Tylko 10% palących mężczyzn chorych na schizofrenię, jest zdol-

nych do porzucenia nałogu w porównaniu do 53% palących mężczyzn w populacji ogólnej [12].

Cechy kliniczne osób chorych na schizofrenię palących tytoń.

U osób chorych na schizofrenię i palących tytoń zaobserwowano wcześniejszy wiek wystąpienia pierwszego epizodu chorobowego, większą liczbę hospitalizacji oraz cięższy przebieg nawrotów wyrażający się większym nasileniem objawów psychopatologicznych mierzonych skalą PANSS [11,26]. W jednym z badań wykazano, że zarówno mężczyźni jak i kobiety palące byli częściej hospitalizowani w porównaniu do osób niepalących, ale tylko w przypadku mężczyzn różnica była statystycznie istotna [12]. Goff wsp. stwierdzili większe nasilenie symptomatologii zarówno w skali ogólnej BPRS, jak w skali objawów pozytywnych i negatywnych BPRS wśród palaczy [24]. Ziedonis i wsp. również obserwowali większą liczbę objawów pozytywnych wśród palaczy w porównaniu do osób niepalących [27]. Ponadto wśród pacjentów ze schizofrenią poważnie uzależnieni palacze (definiowani jako wypalający ponad 25 papierosów dziennie) prezentowali większą liczbę objawów pozytywnych, a mniejszą liczbę objawów negatywnych w porównaniu osób palących mniej, bądź niepalących w ogóle. Jednocześnie, u osób chorych na schizofrenię i palących tytoń, stosowano wyższe dawki neuroleptyków celem uzyskania remisji [14]. Z kolei w badaniu Zhang i wsp. [28] stwierdzono mniejsze nasilenie objawów pozytywnych u palaczy oraz mniejsze nasilenie objawów negatywnych, ale tylko u tych osób, które palą większe ilości papierosów. Zjawisko to wiązano z indukowaną przez nikotynę *upregulation* czynnika BDNF. Obserwowano gorsze funkcjonowanie przedchorobowe oraz gorsze wyniki edukacji w porównaniu do pacjentów niepalących tytoniu. Gorsze przystosowanie przedchorobowe obserwowano zarówno w przedziale wiekowym 5-11, jak i 12-16lat [12,26].

Nie ma wątpliwości, że palenie tytoniu zwiększa chorobowość i śmiertelność wśród ogólnej populacji [29]. Udowodniono również, że wśród populacji osób chorych na schizofrenię występuje zwiększona śmiertelność z powodu przyczyn naturalnych w porównaniu z populacją ogólną. Nie ma jednak badań jednoznacznie łączących palenie tytoniu w tej populacji ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn somatycznych [30].

Biologiczne efekty palenia tytoniu

Palenie tytoniu może powodować szereg zmian neurochemicznych w ośrodkowym układzie nerwowym, mogących mieć znaczenie dla patogenezy schizofrenii. Palenie zwiększa aktywność dopaminergiczną poprzez dwa mechanizmy. Pobudzenie nikotynowych receptorów cholinergicznym przez nikotynę powoduje

uwolnienie dopaminy i serotoniny [31]. Drugi mechanizm polega na hamowaniu aktywności MAO [32], co z kolei zwiększa stężenie dopaminy, mogące skutkować działaniem przeciwdepresyjnym. To wskazuje, że palenie zwiększa stężenie dopaminy poprzez wzrost jej uwalniania i rozkładu. Badania przy użyciu PET pokazują uwalnianie dopaminy w prążkowiu brzuszonym pod wpływem palenia [33] oraz pobudzenie neurotransmisji dopaminowej w jądrach podstawy [34]. Inne badania wskazują zmniejszenie gęstości receptorów D2/D3 w prążkowi grzbietowym u osób intensywnie palących [35]. Stwierdzono również zmniejszenie stężenia transportera dopaminy DAT w prążkowie u palaczy w porównaniu do osób niepalących [36]. To sugeruje obecność zjawiska *down regulation* układu dopaminergicznego jako odpowiedź na zwiększenie stężenia dopaminy spowodowane paleniem.

Ponadto szereg badań wskazuje na zmniejszoną zapadalność na postać idiopatyczną choroby Parkinsona wśród palaczy. Podejrzewa się, że ma to związek z oddziaływaniem nikotyny na układ dopaminowy prążkowie, który jest uszkodzony w tej chorobie [37].

Palenie tytoniu powoduje zarówno zmiany biologiczne, jak i kliniczne u pacjentów chorych na schizofrenię. U palących tytoń pacjentów chorych na schizofrenię, obserwuje się większą objętość istoty szarej w okolicy zakrętu czołowego górnego oraz bocznej kory przedczołowej [38]. Autorzy podejrzewają, że palenie może zarówno zapobiegać utracie istoty szarej, jak i może zwiększać ilość istoty szarej, albo z drugiej strony pacjenci, którzy mają większą objętość istoty szarej, mogą posiadać większą predyspozycję do uzależnienia od nikotyny [38].

Są również dowody wskazujące na istotne genetyczne różnice pomiędzy pacjentami chorymi na schizofrenię, którzy palą a tymi niepalącymi. Na przykład pacjenci chorzy na schizofrenię, którzy palą mają zwiększoną częstość allelu 113-bp markeru D15S1360 w genie CHRNA7 [39], który koduje receptor alfa-7-nikotynowy. Receptor ten ma znaczenie dla procesów poznawczych, takich jak uwaga i pamięć [40,41, 42,43].

Podejrzewa się, że palenie tytoniu może być jednym z czynników ryzyka zachorowania na schizofrenię. Powtarzalne pobudzanie przez długi okres układu mezolimbicznego przez nikotynę może wywołać epizod schizofrenii u osób predysponowanych do zachorowania [12]. Badania sugerują, że genetyczne czynniki mogą predysponować zarówno do zachorowania na schizofrenię, jak i do rozpoczęcia palenia tytoniu [44,45,46].

Przyczyny palenia tytoniu wśród osób chorych na schizofrenię

Przyczyny większego odsetka palaczy oraz bardziej intensywnego palenia, wśród osób chorych na

schizofrenię w porównaniu do populacji ogólnej, są ciągle niejasne. W swoim badaniu Glynn i Sussman [47] pytali osoby chore na schizofrenię o przyczynę palenia. Większość pacjentów podała takie same przyczyny jak zdrowi psychicznie palacze, takie jak „odprężenie”, „przyswycieczanie”, „uspokoienie nerwów”. Około 28% osób odpowiedziało, że palą między innymi z powodu objawów chorobowych. Wielu spośród nich relacjonowało nasilenie objawów schizofrenii podczas abstynencji od tytoniu.

Sugeruje się, że palenie tytoniu jest formą samoleczenia pacjentów, redukującą nasilenie objawów pozapiramidowych związanych z leczeniem neuroleptykami oraz poprawiającą deficyty poznawcze związane ze schizofrenią [48]. Szereg badań sugeruje związek pomiędzy ostrymi dyskinezami a paleniem. Yassa i wsp. [49] donosili, że ostre dyskinezy były częstsze wśród palaczy w porównaniu do osób niepalących chorych na schizofrenię, leczonych neuroleptykami. Jednak badania Goff i wsp. [17] ukazują, że palacze uzyskiwali mniejszą liczbę punktów w skali „Abnormal Involuntary Movement Scale” w porównaniu do pacjentów niepalących. Nilsson i wsp. wykazali korelację, pomiędzy występowaniem dyskinez a ekspozycją na neuroleptyki i liczbą dziennie wypalanych papierosów [50]. Levin i wsp. opisali, że nikotyna (podawana za pomocą plastrów przezskórnych) odwraca upośledzenie funkcji poznawczych spowodowane haloperidolem [51].

Palenie tytoniu indukuje metabolizm wielu leków poprzez zwiększenie aktywności enzymów CYP 1A2 i CYP 3A4 [52]. Uwidacznia się to poprzez konieczność zwiększenia dawki leku przeciwpsychotycznego dla osiągnięcia takiego samego poziomu w surowicy krwi u palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi lub poprzez niższy poziom leku w surowicy krwi przy stosowaniu tych samych dawek u palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi [53,54]. Z uwagi, że większość osób chorych na schizofrenię pali papierosy, interakcje nikotyny i leków przeciwpsychotycznych są częste. Stężenie olanzapiny i kłozapiny jest zmniejszone u palaczy w porównaniu do osób niepalących [55]. Dowiedziono, że palenie pięciu papierosów dziennie indukuje metabolizm olanzapiny, a palenie 7-12 papierosów jest odpowiedzialne za maksymalną indukcję metabolizmu kłozapiny i olanzapiny [56,57]. Problem ten staje się szczególnie istotny w przypadku stosowania leków o wąskim oknie terapeutycznym jak kłozapina. Zatrucia kłozapiną były obserwowane u pacjentów, którzy zaprzestali palenia papierosów [58]. Są również dowody, że palenie zwiększa klirens tiotixenu, flufenazyiny, i haloperidolu [59]. Wydaje się również, że wybór leku przeciwpsychotycznego ma wpływ na zachowania związane z paleniem tytoniu o osób chorych na schizofrenię. Georgie i wsp. [60] donosili, że pacjenci w trakcie kuracji kłozapiną zgłaszali zmniejszoną konsumpcję papierosów w porównaniu do osób leczonych typowymi neuroleptykami. To sugeruje, że zachowania

związane z paleniem mogą być modyfikowane poprzez odmienną skuteczność kłozapiny i leków typowych w stosunku do objawów pozytywnych i negatywnych lub przez odmienny profil działań niepożądanych. Osoby palące częściej były leczone za pomocą neuroleptyków w postaci iniekcji, oraz rzadziej stosowano u nich neuroleptyki atypowe i leki przeciwdepresyjne [12].

Podejrzewa się, że wyższe spożycie tytoniu w populacji osób chorych na schizofrenię jest związane z koniecznością przełamania blokady receptorów dopaminowych związanej ze stosowaniem neuroleptyków, dla uzyskania efektu aktywacji układu nagrody [61,62].

Podatność na zachorowanie na schizofrenię może mieć związek z podatnością na palenie papierosów [63]. Kluczowym pytaniem jest czy neurobiologiczne zmiany doprowadzające do rozwoju schizofrenii powoduje większą podatność na uzależnienie od nikotyny, czy też nikotyna może wyzwać deficyty poznawcze i zaburzenia postrzegania [39].

Dyskusja

Większe ryzyko ponownej hospitalizacji wśród osób chorych na schizofrenię i palących tytoń w porównaniu do osób niepalących, cierpiących z powodu tej choroby może wynikać z różnych przyczyn, które wzajemnie się łączą, uniemożliwiając często określenie, co jest przyczyną, a co skutkiem obserwowanych zjawisk [11,12]. Nie jest do końca jasne czy zwiększony odsetek palaczy wśród osób chorych na schizofrenię wynika z przebiegu samego zaburzenia, czy też palenie modyfikuje natężenie objawów chorobowych [14,24,27]. Nasilenie objawów chorobowych, zarówno pozytywnych jak i negatywnych może mieć związek z ryzykiem ponownej hospitalizacji. Bardziej ostry przebieg choroby jest związany z większym ryzykiem palenia tytoniu [24]. Występowanie bardziej nasilonych objawów pozytywnych może skłaniać lekarzy do stosowania większych dawek neuroleptyków, co z kolei wiąże się z wyższym ryzykiem objawów ubocznych, w tym ostrych dyskinez [50]. Potwierdzono także istnienie związku pomiędzy nasileniem objawów ubocznych a ryzykiem ponownej hospitalizacji [64,65]. Same dolegliwości związane ze złą tolerancją leczenia mogą być przyczyną ponownej hospitalizacji. Udowodniono również, że zła tolerancja leczenia jest jedną z przyczyn niestosowania się do zaleceń lekarskich wśród pacjentów chorych na schizofrenię. Z kolei niestosowanie się do zaleceń lekarskich i przedwczesne zakończenia leczenia farmakologicznego jest jedną z najczęstszych przyczyn ponownej hospitalizacji [66].

Jak przedstawiono we wcześniejszej części tej pracy, palenie tytoniu wpływa na stężenie leków przeciwpsychotycznych w surowicy krwi. Badania

wskazują na zmniejszenie stężenia leków w surowicy krwi palaczy. Może to skutkować mniejszą skutecznością leczenia za pomocą tych samych dawek leków w porównaniu do osób niepalących, jak również stosowaniem większych dawek leku dla uzyskania odpowiedniego efektu leczniczego [53,54,55]. Gorsza kontrola objawów choroby może z kolei skutkować częstszymi zaostrzeniami i koniecznością ponownej hospitalizacji.

U pacjentów chorych na schizofrenię i palących papierosy stosowano częściej leki przeciwpsychotyczne w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu [61]. Ta forma leczenia jest często stosowana z powodu braku odpowiedniej współpracy z pacjentem w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich i przyjmowania leków doustnych. Jedną z ważniejszych przyczyn braku odpowiedniej współpracy przy leczeniu jest niewystarczający wgląd w chorobę [66]. Brak wglądu z kolei może być czynnikiem ryzyka ponownej hospitalizacji. Nie jest natomiast jasne czy istnieje związek pomiędzy paleniem tytoniu a poziomem wglądu w chorobę.

Związek pomiędzy paleniem tytoniu a nasileniem objawów negatywnych nie jest do końca jasny. Sugeruje się, że palenie tytoniu może być formą samoleczenia w zakresie objawów negatywnych. Niektórzy badacze obserwowali mniejsze nasilenie objawów negatywnych wśród palących pacjentów [27]. Pozostaje jednak nierozstrzygnięta kwestia czy u pacjentów tych wyjściowo objawy negatywne nie są bardziej nasilone.

Gorsze przystosowanie przedchorobowe może być jednym z czynników ryzyka częstszych nawrotów choroby. Wśród palaczy chorych na schizofrenię obserwowano gorsze przystosowanie przedchorobowe [12], co może sugerować, że populacja ta jest bardziej narażona na ponowną hospitalizację w porównaniu do osób niepalących.

Nie ulega wątpliwości, że palenie tytoniu ma negatywny wpływ na stan zdrowia somatycznego. Podejrzewa się z kolei, że występowanie towarzyszących schorzeń somatycznych stanowi ryzyko ponownej hospitalizacji wśród osób ze schizofrenią [67]. Osoby te palą intensywniej w porównaniu do zdrowych psychicznie palaczy [47]. Ponadto mniejsze kompetencje społeczne wynikające z objawów chorobowych mogą skutkować, że rzadziej uzyskują właściwą kompleksową opiekę medyczną. Nie jest do końca jasne czy zwiększona śmiertelność z przyczyn naturalnych w tej populacji ma związek z paleniem tytoniu.

Wnioski

Związki pomiędzy paleniem tytoniu a schizofrenią można rozpatrywać na różnych poziomach: biologicznym, psychologicznym, socjologicznym. Jednak dla pełnej interpretacji związków pomiędzy paleniem tytoniu a przebiegiem i obrazem choroby oraz ryzykiem hospitalizacji konieczne są dalsze badania. Pozo-

staje otwarte również pytanie, w jaki sposób intensyfikacja programów leczenia i profilaktyki skierowanych na walkę z uzależnieniem od nikotyny, może wpłynąć na rokowanie w schizofrenii. Pytanie to należy również postawić w kontekście obowiązującego w Polsce całkowitego zakazu palenia tytoniu na terenie szpitali psychiatrycznych [68], co powinno skutkować wdrożeniem dla pacjentów uzależnionych od nikotyny odpowiednich programów terapeutycznych.

References

1. Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. *Psychiatria*. Wrocław; Elsevier Urban&Partner; 2011 tom 2, s.205.
2. Gelder MG., Lopez-Ibor JJ., Andreasen NC. *New Oxford Textbook of psychiatry*. Oxford: Oxford University Press, 2000: 567-621.
3. Suzuki Y., Yasumura S., Fukao S., et al. Associated factors of rahospitalization among schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci*; 57:555-561.
4. Almond S., Knapp M., Francois C., et al. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 346-351.
5. Harris MG., Henry LP., Harrigan SM., et al. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study. *Schizophr Res* 2005; 79:85-93.
6. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 2002.
7. Talarowska-Bogusz M., Florkowski A., Zboralski K., Cieślak K., Gałęcki P.: Przyczyny i skutki wielokrotnych hospitalizacji w szpitalu psychiatrycznym chorujących na schizofrenię; *Pol. Merk. Lek.*, 2008,XXIV, 140:101-105.
8. Morgan V., Korten A., Jablensky A.: Modifiable risk factors for hospitalization among people with psychosis: evidence from the National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Austral. & N. Zeal. J. Psychiatry*, 2006; 40(8): 683-690.
9. Munk-Jorgensen P., Mortensen P.B., Machon R.A.: Hospitalization patterns in schizophrenia a 13 years follow-up. *Schizophrenia Res.*, 1991, 4:1-9.
10. Johnstone P., Zolese G.: Systematic review of effectiveness of planned short hospital stays for mental health care. *Br. Med. J.*, 1999. 318:1387-1390.
11. Schwarz K., Iancu I., Stryjer R., Chelben J., Kotler M., Weizman A., Rehavi M. Reduced platelet vesicular monoamine transporter density in smoking schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacology* 2005; 15: 557-561.
12. Ciara K., Robin G. Mccreadie Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999, 156: 1751-1757.
13. De Leon J., Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Res* 2005; 76: 135-157.
14. Salokangas RKR., Honkonen T., Stengard E., Koivisto AM., Hietala J. Cigarette smoking in long-term schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 219-223.
15. Masterson E., O'shea B.: Smoking and ligancy in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1984; 145:429-432.
16. Hughes JR., Hatsukami DK., Mitchell JE., Dahlgren LA.: Prevalance of smoking among psychotic outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 993-997.
17. Goff DC., Henderson DC., Amico E.: [Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149 1189-1194.
18. Ziedonis DM., Kosten TR., Glazer WM., Frances RJ.: Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45:204-206.
19. Diwan A., Catine M., Pomerlau CS., Meador-Woodruff JH., Dalack GW.: Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenic vs mood disorders. *Schizophr Res* 1998; 33: 113-118.
20. Cigarette smoking among adults- United States, 1991, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 230-233.
21. De Leon J., Dadvand M., Canuso C., White AO., Stanila JK., Simpson GM. : Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in state hospital. *Am J Psychiatry* 1995; 453-455.
22. Kaisa Riala, Helina Hakko, Matti Isohanni, Anneli Pouta, Pirkko Rasanen: Is initiation of smoking associated with the prodromal phase of schizophrenia? *Rev Psychiatr Neurosci* 2005;30(1):26-32
23. De Leon J., Tracy J., McCann E., McGrory A., Diaz FJ. Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in another US psychiatric hospital. *Schizophr Res* 2002; 56:55-65.
24. Goff DC., Henderson DC., Amico E.: Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1189-1194.
25. Eastwood R.: Weeding out (letter). *Lancet* 1993; 341:1316.
26. Kirshnadas R., Jauhar S., Tefler S., Shivashankar S., McCreadie R.:Nicotine dependence in patients with schizophrenia; *Br. J. Psychiatry* January 1, 2013 202:74-75
27. Ziedonis DM., Kosten TR., Glazer WM., Frances RJ.: Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45:204-206.
28. Zhang XY., Xiu MH., Chen DH., Yang FD., Wu GY., Lin L., Kosten TA., Kosten TR.: Nicotine dependence and serum BDNF levels in male patients with schizophrenia; *Psychopharmacology* 2010, 212:301-307
29. Cigarette smoking-attributable mortality and years of potential life lost- United States, 1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 645-649.

30. Tsuang MT., Woolson RF., Fleming JA.: Premature deaths in schizophrenia and affective disorders: an analysis of survival curves and variables affecting the shortened survival. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 979-983.
31. Levin ED., Rezani AH. Nicotinic interactions with anti-psychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochem Pharmacol.* 2007; 74: 1182-1191.
32. Fowler JS., Logan J., Wang GJ., Volkow ND. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology* 2003; 24: 75-82.
33. Brody AL., Olmstead RE., London ED., Farahi J., Meyer JH., Grossman P., Lee GS., Huang J., Hahn EL., Mandelkern MA. Smoking-induced ventral striatum dopamine release *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1211-1218.
34. Scott DJ., Domino EF., Hetzeg MM., Koeppe RA., Ni L., Guthrie S., Zubieta JK. Smoking modulation of mu-opioid and dopamine D2 receptor-mediated neurotransmission in humans. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32:450-457.
35. Fehr C., Yakushev I., Hohmann N., Buchholz HG., Landvogt C., Deckers H., Ebershardt A., Klager M., Smolka MN., Scheurich A., Dielentheis T., Schmidt LG., Rosch F., Bartenstein P., Grunder G., Schreckenberger M. Association of low striatal dopamine D2 receptor availability with nicotine dependence similar to that seen with other drugs of abuse. *Am J Psychiatry.* 2008; 165: 507-514.
36. Yang Yk., Yao WJ., Yeh TL., Lee IH., Chen PS., Lu RB., Chiu NT. Decreased dopamine transporter availability in male smokers- a dual isotope SPECT study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32:274-279.
37. Morens DM., Grandinetti A., Reed D., White LR., Ross GW.: Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or aetiologic clue? *Neurology* 1995; 45:1041-1045.
38. Tregallas JR., Shatti, Tanabe JL., Martin LF., Gibson L., Wylie K., Rojas DC. Grey matter volume differences and the effects of smoking on grey matter in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2007; 97: 242-249.
39. De Luca V., Wong AHC., Muller DJ., Wong GWH., Tyndale RF., Kennedy JL. Evidence of association between smoking and alfa7 nicotinic receptor subunit gene in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29:1522-1526.
40. Freedman R., Adler LE., Bickford P., Byerley W., Coon H., Cullum CM., Griffith J., Harris JG., Leonard S., Miller C., Myles-Worsey M., Nagamoto HT., Rose G., Waldo M. Schizophrenia and nicotinic receptors. *Harv. Rev. Psychiatry.* 1994;2:179-192.
41. Braff DL., Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1990;47:181-188.
42. Adler LE., Olincy A., Waldo M., Harris JG., Giffith J., Stevens K., Flach K., Nagamoto H., Bickford P., Leonard S., Freedman R. Schizophrenia sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr. Bull.* 1998;24:189-202.
43. Braff D., Freedman R. Neuropsychopharmacology. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff CN, editors. *The Fifth Generation of Progress.* Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 703-716.
44. Maier W., Schwab S.: Molecular genetics of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 1998; 11:19-25.
45. Clarke PBS.: Tobacco smoking, genes and dopamine. *Lancet* 1998; 353:84-85.
46. Dalack GW., Haly DJ., Meador-Woodruff JH.: Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1490-1501.
47. Glynn SM., Sussman S.: Why patients smoke (letter). *Hosp Community Psychiatry* 1990; 41: 1027-1028.
48. Lavin MR., Siris SG., Mason SE.: What is the clinical importance of cigarette smoking in schizophrenia? *Am J Addict* 1996; 5:189-208.
49. Yassa R., Lal S., Korpassy A., Ally J.: Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987; 22:67-72.
50. Nilsson A., Walker L., Rosengren A., Aderberth A., Wilhelssen L.: Cigarette smoking is associated with abnormal involuntary movements in the general male population- a study of men born in 1933. *Biol Psychiatry* 1997; 41:717-723.
51. Levin ED., Wilson W., Rose JE., McEvoy J.: Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance on schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15:429-436.
52. Zevin S., Benowitz NL. Drug interactions With Tobacco Smoking. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36: 425-438.
53. Ereshefsky L., Jann MW., Saklad SR., Davis CM., Richards AL., Burch NR.: Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985; 20:329-332.
54. Jann CM., Saklad SR., EreshefskyL., Richards AL., Harrington CA., Davis CM.: Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology (Berl)*1986; 90:468-470.
55. Van der WeideJ, Steijns LSW.,van Weelden MJM. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP 1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 169-172.
56. Wu TH., Chiu CC., Shen WW., Lin FW., Wang LH., Chen HY., LuML. Pharmacokinetics of olanzapine in Chinese male schizophrenic patients with various smoking behaviors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 12; 32 (8): 1889-1893.
57. Haselmo T., Eikeseth PH., Tanum L., Molden E., Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Pharmacol.* 2006; 62: 1049-1053.
58. Derenne JL., Baldessarini RJ. Clozapine toxicity associated with smoking cessation: case report. *Am J Ther.* 2005; 12: 469-471.

59. Desai HD., Seabolt J., Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*. 2001; 15: 469-494.
60. George TP., Sernyak MJ., Ziedonis DM., Woods SW.: Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:344-346.
61. McEvoy JP., Freudenreich O., Levin ED., Rose JE.: Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119: 124-126.
62. AhnAllen C., Liverant G., Gregor K, Kamholz B, Levitt J., Guliver S., Pizzagalli D., Koneru V., Kaplan G.: The relationship between reward-based learning and nicotine dependence in smokers with schizophrenia; *Psychiatry Research* 2012; 196: 9-14.
63. Diaz FJ., Velasquez DM., Susce MT., De Leon J. The association between schizophrenia and smoking: unexplained by either the illness or the prodromal period. *Schizophrenia Res* 2008; 104:214-219.
64. Perkins DO. Predictors of nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 12-16.
65. Burton SC. Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use. *Journal of Psychiatric Practice* 2005; 11: 369-378.
66. Fenton WS., Blyler CR., Helms RK. Determinants of medication adherence in schizophrenia: Empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 1997; 4: 637-651.
67. Kazadi NJB., Moosa MYH., Jeenah F.Y. Factors associated with relapse in schizophrenia. *SAJP* 2008; 14(2): 52-62.
68. Ustawa z dnia 8 kwietnia 2010r. o zmianie Ustawy o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych oraz Ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej Dz.U. z 2010r. nr21, poz. 105

Correspondence address

Hanna Karakuła
Katedra i Klinika Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Głuska 1
20-439 Lublin
karakula.hanna@gmail.com