

Музафарова А.И.,

студент

4 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Тимонина В.Н.,

студент

3 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Чотчаев Р.Х.,

студент

4 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Шипилов И.С.,

студент

4 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

КУРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Аннотация: расстройство, связанное с употреблением табака, представляет собой серьезную проблему для здоровья людей, больных шизофренией. Она связана с более высокими показателями курения табака и более низкими показателями воздержания. Кроме того, исследования показали, что курильщики с шизофренией извлекают больше никотина из

каждой сигареты и больше курят по сравнению с контрольными курильщиками без психических расстройств. Учитывая, что тяжелое курение связано с увеличением злоупотребления психоактивными веществами, большей тяжестью положительных симптомов и более частой госпитализацией в психиатрические учреждения, подчеркивается важность холинергической системы, связанной с расстройством, связанным с употреблением табака, в патофизиологии шизофрении.

Ключевые слова: Шизофрения, отказ от курения, варениклин, бупропион, никотиновая заместительная терапия, коэффициенты риска.

Abstract: *tobacco use disorder is a serious health problem for people with schizophrenia. It is associated with higher rates of tobacco smoking and lower rates of abstinence. In addition, studies have shown that smokers with schizophrenia extract more nicotine from each cigarette and smoke more than control smokers without psychiatric disorders. Given that heavy smoking is associated with increased substance abuse, greater severity of positive symptoms and more frequent hospitalization in psychiatric institutions, the importance of the cholinergic system associated with tobacco use disorder in the pathophysiology of schizophrenia is emphasized.*

Key words: *Schizophrenia, Smoking Cessation, Varenicline, Bupropion, Nicotine Replacement Therapy, Risk Ratios.*

Мета-анализ показал, что взвешенные OR для сравнения распространенности курения среди пациентов с шизофренией и населения в целом составили 5,3, что позволяет предположить, что шансы на то, что пациенты с шизофренией будут курильщиками в настоящее время, в 5,3 раза выше, чем шансы для населения в целом. Курильщики с шизофренией также с большей вероятностью будут иметь более ранний возраст начала шизофрении, большее количество госпитализаций, более высокую степень тяжести шизофрении, выраженную в более высоком общем балле PANSS, для

лечения более высокими дозами антипсихотиков и более низкая успеваемость в школе по сравнению с некурящими пациентами с шизофренией. В подростковом возрасте, даже до появления продромальных симптомов, субъекты, у которых разовьется шизофрения, имеют более высокий риск начать курить, чем нормальный контроль.

Причины высокой распространенности курения и тяжелой зависимости от курения у больных шизофренией до сих пор неясны. Курение сигарет приводит к усилению поведения за счет стимулирующих эффектов. Курение стимулирует дофаминергическую активность мозга, по крайней мере, двумя различными механизмами. Во-первых, никотин стимулирует центральные никотиновые холинергические рецепторы, что приводит к высвобождению дофамина и серотонина. Во-вторых, сигаретный дым снижает активность МАО, тем самым еще больше увеличивая концентрацию дофамина в мозге, что, в свою очередь, может способствовать его антидепрессивному эффекту. Следовательно, курение увеличивает концентрацию дофамина, вызывая его высвобождение и подавляя его распад. Недавние нейровизуализационные исследования внесли дополнительный вклад в доказательства комплексного влияния курения сигарет на дофаминергическую функцию мозга. Исследование ПЭТ продемонстрировало высвобождение дофамина в вентральном полосатом теле в ответ на курение сигарет и активацию нейротрансмиссии дофамина D2 в вентральных базальных ганглиях. Другое исследование выявило низкую доступность дорсальных полосатых рецепторов D (2) / D (3) у курильщиков с никотиновой зависимостью, что не было подтверждено в другом исследовании. Тем не менее, у тех же курящих субъектов снизилась доступность переносчика дофамина (DAT) в полосатом теле по сравнению с некурящими. Эти данные свидетельствуют о компенсаторном понижении регуляции дофаминергической системы в ответ на повышение дофамина, вызванное курением. Следовательно, гены, влияющие на дофаминергическую и холинергическую системы, являются

кандидатами для исследования никотиновой зависимости, причем катехол-О-метилтрансфераза (COMT) Val158Met является наиболее часто исследуемым полиморфизмом.

А именно, вариации полиморфизма COMT Val158Met приводят к трех-четырекратному увеличению разницы в активности фермента COMT. В большой выборке из общей популяции (10 059 участников) не было обнаружено ассоциаций между общими однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) генов COMT, дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) и моноаминоксидазы-А (MAO-A). В другом исследовании, в выборке сообщества японских субъектов, участники мужского пола с генотипом Val / Val имели значительно более высокий риск тяжелого курения по сравнению с участниками с другими генотипами полиморфизма COMT Val158Met, в то время как у женщин не было обнаружено никакой связи. В том же исследовании не сообщалось о связи между курением и полиморфизмом тандемных повторов вариабельного числа MAOA, полиморфизмом MAOA 1460 T / C. Кроме того, не было обнаружено значительной связи между полиморфизмом 13 G / A интрона MAOB и статусом курения у здоровых лиц женского пола и мужчин. У пациентов, которые пытались бросить курить, вероятность отказа от активной никотиновой заместительной терапии была выше в группе с генотипом COMT Met / Met по сравнению с группой Met / Val + Val / Val. Мета-анализ не обнаружил связи полиморфизма Taq1A рецептора дофамина типа 2 (DRD2) с употреблением табака и курением сигарет.

Было высказано предположение, что курение - это попытка самолечения у больных шизофренией с точки зрения уменьшения экстрапирамидных симптомов, связанных с лечением антипсихотиками, и облегчения когнитивного дефицита, связанного с шизофренией. Курение сигарет стимулирует метаболизм многих лекарств, в том числе антипсихотических средств, из-за увеличения ферментов CYP 1A2 и CYP 3A4. Курение сигарет также значительно увеличивает активность CYP2E1, а CYP 1A2 и CYP 2E1

участвуют в активации некоторых проканцерогенов. Поскольку большинство больных шизофренией курят сигареты, никотиновые взаимодействия с фармакокинетикой антипсихотических препаратов являются обычным явлением. Концентрация оланзапина и клозапина снижена у курильщиков по сравнению с некурящими. Предполагается, что ежедневное потребление 5 сигарет в день достаточно для индукции метаболизма оланзапина, а 7-12 сигарет в день достаточно для максимальной индукции метаболизма клозапина и оланзапина. Это особенно важно для препаратов с узким терапевтическим окном, таких как клозапин. Сообщалось об интоксикации клозапином у пациентов, которые стабилизировались на клозапине, которые резко бросили курить. Есть также доказательства того, что курение связано с повышенным клиренсом тиотиксена, флуфеназина и галоперидола. С другой стороны, фармакокинетика кветиапина не изменяется при курении сигарет.

Следовательно, уязвимость к шизофрении может быть связана с уязвимостью к началу курения. Ключевой вопрос заключается в том, делает ли нейробиология шизофрении пациента более уязвимым для никотиновой зависимости и / или никотин улучшает когнитивный или сенсорный дефицит. Дальнейший вопрос заключается в том, существуют ли биологические различия между курящими и не курящими больными шизофренией. Курение сигарет, по-видимому, вызывает как клинические, так и биологические эффекты у больных шизофренией. У курящих пациентов с шизофренией было больше серого вещества в верхней височной извилине и боковой префронтальной коре по сравнению с некурящими пациентами. Авторы предположили, что курение либо предотвращает потерю серого вещества, либо увеличивает объем серого вещества, либо, в свою очередь, пациенты с большим объемом серого вещества более склонны к курению. Более того, курение сигарет было связано с улучшением результатов при выполнении азартных игр в Айове у женщин, но не у пациентов с шизофренией мужского пола. Пациенты с шизофренией, получавшие оланзапин и рисперидон, имели

значительно более высокий процент присутствия рецепторов D2 в полосатом теле (в среднем 74,3%) по сравнению с некурящими пациентами (в среднем 49,8), что свидетельствует о низкой доступности рецепторов D2. может усилить курение. Сообщалось, что у курильщиков шизофрении снижена плотность везикулярного транспортера моноаминов 2 (VMAT2) тромбоцитов по сравнению с некурящими шизофрениками. Хотя у больных шизофренией в целом наблюдается повышенная плотность VMAT2 тромбоцитов, предполагается, что курение вызывает подавление VMAT2, что компенсирует увеличение концентрации дофамина, вызванное курением.

Есть также некоторые доказательства, подтверждающие гипотезу о том, что между курящими пациентами с шизофренией и теми, кто не курит, может существовать значительная генетическая разница. Например, у курящих пациентов с шизофренией была повышенная доля аллеля из 113 п.н. маркера D15S1360 в гене CHR7A7, который кодирует α -7-никотиновый рецептор. Считается, что этот рецептор опосредует никотиновые эффекты на когнитивные процессы, включая внимание и память.

Нельзя игнорировать социальный и культурный вклад в инициирование курения и стойкость к курению.

Большое количество всемирных исследований, описывающих курение при шизофрении, неизменно предполагает, что пациенты с шизофренией из всех стран имеют общий биологический фактор, который делает их более склонными к курению. Есть также доказательства того, что курение сигарет может уменьшить дефицит дофамина в префронтальной коре головного мозга. Все эти данные позволяют предположить, что врачи должны рассматривать курение как важный фактор в избавлении от этих препаратов. А именно, курящим пациентам с шизофренией могут потребоваться более высокие дозы нейролептиков, чем некурящим. И наоборот, после отказа от курения курильщикам может потребоваться снижение дозировки нейролептиков.

Исследования включали рандомизированные контролируемые испытания, изучающие эффективность и безопасность вмешательств по отказу от курения (варениклин, бупропион и НЗТ). Типы критериев включения для участников: 1) курильщики (10 или более сигарет в день (CPD)), 2) возраст от 18 до 70 лет, 3) с шизофренией или шизоаффективным расстройством и 4) отсутствие других расстройств оси I. В некоторых исследованиях поощрялись такие результаты лечения, как отказ от курения. Таким образом, в этот обзор включены только исследования с оценкой исходов, состоящей из 7-дневной точки распространенности или непрерывного воздержания (в конечной точке лечения или на протяжении всего периода лечения) в исследованиях с пациентами с шизофренией, которым началось воздержание (прекращение курения на 10-12 недель) с установленная целевая дата отказа от курения (TQD), а не методы предотвращения рецидивов.

Этот систематический обзор проводился в соответствии с рекомендациями «Предпочтительные элементы отчетности для систематического обзора и метаанализа» (PRISM-A). Стратегия поиска включала ключевые слова: «шизофрения», «отказ от курения», «варениклин», «бупропион» и «никотиновая заместительная терапия». Ключевые слова также искали в комбинации (т.е. «шизофрения» И «отказ от курения» И («варениклин» ИЛИ «бупропион» ИЛИ «никотиновая заместительная терапия»)). Мы провели поиск в Google Scholar, PubMed, Ovid MEDLINE и Ovid PsycInfo с момента создания базы данных до 30 октября 2019 года, опубликованных на английском языке. При извлечении данных двумя авторами (КК и TG) сначала оценивались заголовки и аннотации, идентифицированные поиском, а затем просматривался полный текст оставшихся статей для включения и вводился в базы данных Excel и SPSS. Риск систематической ошибки в отдельных исследованиях не оценивался и является ограничением данного обзора. Мы исключили обзоры, серии случаев

/ отчеты, комментарии, мнения, неопубликованные исследования, плакаты конференций и тезисы только.

Непрерывное воздержание определялось как непрерывное воздержание в течение двух или более недель после того, как была назначена дата отказа от курения, или в течение последних 4 недель испытания. Для некоторых исследований RR невозможно было рассчитать, потому что одна из четырех подгрупп имела нулевую частоту. Эта проблема была решена путем получения объединенных RR путем суммирования частот каждой подгруппы для каждого исследования. Исследования, посвященные изучению эффективности только НЗТ, были ограниченными и открытыми, поэтому не позволяли провести сравнительный анализ этого вмешательства путем расчета ОР. Два исследования, в которых использовалось комбинированное лечение (бупропион и НЗТ), были включены в объединенные ОР бупропиона. Если возможно, сообщалось о рисках отказа от курения при самом длительном наблюдении, а также о показателях никотиновой зависимости.

Всего в общей стратегии поиска было найдено 413 исследований, и 385 исследований были исключены (193 были дублированными, а содержание 192 исследований не подходило). 28 полнотекстовых статей были оценены на соответствие критериям отбора, и 12 исследований были включены.

Варениклин

В текущем систематическом обзоре мы нашли два исследования (общая выборка из 135 курильщиков с шизофренией), в которых изучалась эффективность 12-недельного лечения варениклином (с титрованием до 1 мг BID). Объединенный RR обоих показал, что варениклин улучшил абстиненцию в конечной точке по сравнению с группой плацебо (RR = 5,07, 95% ДИ = 1 1,24–20,85; $p = 0,024$). В 2012 году также были представлены данные о 12-недельной фазе последующего наблюдения после лечения, которые показали, что пациенты, принимавшие варениклин, примерно в шесть

раз более склонны к воздержанию по сравнению с группой плацебо; однако эта разница не была значимой ($OR = 5,12$, 95% ДИ = 0,68–38,690; $p = 0,114$).

В попытке определить безопасность варениклина мы также исследовали шкалы психиатрических оценок (то есть краткую психиатрическую шкалу, шкалы положительных и отрицательных симптомов) и частоту побочных эффектов. Оба исследования не показали значительных различий между группами варениклина и плацебо в положительных симптомах шизофрении на протяжении всех испытаний. Кроме того, Williams и др. не обнаружили обострения негативных симптомов между группами и не сообщили о различиях между лечением и фазой последующего наблюдения, в то время как Weiner и др. не обнаружили существенных различий в симптомах депрессии. Кроме того, оба комбинированных исследования были схожи по сообщению о наиболее распространенных побочных эффектах бессонницы, запора, головной боли и тошноты, причем последние два оказались более значимыми в группе варениклина по сравнению с плацебо. Williams и др. В 2012 году сообщалось о 13 серьезных нежелательных явлениях (СНЯ), при этом у двух пациентов в группе варениклина было 3 СНЯ, которые считались связанными с исследуемым препаратом, хотя у обоих пациентов в анамнезе были попытки суицида и госпитализация.

В другом исследовании изучали 13 недель открытого лечения варениклином (с титрованием до 1 мг два раза в сутки в течение 11 недель). Из всей выборки ($n = 53$) 60,4% участников достигли 14-дневного точечного воздержания от употребления алкоголя на 12-й неделе, при этом не сообщалось о СНЯ. Авторы также обнаружили, что пациенты с более низкими исходными показателями аффективного выравнивания с большей вероятностью прекратят курить при приеме варениклина ($p = 0,044$).

Бупропион с замедленным высвобождением

Наш поиск литературы выявил четыре исследования, в которых изучалась эффективность бупропиона (150 мг два раза в день) для

прекращения курения у курильщиков с шизофренией в 10–12-недельных испытаниях с общим размером выборки 144 участника. Был вычислен объединенный RR вышеупомянутых исследований, и было обнаружено, что участники в группе бупропиона почти в пять раз чаще отказывались от курения, чем в группе плацебо (RR = 4,25, 95% ДИ = 1,50–12,01, p = 0,006). При комбинированном последующем наблюдении за продолжающимся воздержанием бупропион также оказался более эффективным, чем плацебо, но эта разница не была значимой (OR = 2,47, 95% ДИ = 0,68–9,04, p = 0,171).

Все четыре исследования показали, что по сравнению с плацебо бупропион не ухудшал положительные, отрицательные симптомы или симптомы депрессии на протяжении всех испытаний. Примечательно, что все основные побочные эффекты, отмеченные в группе бупропиона по сравнению с плацебо, были незначительными, за исключением сухости во рту. Weiner и др. 2012 сообщили, что пять участников выбыли из группы бупропиона из-за побочных эффектов, включая усиление тревожности, психоза и развитие сыпи, и любые зарегистрированные СНЯ были сочтены не связанными с исследуемым лекарством. В совокупности, лечение бупропионом привело к значительно более высокому уровню воздержания от курения у курильщиков с шизофренией по сравнению с исследованиями плацебо как в конечной точке лечения, так и в последующем.

Никотиновая заместительная терапия (НЗТ)

На сегодняшний день все еще имеется ограниченная информация об исходах только терапии никотиновыми пластырями у курильщиков с шизофренией с использованием дизайна двойного слепого исследования. Стоит отметить два рассмотренных исследования, которые являются открытыми испытаниями НЗТ, поскольку сравнивают эффективность НЗТ с другими обсуждаемыми фармакотерапевтическими методами. В одном исследовании изучалась эффективность НЗТ по сравнению с плацебо у курильщиков с шизофренией в течение 9-месячного периода. Затем

участники, которые полностью бросили курить в течение первых трех месяцев, были рандомизированы в одинарную слепую фазу приема никотиновых пластырей или плацебо. В никотиновые пластыри добавляли никотин в зависимости от индивидуального уровня котинина в слюне, чтобы минимизировать тягу к еде. Авторы обнаружили, что пациенты с НЗТ с большей вероятностью продолжали воздерживаться от наркотиков по сравнению с группой плацебо (ОР = 11,7, ДИ = t0,76–179,73, p = 0,078), что подтверждается уровнями СО каждые две недели.

Другая группа также исследовала влияние НЗТ в открытом исследовании, однако, с новым подходом к контролю и разделению групп на атипичные и типичные нейролептики. Хотя в конце этого 12-недельного испытания показатели отказа от курения среди курильщиков с шизофренией были скромными, было обнаружено, что пациенты, принимавшие атипичные антипсихотические препараты, несколько чаще воздерживались от курения, чем в типичной группе (ОР = 2,40, ДИ = 0,93–6,17, p = 0,069). При 6-месячном наблюдении атипичная группа не имела значительно большей вероятности непрерывного воздержания по сравнению с типичной группой (ОР = 1,87, ДИ = 0,73–4,82, p = 0,194). Объединенный RR для этих исследований не мог быть рассчитан из-за того, что они были открытыми исследованиями. Однако в обоих исследованиях не сообщалось ни о каких существенных различиях между НЗТ и плацебо в отношении каких-либо психиатрических симптомов шизофрении, а также серьезных побочных эффектов.

Комбинированный бупропион и НЗТ

В последнюю группу вошли исследования, в которых сравнивали эффекты комбинированного лечения бупропионом и НЗТ у курильщиков с шизофренией. Brody и др. (2017) обнаружили, что наилучшие результаты прекращения курения и показатели воздержания были у участников комбинированного расширенного лечения (COMB EXT) (бупропион, никотиновый пластырь и леденцы) и терапии через посещения на дому (HV)

по сравнению с лечением как обычно (обычное лечение) + терапия через посещения на дому. Сходные результаты были получены для той же группы без HV, но терапия HV увеличивала вероятность воздержания участников от наркотиков. Показатели семидневного воздержания между двумя группами составляли 45% для COMB EXT + HV, 20% для COMB EXT без HV и 8% для обычного лечения (TAU, только обычные лекарства) + HV, причем показатели значительно различались между COMB. -EXT + HV по сравнению с группой TAU ($\chi^2(1) = 4,8, P = 0,03$).

Аналогичным образом George и др. (2008) и Evins и др. (2007) исследовали результаты воздержания от курения в двух группах: бупропион в сочетании с НЗТ (трансдермальный никотиновый пластырь или никотиновая жевательная резинка соответственно) по сравнению с плацебо + НЗТ. Оба исследования выявили более высокие показатели воздержания в комбинированных группах. Объединенный OR этих двух последних исследований был рассчитан, поскольку в них были сопоставимые группы, и было обнаружено, что участники в группе бупропиона + НЗТ в три раза чаще воздерживались от курения, чем в группе плацебо + НЗТ (OR = 2,42, 95% ДИ = 1,16–5,05, $p = 0,019$). При комбинированном наблюдении за продолжающимся воздержанием было обнаружено, что бупропион + НЗТ более эффективен, чем плацебо + НЗТ (OR = 3,40, 95% ДИ = 0,78–14,80, $p = 0,103$).

George и др. (2008) сообщили о трех серьезных нежелательных явлениях (два в группе плацебо и одно в группе бупропиона), однако все они не были связаны с лечением. Два других исследования не сообщили о серьезных побочных эффектах. В целом эти исследования демонстрируют переносимость комбинированного лечения.

Результаты этого систематического обзора литературы свидетельствуют о том, что варениклин и бупропион SR являются эффективными фармакотерапевтическими препаратами для непрерывного воздержания от

курения у курильщиков с шизофренией, о чем свидетельствуют значительные ОР для отказа от курения по сравнению с плацебо. Кроме того, в отличие от показаний, которые привели к предупреждению о «черном ящике» в 2009 г., варениклин не был связан с усилением психических симптомов, суицидальными идеями или депрессией. Точно так же было обнаружено, что бупропион хорошо переносится и безопасен для использования у пациентов с шизофренией без усиления психических или депрессивных симптомов. Тем не менее, отдельные участники испытали некоторые побочные эффекты (например, тошноту, головную боль, бессонницу), поэтому требуется клиническая бдительность. Исследование, проведенное Джорджем и его коллегами, показало, что атипичные агенты могут превосходить типичные агенты в сочетании с НЗТ для прекращения курения при шизофрении. В соответствии с этим, в будущих исследованиях можно будет рассмотреть вопрос о том, являются ли эффекты варениклина и бупропиона одинаковыми и безопасными для этих двух групп агентов, как в краткосрочных, так и в долгосрочных испытаниях по прекращению курения, что также может объяснить, почему были обнаружены некоторые испытания, которые могли привести к улучшению негативных психиатрических исходов. С этими лекарствами следует проявлять осторожность, потому что, хотя отказ от курения не влияет на метаболизм варениклина или бупропиона, отказ от курения может привести к деиндукции фермента печени CYP1A2, что приведет к повышению уровня некоторых психотропных веществ в плазме крови.

Последующие оценки эффективности и безопасности варениклина и бупропиона кажутся многообещающими. Таким образом, положительные эффекты варениклина и бупропиона не только ограничиваются отказом от курения, но также влияют на долгосрочные результаты для здоровья. Хотя ни в одном из рассмотренных выше исследований не упоминалось о каких-либо долгосрочных последствиях для здоровья, важно прокомментировать

последующие преимущества отказа от курения. Эти преимущества для здоровья включают снижение показателей других сопутствующих заболеваний, включая рак, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, которые в противном случае в конечном итоге привели к более высокому уровню смертности, связанной с употреблением табака. Примечательно, что одно исследование показало, что фармакотерапия для прекращения курения увеличивает продолжительность жизни и снижает количество курильщиков, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда. Таким образом, клинические результаты кажутся обнадеживающими, и следует дополнительно изучить фармакотерапевтические средства, такие как варениклин и бупропион, у курильщиков с шизофренией для успешного предотвращения связанных с табаком заболеваний и смертности.

Этот обзор поддерживает идею о том, что поддерживающая фармакотерапия варениклином и бупропионом с замедленным высвобождением хорошо переносится и не ухудшает психиатрические исходы в течение периодов лечения, а также на этапах наблюдения. Существуют различные механизмы антитабачного действия НЗТ, бупропиона и варениклина, которые лежат в основе их успеха в качестве средств помощи при отказе от курения. Каждый из этих фармакотерапевтических средств следует рассматривать для длительного лечения табачной зависимости у людей с шизофренией и другими серьезными психическими заболеваниями, что согласуется с предыдущими исследованиями шизофрении и биполярного расстройства. В конечном счете, обсуждение того, какими должны быть следующие испытания, чтобы четко определить лучший способ лечения курения при шизофрении, было бы информативным.

В целом доказательства эффективности одобренных фармакотерапевтических препаратов у курильщиков с шизофренией многообещающие. Представление курильщиков, больных шизофренией, как

имеющих сопутствующее заболевание с многофакторными детерминантами, поддающимися комбинации фармакотерапии в сочетании с поведенческой терапией, может снизить распространенность курения, а также различные проблемы со здоровьем и когнитивные проблемы, присутствующие у этих пациентов.

Использованные источники:

1. Mackowick KM, et al., Treatment of tobacco dependence in people with mental health and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 2012. 14(5): p. 478–85. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Lasser K, et al., Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*, 2000. 284(20): p. 2606–10. [PubMed] [Google Scholar]
3. Williams JM, et al., Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. *Schizophr Res*, 2005. 79(2–3): p. 323–35. [PubMed] [Google Scholar]
4. Ziedonis DM, et al., Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*, 1994. 45(3): p. 204–6. [PubMed] [Google Scholar]
5. de Leon J, Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 1996. 22(3): p. 405–9. [PubMed] [Google Scholar]
6. George TP, *Cecil Textbook of Medicine: Nicotine and Tobacco (Chapter 32)*. 2015, Philadelphia, PA.: Goldman L, Schafer AI. [Google Scholar]
7. Tsoi DT, Porwal M, and Webster AC, Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(2): p. CD007253. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Stead LF, et al., Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): p. CD000146. [PubMed] [Google Scholar]
9. Corelli RL and Hudmon KS, Medications for smoking cessation. *West J Med*, 2002. 176(2): p. 131–5. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Slemmer JE, Martin BR, and Damaj MI, Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000. 295(1): p. 321–7. [PubMed] [Google Scholar]

11. Wilkes S, The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008. 3(1): p. 45–53. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Yousefi MK, Folsom TD, and Fatemi SH, A Review of Varenicline’s Efficacy and Tolerability in Smoking Cessation Studies in Subjects with Schizophrenia. *J Addict Res Ther*, 2011. S4(1). [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Coe JW, et al., Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*, 2005. 48(10): p. 3474–7. [PubMed] [Google Scholar]
14. Whitman GJ, et al., Breast cancer staging. *Semin Roentgenol*, 2006. 41(2): p. 91–104. [PubMed] [Google Scholar]
15. Wing VC, et al., A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 2012. 1248: p. 89–106. [PubMed] [Google Scholar]
16. Anthenelli RM, et al., Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2016. 387(10037): p. 2507–20. [PubMed] [Google Scholar]
17. Gonzales D, et al., Immediate versus delayed quitting and rates of relapse among smokers treated successfully with varenicline, bupropion SR or placebo. *Addiction*, 2010. 105(11): p. 2002–13. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Cahill K, et al., Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 5: p. CD009329. [PubMed] [Google Scholar]
19. Fatemi SH, et al., A double-blind placebo-controlled cross over trial of bupropion in smoking reduction in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2005. 76(2–3): p. 353–6. [PubMed] [Google Scholar]

20. Moher D, et al., Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 2009. 339: p. b2535. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]