

Postępowanie w uzależnieniu od nikotyny u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi – zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Część I

Management of nicotine dependence in patients with psychiatric disorders – recommendations of the Polish Psychiatric Association. Part I

Marcin Wojnar^{1,2}, Piotr Wierzbński³, Jerzy Samochowiec⁴,
Joanna Rymaszewska⁵, Krzysztof J. Filipiak⁶, Adam Wichniak⁷,
Robert Mróz⁸, Artur Mamcarz⁹, Dominika Dudek¹⁰

¹ Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Department of Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

³ Praktyka Psychiatryczna, Łódź

⁴ Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁵ Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁶ Instytut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

⁷ III Klinika Psychiatryczna i Ośrodek Medycyny Snu,
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁸ II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁹ III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹⁰ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski,
Katedra Psychiatrii i Klinika Psychiatrii Dorosłych

Summary

Smoking and nicotine dependence are still one of the main reasons for a number of serious and life-shortening somatic diseases. At the same time, they are more prevalent in mentally ill individuals than in the general population. This work, which constitutes the first part of recommendations of the Polish Psychiatric Association, presents the scale of the phenomenon in the general population and among people with psychiatric disorders, diagnostic criteria of nicotine dependence and nicotine withdrawal. It discusses the impact of smoking and exposure to cigarette smoke on the development and course of psychiatric disorders as well as on the treatment of psychiatric disorders, including interactions between nicotine and psychotropic

medications. Many psychiatric patients can reduce smoking or achieve complete abstinence if they are offered adequate motivation and therapeutic support. Contrary to popular belief, smoking cessation and nicotine dependence treatment do not negatively affect the symptoms of psychiatric disorders; patients' mental conditions can improve following smoking cessation therapy. The best results in terms of maintaining abstinence are achieved with a treatment approach that combines pharmacotherapy with psychotherapeutic intervention integrated into routine psychiatric care.

Słowa kluczowe: uzależnienie od nikotyny, rozpowszechnienie, konsekwencje zdrowotne, leczenie farmakologiczne

Key words: nicotine dependence, prevalence, health consequences, pharmacological treatment

Wprowadzenie

Osoby chore psychicznie palą papierosy częściej niż osoby bez zaburzeń psychicznych. Pomimo znaczącego postępu w ostatnich dekadach w dziedzinie skutecznych metod terapeutycznych w uzależnieniu od nikotyny osoby z zaburzeniami psychicznymi rzadko kiedy otrzymują właściwą ofertę terapeutyczną, a nawet jeśli podejmują leczenie, to znacznie rzadziej rzucają palenie i utrzymują abstynencję niż osoby bez zaburzeń psychicznych. Oferta terapii uzależnienia od nikotyny powinna być istotną składową kompleksowej opieki psychiatrycznej. Jednakże personel medyczny, w tym lekarze psychiatry, najczęściej nie zajmują się paleniem tytoniu przez pozostających pod ich opieką pacjentów, przypuszczalnie ulegając przekonaniu, że ich pacjenci nie zdołają skutecznie rzucić palenia, a krótkotrwała abstynencja od tytoniu wpłynie niekorzystnie na ich stan psychiczny.

Epidemiologia palenia tytoniu

Raport Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2018 roku wskazuje, że palenie tytoniu, w tym również palenie bierne, jest jednym z głównych problemów zdrowia publicznego na świecie i odpowiada za mniej więcej 8 milionów zgonów rocznie [1]. Jest ono najważniejszą przyczyną zgonów mężczyzn w Polsce (ponad 26%) oraz drugą co do częstości przyczyną zgonów polskich kobiet (blisko 14%) [2]. Według badań Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego–PZH z 2020 roku do regularnego palenia przyznawało się 23,1% polskich mężczyzn i 14,9% kobiet, stosowanie zaś wyrobów elektronicznych zawierających nikotynę deklarowało odpowiednio 10,8% mężczyzn i 7,1% kobiet [3, 4]. Według opublikowanego w listopadzie 2020 roku dokumentu pt. *Konsumpcja nikotyny – raport z badań ilościowych dla biura do spraw substancji chemicznych w październiku 2020 roku* aktywnym konsumentem nikotyny był prawie co czwarty dorosły Polak (23,7%). Konsumpcja nikotyny powoli, ale konsekwentnie się obniża – w stosunku do 2018 roku odsetek „palaczy” jest mniejszy o blisko 6 punktów procentowych. Palenie zadeklarowało 32,6% mężczyzn i 15,8% kobiet. Ogromna większość zgłasza palenie papierosów tradycyjnych (21,5%), drugą pod względem liczebności grupę konsumentów nikotyny stanowią osoby używające

tytoniu do samodzielnego skręcania – obecnie jest to 3,1%. Użytkownicy e-papierosów z liquidem to 1,4% dorosłych Polaków, a systemy do podgrzewania tytoniu stosuje 1,5% dorosłych mieszkańców Polski (trzykrotny wzrost w stosunku do roku 2019). Palenie cygar/cygaretek lub fajki ma wśród ogółu dorosłych Polaków charakter incydentalny – aktualnie o ich regularnym używaniu mówi mniej niż 1% badanych [5]. Według informacji WHO osoby z poważnymi chorobami psychicznymi palą tytoń częściej niż osoby z populacji ogólnej (61% vs. 33%), wypalają więcej papierosów na dobę i rzadziej zaprzestają palenia; wiadomo również, że podobnie jak w populacji ogólnej palenie tytoniu jest jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów osób z chorobami psychicznymi [1].

Wpływ palenia tytoniu na zdrowie somatyczne

Palenie papierosów jest przyczyną ponad 480 tys. zgonów każdego roku w Stanach Zjednoczonych, powodując więcej zgonów każdego roku niż ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), narkotyki, alkohol, wypadki drogowe i postrzały łącznie [6]. Przez palenie przedwcześnie zmarło ponad 10 razy więcej obywateli USA niż we wszystkich wojnach toczonych przez Stany Zjednoczone. Palenie odpowiada za około 90% wszystkich zgonów z powodu raka płuca. Każdego roku więcej kobiet umiera na raka płuc niż na raka piersi [7]. Przyczyną około 80% wszystkich zgonów z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) jest palenie tytoniu [6]. Palenie papierosów zwiększa ryzyko śmierci z wszystkich przyczyn u mężczyzn i kobiet. Ryzyko zgonu z powodu palenia papierosów wzrosło w ciągu ostatnich 50 lat w USA. Nie dysponujemy tak szczegółowymi danymi z Polski.

U palaczy znacznie częściej dochodzi do rozwoju chorób serca, udaru mózgu i raka płuca [6]. Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i udaru wzrasta u palaczy od 2 do 4 razy, podczas gdy ryzyko wystąpienia raka płuca u palaczy wzrasta aż 25-krotnie. Palenie to pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, zwiększona absencja w pracy oraz zwiększone wykorzystanie i koszty opieki zdrowotnej. Palacze są bardziej narażeni na choroby serca i naczyń krwionośnych (choroby sercowo-naczyniowe). Palenie może powodować raka prawie w każdym miejscu ciała; najczęściej wzrost ryzyka wystąpienia raka obejmuje: pęcherz moczowy, krew (ostra białaczka szpikowa), szyjkę macicy, okrężnicę i odbytnicę, przełyk, nerkę i moczowód, krtań, wątrobę, gardło, trzustkę i żołądek.

Palenie może powodować choroby płuc, uszkadzając drogi oddechowe i pęcherzyki płucne. Choroby płuc spowodowane paleniem tytoniu obejmują POChP, w tym rozedmę i przewlekłe zapalenie oskrzeli. Palenie papierosów powoduje większość przypadków raka płuca. U chorych na astmę oskrzelową dym tytoniowy może wywołać napad duszności lub pogarszać przebieg choroby. Palacze są 12 do 13 razy bardziej narażeni na śmierć z powodu POChP niż osoby niepalące [6, 7].

Głównym celem dymu papierosowego jest nabłonek dróg oddechowych, który stanowi barierę dla wdychanych toksycznych chemikaliów. Palenie tytoniu zaburza skuteczność oczyszczania śluzowo-rzęskowego, o czym świadczy wydłużony czas przejścia testu sacharyny. Rozwój POChP jest promowany przez utrzymujące się

zapalenie dróg oddechowych i mięszu płucnego w odpowiedzi na kilka bodźców (np. dym papierosowy, infekcje bakteryjne i wirusowe, zanieczyszczenie powietrza).

Wpływ palenia na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego

Starzenie się i palenie tytoniu są głównymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD). Palenie tytoniu i siły hemodynamiczne są kluczowymi bodźcami dla rozwoju dysfunkcji śródbłonna naczyń. Dobrze udokumentowany jest wpływ ekspozycji na dym tytoniowy na naczynia krwionośne w kontekście ich potencjalnego działania prozapalnego i miażdżycowego.

Poussin i wsp. [8] porównali wpływ aerozolu systemu podgrzewania tytoniu 2.2 (THS; elektrycznie podgrzewany produkt tytoniowy) i referencyjnego dymu papierosowego konwencjonalnego papierosa (3R4F CS) na procesy, które przyczyniają się do patomechanizmów naczyniowych prowadzących do rozwoju CVD. Badania potwierdziły wpływ 3R4F na przyspieszanie starzenia się młodych ludzkich komórek mięśni gładkich aorty (HAoSMC) i nasilenie efektu starzenia się starych HAoSMC *in vitro*, co potwierdza ryzyko rozwoju CVD na skutek narażenia na dym papierosowy. W porównaniu z 3R4F CS, THS miało dużo niższy wpływ na naczynia, co sugeruje mniejsze ryzyko patomechanizmów naczyniowych związanych z SMC prowadzących do CVD [8].

Inne badania wskazują na możliwość rozwoju choroby sercowo-naczyniowej spowodowanej długotrwałą waporyzacją e-papierosami w stopniu podobnym do tej wywołanej narażeniem na dym tytoniowy, a nasilenie tej toksyczności ma wzrastać wraz z czasem ekspozycji i zawartością nikotyny waporyzowanej [9].

Jeszcze inne badania sugerują, że nikotyna może zmieniać reaktywność naczyń krwionośnych poprzez mechanizmy zależne od śródbłonna i/lub niezależne od śródbłonna, prowadząc do objawów klinicznych zarówno u palaczy papierosów, jak i użytkowników e-papierosów. Ponadto nikotyna ma indukować przebudowę naczyń poprzez swój wpływ na proliferację, migrację i wytwarzanie macierzy zarówno komórek śródbłonna naczyniowego, jak i komórek mięśni gładkich naczyń [10].

Potencjalne korzyści zdrowotne wynikające z zaprzestania palenia

Rzucenie palenia jest jednym z najważniejszych działań, jakie osoby palące mogą podjąć, aby zmniejszyć ryzyko chorób układu krążenia. Rzucenie palenia zmniejsza ryzyko chorób i śmierci z powodu chorób układu krążenia, redukuje markery stanu zapalnego i nadkrzepliwości, prowadzi do szybkiej poprawy stężenia cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C), ogranicza rozwój subklinicznej miażdżycy i spowalnia jej postęp w czasie. Zaprzestanie narażenia na dym tytoniowy zmniejsza ryzyko zespołów wieńcowych (zarówno ostrych, jak i przewlekłych, zwanych dawniej chorobą wieńcową), przy czym ryzyko gwałtownie spada w 1.–2. roku po zaprzestaniu palenia, a następnie zmniejsza się wolniej w dłuższej perspektywie, zmniejsza ryzyko chorób i śmierci z powodu udaru mózgu, zbliżając się do ryzyka dotyczącego osób nigdy niepalących. Zrezygnowanie z nikotyny zmniejsza też ryzyko wystąpienia

tętniaka aorty brzusznej (efekt ten wzrasta wraz z upływem czasu), może zmniejszyć ryzyko migotania przedsionków, nagłej śmierci sercowej, niewydolności serca, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i choroby tętnic obwodowych [6].

Rzucenie palenia ogranicza ryzyko rozwoju i spowalnia postęp POChP przez zmniejszenie z czasem utraty czynności płuc. Niweluje objawy ze strony układu oddechowego (np. kaszel, wydzielanie płwociny, świszczący oddech), ogranicza częstość i nasilenie infekcji dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), prowadzi do poprawy czynności płuc, złagodzenia objawów i poprawy skuteczności leczenia chorych na astmę oskrzelową [6].

Przerwanie narażenia na dym tytoniowy znacznie redukuje ryzyko wystąpienia wyżej wymienionych nowotworów tytoniozależnych. Oczekuje się, że ryzyko zachorowania na raka w ciągu życia dla podgrzewanych wyrobów tytoniowych będzie poniżej 10–5 (1/100 000), czyli o trzy rzędy wielkości niższe niż w wypadku papierosów [11].

Uzależnienie od nikotyny

Patogeneza

Nikotyna należy do substancji o dużym ryzyku uzależnienia. Ryzyko uzależnienia od nikotyny po spróbowaniu substancji co najmniej raz wynosi 32%. Jest to najwyższy wskaźnik ze wszystkich znanych substancji psychoaktywnych. Dla przykładu prawdopodobieństwo rozwoju uzależnienia od heroiny po zażyciu jej co najmniej raz wynosi 23%, a kokainy 17% [12, 13].

Podstawowy mechanizm leżący u podłoża uzależnienia od nikotyny wynika z jej działania na układ nagrody. Mezo limbiczny szlak dopaminergiczny będący kluczowym ogniwem układu nagrody jest modulowany przez szereg substancji i neuroprzekazników, które odpowiadają za naturalne wzmocnienie zachowań adaptacyjnych mózgu. Wiele egzogennych substancji ma wpływ na stężenie dopaminy w układzie nagrody, zarówno w sposób bezpośredni, jak i pośredni wpływając na inne neurony. Każda substancja wyzwalająca istotnie szybkie i gwałtowne wzrosty dopaminy w układzie nagrody (m.in. nikotyna) będzie cechowała się działaniem potencjalnie uzależniającym [14].

Mechanizm prowadzący do uzależnienia od nikotyny jest czteroczynnikowy:

1. Bezpośredni wpływ na postsynaptyczne nikotynowe receptory alfa-4-beta-2 zlokalizowane na neuronach dopaminergicznych zwiększa poziom dopaminy w jądrze półleżącym.
2. Aktywacja presynaptycznych receptorów alfa-7 zlokalizowanych na neuronach glutaminianergicznych w brzusznej połaci nakrywkowej zwiększa uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym oraz w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej.
3. Desensytyzacja postsynaptycznych receptorów alfa-4-beta-2 na interneuronach GABA-ergicznych osłabia transmisję GABA-ergiczną, powodując nasilenie transmisji dopaminergicznej w jądrze półleżącym [12, 14, 15].
4. Mechanizm pozanikotynowy – wykazano, że u palaczy w porównaniu z osobami niepalącymi aktywność monoaminooksydazy typu A i typu B jest zahamowana,

co odpowiada za wzmocnienie efektu uzależniającego od nikotyny. Redukcja aktywności monoaminooksydazy u palaczy jest zależna od dawki i najbardziej uwidacznia się u osób palących powyżej 20 papierosów dziennie. Monoaminooksydaza odpowiadająca za katabolizm amin katecholowych jest hamowana przez składniki dymu tytoniowego, takie jak alkaloidy beta-karbolinowe, salsolinol i terpineny. Zahamowanie katabolizmu dopaminy w ten sposób wzmacnia jej wpływ na struktury układu nagrody [16–20].

Kryteria rozpoznania uzależnienia od nikotyny

Oba systemy klasyfikacyjne – ICD-11 oraz DSM-5 – umiejscawiają uzależnienie od tytoniu/nikotyny w grupie zaburzeń psychicznych. Zespół uzależnienia od nikotyny/tytoniu stwierdza się pod warunkiem obecności co najmniej 3 spośród 7 objawów:

1. Zwiększająca się tolerancja nikotyny.
2. Występowanie zespołu abstynencyjnego od tytoniu.
3. Większe niż zamierzone używanie tytoniu i trudność w kontrolowaniu tego zachowania.
4. Palenie tytoniu pomimo chęci zaprzestania tego zachowania.
5. Znaczna ilość czasu poświęcanego na palenie tytoniu.
6. Przedkładanie używania tytoniu ponad inne zajęcia.
7. Uporczywe kontynuowanie palenia pomimo świadomości obecności problemów zdrowotnych, jak i psychologicznych wynikających z palenia tytoniu.

Nikotynowy zespół abstynencyjny

Szacuje się, że objawy abstynencyjne występują u 50% osób, które próbują rzucić palenie. Trudno jest przewidzieć, u kogo one wystąpią. Objawy abstynencyjne pojawiają się kilka godzin po zaprzestaniu palenia, osiągają maksymalne nasilenie w ciągu 24–48 godzin, w czasie 10 dni maleją i ustępują. Pojawienie się objawów abstynencyjnych jest konsekwencją działania nikotyny na właściwe receptory. Nikotyna szybko powoduje otwarcie receptorów nikotynowych alfa-4-beta-2, czego konsekwencją jest gwałtowne zwiększenie stężenia dopaminy w układzie nagrody. W krótkim czasie pojawia się jednak desensytyzacja receptora nikotynowego, czyli utrata jego wrażliwości. Odzyskanie wrażliwości receptora nikotynowego wiąże się z pojawieniem się objawów abstynencyjnych. Przewlekłe paląca osoba cechuje się zwiększeniem ilości receptorów alfa-4-beta-2 w wyniku procesu „regulacji w górę”. Odzyskiwanie wrażliwości przez większą ilość receptorów u nałogowych palaczy po uprzedniej desensytyzacji odpowiada za pojawienie się objawów abstynencyjnych [21–23].

Do najczęściej występujących objawów abstynencyjnych zalicza się:

1. Lęk.
2. Zaburzenia koncentracji uwagi.
3. Dysforyczny lub depresyjny nastrój.

4. Zwiększenie apetytu/przyrost masy ciała.
5. Drażliwość, frustrację, złość.
6. Niepokój.
7. Zmiany w zakresie ciśnienia krwi i tętna.
8. Suchość w jamie ustnej.

Uzależnienie od nikotyny u osób z zaburzeniami psychicznymi

Osoby z zaburzeniami psychicznymi w porównaniu z populacją ogólną palą więcej papierosów, częściej można u nich rozpoznać uzależnienie od nikotyny, rzadziej decydują się na rzucenie palenia. To wszystko powoduje dysproporcjonalne obciążenie zdrowotne i finansowe, jak również większe ryzyko zgonu; szacuje się, że choroby związane z paleniem tytoniu w większym stopniu przyczyniają się w tej grupie do przedwczesnej śmierci niż sama choroba psychiczna [24]. Choroby związane z paleniem tytoniu (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego, nowotwory) są też dominującą przyczyną przedwczesnych zgonów u osób z uzależnieniem od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych [25]. Wskaźniki palenia tytoniu wśród osób z chorobami psychicznymi utrzymują się na wysokim poziomie, podczas gdy maleją w populacji ogólnej. Na przykład w latach 1997–2010 w Australii wskaźnik palenia w populacji ogólnej zmniejszył się z 26% do 19%, a wśród osób z zaburzeniami psychicznymi pozostał niezmienny. W 2007 roku papierosy paliło 32% Australijczyków z chorobami psychicznymi i 16% osób zdrowych psychicznie [26]. Nie dysponujemy analogicznymi danymi dla Polski. W Anglii 42% papierosów jest wypalanych przez osoby z zaburzeniami psychicznymi, w tym z uzależnieniami [27]. Dane australijskie wskazują, że największy odsetek osób palących papierosy dotyczy pacjentów uzależnionych od innych substancji psychoaktywnych (73%), chorych na schizofrenię (70%), chorobę dwubiegunową (61%) i uzależnionych od alkoholu (61%). W dalszej kolejności plasują się depresja (38%) i zaburzenia lękowe (33%) [28].

Przyczyny większej częstości palenia tytoniu i uzależnienia od nikotyny u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi są złożone. Wskazuje się na wspólne podłoże genetyczne uzależnienia od nikotyny i schizofrenii. Warianty genów kodujących acetylocholinergiczne receptory nikotynowe są związane zarówno z częstością palenia tytoniu, jak i z ryzykiem schizofrenii; u pacjentów ze schizofrenią allele G genu receptora opioidowego wiążą się z mniejszą wrażliwością na nikotynę i w rezultacie z większą konsumpcją tytoniu [29]. Na wspólną biologiczną podatność wskazują też badania neuroobrazowe pacjentów ze schizofrenią oraz neurotypowych palaczy [30].

Istotną rolę odgrywają również wspólne czynniki środowiskowe i stresowe, które zwiększają ryzyko zaburzeń psychicznych oraz predysponują do uzależnienia od nikotyny. Z drugiej jednak strony palenie może wpływać na indywidualną podatność na stres. W badaniach na zwierzętach wykazano, że przedłużona ekspozycja na nikotynę powoduje dysregulację osi stresu i hipersekrecję kortyzolu, a w rezultacie zmiany w aktywności przekąźnictwa monoaminergicznego. Efekt ten ulega normalizacji po odstawieniu nikotyny [27].

Kolejne koncepcje zwracają uwagę na rolę nikotyny w samoleczeniu pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Na przykład pacjenci ze schizofrenią mogą stosować nikotynę, aby uzyskać poprawę w zakresie objawów negatywnych i anhedonii. Palacze otrzymujący leki przeciwpsychotyczne mają mniej nasilone objawy pozapiramidowe i rzadziej muszą stosować substancje antycholinergiczne [29]. Zwracano również uwagę na możliwość poprawy funkcji poznawczych u palących pacjentów z psychozą schizofreniczną, depresją wieku podeszłego, z chorobą Parkinsona oraz we wczesnych stadiach choroby Alzheimera [31]. Jednakże badania przeprowadzone wśród dużo palących pacjentów ze schizofrenią podczas krótkiej i długiej abstynencji oraz w okresie powrotu do palenia nie potwierdziły zmian funkcji poznawczych. Ponadto w schizofrenii działanie dopaminergiczne nikotyny wiąże się z większym nasileniem objawów pozytywnych, agresji fizycznej i bezsenności [29]. U pacjentów z depresją i zaburzeniami lękowymi poprawa objawowa pod wpływem nikotyny może być iluzoryczna: próba zaprzestania palenia papierosów daje objawy abstynencyjne (w tym objawy lękowe, zaburzenia nastroju), a ponowne zapalenie przynosi ulgę w tych objawach. Dochodzi do błędnej interpretacji objawów odstawiennych jako objawów choroby podstawowej [27].

Do nadmiernego stosowania wyrobów tytoniowych przez pacjentów psychiatrycznych przyczynia się powszechny mit, że zaprzestanie palenia pogorszy stan psychiczny chorego. Lecz rzetelnie prowadzone metaanalizy tego nie potwierdziły, co więcej – u osób z uzależnieniami zaprzestanie palenia wydłuża o mniej więcej 25% czas abstynencji od innych substancji i alkoholu [26]. Biorąc pod uwagę istotny wpływ palenia wyrobów tytoniowych na zdrowie somatyczne i stan psychiczny pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, diagnoza i leczenie uzależnienia od nikotyny powinny być rutynową częścią opieki psychiatrycznej.

Wpływ palenia tytoniu i ekspozycji na dym tytoniowy na rozwój i przebieg zaburzeń psychicznych

Coraz więcej badań naukowych szuka związku stylu życia ze zdrowiem psychicznym i rozwojem zaburzeń psychicznych. Firth i wsp. [32], autorzy systematycznego przeglądu badań oceniających wpływ aktywności fizycznej, snu, wzorców żywieniowych i palenia tytoniu na ryzyko i wyniki leczenia szeregu zaburzeń psychicznych, znaleźli dowody wskazujące na palenie tytoniu jako czynnik przyczynowy w pojawianiu się zarówno najbardziej powszechnych zaburzeń psychicznych, jak i ciężkich chorób psychicznych, w tym dużej depresji, choroby dwubiegunowej i schizofrenii. Udowodniono, że palenie tytoniu podwyższa ryzyko wystąpienia choroby psychicznej, wiąże się też z wcześniejszym wiekiem wystąpienia choroby [33]. Co więcej, stwierdzono, że zachodzi istotny i znaczący związek między paleniem tytoniu a większym ryzykiem prób samobójczych u osób z psychozą [34]. Osoby chorujące psychicznie palą więcej, są częściej uzależnione od nikotyny, a podczas prób odstawienia mają bardziej nasilone objawy. Pomimo to motywacja do rzucenia palenia wśród osób chorujących psychicznie i uzależnionych od nikotyny jest porównywalna z motywacją w populacji ogólnej [35].

Badania potwierdzają, że rzucenie palenia tytoniu wiąże się z redukcją objawów depresji, lęku i PTSD oraz ze zmniejszeniem labilności emocjonalnej. U osób z uzależnieniami włączenie interwencji w celu zaprzestania palenia powodowało równolegle 25% wzrost prawdopodobieństwa utrzymania abstynencji od alkoholu i narkotyków w porównaniu ze standardowym leczeniem. Prochaska i wsp. [35] w randomizowanym badaniu z udziałem osób hospitalizowanych psychiatrycznie i będących palaczami dowiedli, że wprowadzenie interwencji w zakresie rzucania palenia wiązało się ze znacznie niższym prawdopodobieństwem ponownej hospitalizacji [35].

Narażenie na bierne palenie łączy się z rozwojem depresji, uogólnionych zaburzeń lękowych, zaburzeń uwagi i nadpobudliwości oraz zaburzeń zachowania [36]. Palenie bierne w pomieszczeniach zamkniętych wiąże się u osób niepalących z częstszymi objawami depresyjnymi i stresem [37]. Większe prawdopodobieństwo wystąpienia depresji stwierdzono u kobiet, ale nie u mężczyzn. Badanie w populacji kanadyjskiej ujawniło, że narażenie na bierne palenie wśród osób niepalących korelowało z częstszymi zaburzeniami lękowymi, gorszą subiektywną oceną zdrowia psychicznego i poziomem stresu, nie miało natomiast związku z zaburzeniami nastroju [38]. Przegląd badań i wyniki badania populacyjnego w Chinach wykazały, że bierne palenie może być uważane za ważny czynnik ryzyka zaburzeń poznawczych u osób starszych [39]. Z kolei u dzieci narażonych na bierne palenie w domu odnotowano zwiększone ryzyko ADHD. W Szkocji 15% dzieci, w większości z obszarów dotkniętych ubóstwem, było narażonych na bierne palenie w pomieszczeniach i wykazywało problemy emocjonalne i behawioralne. Problemy te zmniejszyły się, gdy wprowadzono zakaz palenia w domach [40]. Stres, depresja i myśli samobójcze były bardziej nasilone u nastolatków wraz ze wzrostem intensywności biernego palenia, nawet po uwzględnieniu takich zmiennych jak wiek, płeć, poziom wykształcenia ojca i matki, osiągnięcia szkolne, status ekonomiczny, zamieszkiwanie i picie alkoholu [41].

Palenie tytoniu a zaburzenia snu

Ograniczenie, a następnie zaprzestanie palenia tytoniu zalicza się do elementarnych zaleceń higieny snu. Związek między paleniem tytoniu a jakością snu ma charakter dwustronny. Narastające uzależnienie od nikotyny ma negatywny wpływ na sen, a zła jakość snu i jego niedobór należą do czynników ryzyka rozwoju uzależnienia od nikotyny. Styl życia w krajach rozwiniętych powiązany jest z powszechnym występowaniem w społeczeństwie niedoboru snu. Grupami wiekowymi najbardziej dotkniętymi niedoborem snu są młodzi dorośli i nastolatki, wśród których minimalną zalecaną długość snu, wynoszącą 7 godzin, regularnie zachowuje nieznacznie ponad 50% osób [42]. Negatywną konsekwencją zdrowotną niedoboru snu jest zwiększone spożycie substancji psychostymulujących – kofeiny i nikotyny. Jest to jeden z podstawowych sposobów radzenia sobie z nadmierną sennością w ciągu dnia. Tym samym niedobór snu i powodowana nim nadmierna senność w ciągu dnia są powiązane ze zwiększonym ryzykiem palenia tytoniu zarówno u nastolatków [42], jak i młodych dorosłych. Dotyczy to także palenia e-papierosów [43].

W początkowym okresie palenia tytoniu korzystne aspekty działania nikotyny związane ze zmniejszeniem senności w ciągu dnia przeważają nad jej negatywnym wpływem na sen. Wyraźne skrócenie czasu snu, zmniejszenie wydajności i głębokości snu oraz wydłużenie latencji snu (okresu zasypiania) obecne są dopiero u głęboko uzależnionych od nikotyny osób [44]. Łączy się to najczęściej z brakiem możliwości przespania całej nocy bez wypalenia papierosa lub z szybkim zapaleniem papierosa po przebudzeniu rano. Pytania o budzenie się w nocy, aby zapalić papierosa, oraz o to, jak szybko po przebudzeniu zapalany jest pierwszy papieros, to dwa pierwsze pytania w teście Fagerströma oceniającym głębokość uzależnienia od nikotyny [45].

Najsilniej palenie tytoniu jest powiązane z pogorszeniem jakości snu w sytuacji podjęcia próby jego zaprzestania. W nikotynowym zespole abstynencyjnym nasilonych objawów bezsenności doświadcza ponad 40% uzależnionych od nikotyny osób. Interwencje nefarmakologiczne zgodne z zasadami terapii poznawczo-behawioralnej leczenia bezsenności oraz krótkotrwałe użycie leków nasennych są zatem ważnymi metodami wspomagającymi próby rzucenia palenia [46].

Interakcje nikotyny i innych substancji zawartych w tytoniu z lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń psychicznych

W dymie tytoniowym obecnych jest ponad 4 tys. różnych związków chemicznych, w dużej mierze toksycznych, spośród których wiele wchodzi w interakcje z przyjmowanymi przez pacjentów lekami. Niekorzystny wpływ dymu papierosowego na działanie substancji leczniczych dotyczy zarówno czynnych, jak i biernych palaczy. Większość interakcji między dymem tytoniowym a substancjami leczniczymi odbywa się w fazie farmakokinetycznej – na etapie metabolizmu w wątrobie. W licznych badaniach wykazano, że nikotyna oraz wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne powstające w trakcie spalania tytoniu (benzopiren, benzofluoren, benzoantracen) zwiększają syntezę białka enzymatycznego i powodują indukcję takich izoenzymów cytochromu P-450, jak: CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, oraz niektórych izoform UDP-glukuronylotransferazy (UGT). Z kolei obecne w dymie tytoniowym cyjanki oraz tlenek węgla poprzez wiązanie się z żelazem grupy hemowej izoenzymów CYP P-450 działają inhibicyjnie, w związku z czym może dojść do podwyższenia stężenia leków w surowicy krwi [47].

Interakcje zachodzące w fazie farmakodynamicznej między dymem tytoniowym a zażywającymi lekami polegają natomiast na ich antagonizmie lub synergizmie wobec receptorów, na które oddziałują. W efekcie może dojść do pobudzenia działania leku lub jego osłabienia, co może się wiązać z ryzykiem zarówno wystąpienia działań niepożądanych, jak i nieosiągnięcia zakładanego efektu terapeutycznego. Poniżej przedstawiono przykłady leków psychotropowych, które najczęściej wchodzi w interakcje w fazie farmakokinetycznej z dymem tytoniowym (leki anksjolityczne, przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, prokognitywne) [48].

A. Benzodiazepiny

W trakcie stosowania leków z grupy benzodiazepin u palaczy tytoniu wykazano mniejsze stężenia terapeutyczne, a także krótszy okres półtrwania

i zwiększenie klirensu tych leków. Przez to zakładany efekt przeciwlękowy jest słabszy, co skutkuje koniecznością podawania wyższych dawek tych substancji leczniczych. W konsekwencji obserwuje się mniejszą skuteczność lub brak skuteczności terapii. Palacze wymagają aplikowania większych dawek benzodiazepin. Dla przykładu przyjmowanie alprazolamu u niektórych palących pacjentów powoduje 50%-owe obniżenie stężenia leku w surowicy i redukcję $t_{1/2}$ o 35% w porównaniu z pacjentami niepalącymi. Ponadto u palaczy może nastąpić zmniejszenie efektu uspokajającego i nasennego po benzodiazepinach, prawdopodobnie wywołane nikotynową stymulacją centralnego układu nerwowego [49].

B. Leki przeciwpsychotyczne

W wypadku atypowych leków przeciwpsychotycznych następuje redukcja stężenia leków w surowicy w wyniku zwiększonego metabolizmu, a więc palacze będą wymagać większych dawek. Poniżej przedstawiono przykładowe interakcje z kłozapiną, olanzapiną i haloperydołem.

Kłozapina metabolizowana jest głównie przez CYP1A2, ma wąski wskaźnik terapeutyczny. U osób palących jej poziom w surowicy stanowi około 68% poziomu osiąganego u niepalących i to może być przyczyną braku skuteczności terapii. Po zaprzestaniu palenia należy zmniejszyć dawkę leku, zwłaszcza jeśli nasila się działania uboczne, takie jak hipotonia, senność czy objawy pozapiramidowe.

Olanzapina jest metabolizowana przez CYP1A2 i CYP2D6. U palaczy stężenie leku w stanie stacjonarnym (stan, w którym szybkość wprowadzania leku do ustroju jest równa szybkości jego eliminacji) jest 5 razy niższe, a klirens wzrasta nawet do 98%. Zaleca się, aby u pacjentów palących, którzy przyjmują kłozapinę lub olanzapinę, stosować przez 2–4 tygodnie współczynnik korygujący zapisaną dawkę leku wynoszący 1,5. U pacjentów, którzy nagle odstawili palenie, należy monitorować stężenie tych leków we krwi.

Haloperydol u palaczy ma wyższy klirens (44%) i niższe o mniej więcej 20% stężenie w surowicy krwi w wyniku indukcji enzymów metabolizujących, głównie CYP2D6 i CYP3A4 oraz CYP1A2. Palacze wymagają stosowania wyższych dawek i monitorowania poziomu leku po zaprzestaniu palenia, aby nie dopuścić do wystąpienia działań niepożądanych, jak w wypadku kłozapiny. Przy czym warto podkreślić, że CYP2D6 cechuje genetyczny polimorfizm warunkujący wpływ palenia na stężenie haloperydolu, wskutek czego niektórzy pacjenci wykazują wzmoczony metabolizm, a niekiedy nie ma różnic między osobami palącymi i niepalącymi [49].

C. Leki przeciwdepresyjne

Palenie papierosów może zwiększać klirens trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych poprzez indukcję CYP1A2, co wywołuje obniżenie ich stężenia w osoczu. W wypadku leków z grupy SNRI (np. duloksetyny) może nawet nastąpić 50% obniżenie stężenia leku w osoczu. Fluwoksamina metabolizowana jest przez CYP1A2 oraz CYP2D6. U palaczy następuje obniżenie maksymalnego stężenia we krwi (32%) i pola pod krzywą (31%) oraz stężenia

w stanie stacjonarnym (39%). Zaobserwowano także zmniejszenie skuteczności terapeutycznej innych leków przeciwdepresyjnych metabolizowanych przy udziale CYP2A1, m.in. amitryptyliny, klomipraminy, mirtazapiny oraz agomelatyny [49].

D. Leki prokognitywne

Obecnie w kontekście leków nowej generacji stosowanych w terapii choroby Alzheimera, takich jak donepezyl, galantamina i rywastygmina (inhibitory acetylocholinoesterazy), brakuje jednoznacznych doniesień o klinicznie istotnych efektach interakcji z nikotyną, zarówno w trakcie palenia, jak i po gwałtownym jego zaprzestaniu. Tymczasem w wypadku memantyny nikoty-na stanowi czynnik ryzyka interakcji i zaleca się zwiększenie dawki leku po zaprzestaniu palenia. U pacjentów palących w następstwie indukcji enzymów cytochromu P-450 można spodziewać się osłabionego efektu terapeutycznego, zatem zaleca się zastosowanie wyższych dawek [50].

Podsumowując, można stwierdzić, że większość interakcji między dymem papierosowym a substancjami leczniczymi odbywa się na etapie metabolizmu w wątrobie w następstwie indukcji enzymów metabolizujących leki – izoenzymów cytochromu P-450 oraz UGT – przez nikotynę i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. Mogą one prowadzić do osłabienia, a nawet całkowitego zniesienia efektu terapeutycznego leków. Pacjent palący papierosy, zarówno tradycyjne, jak i elektroniczne zawierające nikotynę, powinien przyjmować inną niż powszechnie zalecana dawkę leku, aby osiągnąć odpowiedni efekt terapeutyczny. Co równie istotne, po zaprzestaniu palenia powinien mieć świadomość konieczności korekty tej dawki, aby nie wystąpiło stężenie toksyczne leku, zwłaszcza w wypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym.

Podsumowanie

Palenie tytoniu stanowi jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Dotyka on w sposób znaczący populację osób chorych psychicznie, u których w efekcie palenia tytoniu wzrastają chorobowość i śmiertelność. Palenie tytoniu i uzależnienie od nikotyny są bardziej rozpowszechnione wśród chorych psychicznie niż w populacji ogólnej, gdyż wiele chorób psychicznych stanowi czynnik ryzyka uzależnienia od nikotyny, a jednocześnie palenie tytoniu może sprzyjać rozwojowi niektórych zaburzeń psychicznych. Wysokie rozpowszechnienie palenia tytoniu i uzależnienia od nikotyny u osób z zaburzeniami psychicznymi jest związane ze wspólnymi czynnikami genetycznymi i neurobiologicznymi. Ponadto pacjenci z zaburzeniami psychicznymi mogą odczuwać poprawę funkcjonowania psychicznego na poziomie emocjonalnym i poznawczym w efekcie działania nikotyny wydzielanej z używanego tytoniu, z pozytywnym wpływem na procesy poznawcze, nastrój i kontrolę emocji. Uzależnienie od nikotyny jest najbardziej rozpowszechnione w grupie osób ze schizofrenią, z zaburzeniami depresyjnymi, zaburzeniami dwubiegunowymi oraz innymi uzależnieniami.

Wielu pacjentów z zaburzeniami psychicznymi jest w stanie ograniczyć palenie lub uzyskać całkowitą abstynencję, jeśli zaoferuje im się adekwatną pomoc terapeutyczną w trakcie leczenia choroby podstawowej. Wbrew powszechnej opinii zaprzestanie palenia tytoniu i leczenie uzależnienia od nikotyny nie oddziałują negatywnie na objawy zaburzeń psychicznych, wręcz przeciwnie – stan psychiczny pacjentów może ulegać poprawie w efekcie terapii antynikotynowej, niezależnie od utrzymania abstynencji. Wiele badań potwierdza poprawę w zakresie objawów zaburzeń psychicznych w czasie leczenia uzależnienia od nikotyny. Pomocne bywa także wprowadzenie zakazu palenia tytoniu w szpitalach i na oddziałach psychiatrycznych, które ma na celu lepsze zabezpieczenie niepalących pacjentów i personelu przed zagrożeniami wynikającymi z biernego palenia.

Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi w okresie zaostrzenia choroby palą więcej, a skuteczność różnych metod, które mają pomóc w zaprzestaniu palenia, jest wśród tej grupy chorych mocno ograniczona. Ze względu na to, że uzależnienie od nikotyny należy do zaburzeń związanych z używaniem substancji psychoaktywnych, osobami najlepiej przygotowanymi do wdrażania interwencji w tym obszarze są pracownicy psychiatrycznej opieki zdrowotnej. Stanowi to wręcz ich obowiązek, zwłaszcza w obliczu znaczącego negatywnego wpływu palenia tytoniu na stan zdrowia, metabolizm leków psychotropowych, chorobowość i umieralność. Kluczowe jest zatem tworzenie i realizacja programów szkoleniowych zwiększających świadomość i umiejętności pracowników psychiatrycznej opieki zdrowotnej w zakresie identyfikacji i leczenia osób uzależnionych od nikotyny.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. *European health report 2018: More than numbers – evidence for all*. World Health Organisation, Regional Office for Europe; 2018.
2. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M i wsp. *Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. *Lancet* 2020; 396(10258): 1223–1249.
3. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. *Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania*. Warszawa: NIZP-PZH; 2020.
4. Bała M, Cedzyńska M, Balwicki Ł, Czajkowska-Malinowska M, Jankowska-Zduńczyk A, Jassem J i wsp. *Wytyczne leczenie uzależnienia od nikotyny*. <https://adst.mp.pl/s/www/pulmonologia/WytyczneZUN.pdf> (dostęp: 22.07.2022).
5. *Konsumpcja nikotyny – RAPORT*. file:///C:/Users/wum/Downloads/Konsumpcja_nikotyny_raport_popr.pdf (dostęp: 22.07.2022).
6. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014.
7. U.S. Department of Health and Human Services. *Women and Smoking: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2001.

8. Poussin C, Toorn van der M, Scheuner S, Pialt R, Kondylis A, Savioz R i wsp. *Systems toxicology study reveals reduced impact of heated tobacco product aerosol extract relative to cigarette smoke on premature aging and exacerbation effects in aged aortic cells in vitro*. Arch. Toxicol. 2021; 95(10): 3341–3359.
9. El-Mahdy MA, Mahgoup EM, Ewees MG, Eid MS, Abdelghany TM, Zweier JL. *Long-term electronic cigarette exposure induces cardiovascular dysfunction similar to tobacco cigarettes: Role of nicotine and exposure duration*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2021; 320(5): H2112–H2129.
10. Whitehead AK, Erwin AP, Yue X. *Nicotine and vascular dysfunction*. Acta Physiol. (Oxf.) 2021; 231(4): e13631.
11. Hirano T, Takei T. *Estimating the carcinogenic potency of second-hand smoke and aerosol from cigarettes and heated tobacco products*. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020; 17(22): 8319.
12. Stahl SM. *Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka*, t. 4. Gdańsk: Via Medica; 2010.
13. Benowitz NL. *Cigarette smoking and cardiovascular disease: Pathophysiology and implications for treatment*. Prog. Cardiovasc. Dis. 2003; 46(1): 91–111.
14. Buchta WC, Riegel AC. *Chronic cocaine disrupts mesocortical learning mechanisms*. Brain Res. 2015; 1628(Pt A): 88–103.
15. Jiloha RC. *Biological basis of tobacco addiction: Implications for smoking-cessation treatment*. Indian J. Psychiatry 2010; 52(4): 301–307.
16. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R i wsp. *Neuropharmacological actions of cigarette smoke: Brain monoamine oxidase B (MAO B) inhibition*. J. Addict. Dis. 1998; 17(1): 23–34.
17. Leroy C, Bragulat V, Berlin I, Grégoire MC, Bottlaender M, Roumenov D i wsp. *Cerebral monoamine oxidase A inhibition in tobacco smokers confirmed with PET and [11C]befloxatone*. J. Clin. Psychopharmacol. 2009; 29(1): 86–88.
18. Shahi GS, Das NP, Moochhala SM. *1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetra-hydropyridine-induced neurotoxicity: Partial protection against striato-nigral dopamine depletion in C57BL/6J mice by cigarette smoke exposure and by beta-naphthoflavone-pretreatment*. Neurosci. Lett. 1991; 127(2): 247–250.
19. Anthenelli RM, Tipp J, Li TK, Magnes L, Schuckit MA, Rice J i wsp. *Platelet monoamine oxidase activity in subgroups of alcoholics and controls: Results from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism*. Alcohol Clin. Exp. Res. 1998; 22(3): 598–604.
20. Whitfield JB, Pang D, Bucholz KK, Madden PA, Heath AC, Statham DJ i wsp. *Monoamine oxidase: Associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology*. Psychol. Med. 2000; 30(2): 443–454.
21. Hughes JR, Hatsukami D. *Signs and symptoms of tobacco withdrawal*. Arch. Gen. Psychiatry 1986; 43(3): 289–294.
22. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. *Prevalence of smoking among psychiatric outpatients*. Am. J. Psychiatry 1986; 143(8): 993–997.
23. Hughes JR, Gust SW, Skoog K, Keenan RM, Fenwick JW. *Symptoms of tobacco withdrawal. A replication and extension*. Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48(1): 52–59.
24. Williams JM, Steinberg ML, Griffiths KG, Cooperman N. *Smokers with behavioral health comorbidity should be designed a tobacco use disparity group*. Am. J. Public Health 2013; 103(9): 1549–1555.
25. Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Gomez-Dahl L, Kottke TE, Morse RM i wsp. *Mortality following inpatient addictions treatment. Role of tobacco use in a community-based cohort*. JAMA 1996; 275(14): 1097–1103.

26. Mendelsohn CP, Kirby DP, Castle DJ. *Smoking and mental illness. An update for psychiatrists.* Australas Psychiatry 2015; 23(1): 37–43.
27. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. *The association of cigarette smoking with depression and anxiety: A systematic review.* Nicotine Tob. Res. 2017; 19(1): 3–13.
28. Cooper J, Mancusso SG, Borland R, Slade T, Galletly C, Castle D. *Tobacco smoking among people living with a psychotic illness: The second Australian Survey of Psychosis.* Aust. N. Z. J. Psychiatry 2012; 46(9): 851–863.
29. Sagud M, Peles AM, Pivac N. *Smoking in schizophrenia: Recent findings about old problem.* Curr. Opin. Psychiatry 2019; 32(5): 402–408.
30. Ward HB, Beermann A, Nawaz U, Halko MA, Janes AC, Moran LV i wsp. *Evidence for schizophrenia-specific pathophysiology of nicotine dependence.* Front. Psychiatry 2022; 13: 804055.
31. Hong SW, Teesdale-Spittle P, Page R, Ellenbroek B, Truman P. *Biologically active compounds present in tobacco smoke: Potential interactions between smoking and mental health.* Front. Neurosci. 2022; 16: 8885489.
32. Firth J, Solmi M, Wootton RE, Vancampfort D, Schuch FB, Hoare E i wsp. *A meta-review of “lifestyle psychiatry”: The role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders.* World Psychiatry 2020; 19(3): 360–380.
33. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH. *Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis.* Lancet Psychiatry 2015; 2(8): 718–725.
34. Sankaranarayanan A, Mancuso S, Wilding H, Ghuloum S, Castle D. *Smoking, suicidality and psychosis: A systematic meta-analysis.* PLoS One 2015; 10(9): e0138147.
35. Prochaska JJ, Hall SE, Delucchi K, Hall SM. *Efficacy of initiating tobacco dependence treatment in inpatient psychiatry: A randomized controlled trial.* Am. J. Public Health 2014; 104(8): 1557–1565.
36. Bandiera FC, Richardson AK, Lee DJ, He JP, Merikangas KR. *Secondhand smoke exposure and mental health among children and adolescents.* Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2011; 165(4): 332–338.
37. Zeng YN, Li YM. *Secondhand smoke exposure and mental health in adults: A meta-analysis of cross-sectional studies.* Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2016; 51(9): 1339–1348.
38. Asbridge M, Ralph K, Stewart S. *Private space second-hand smoke exposure and the mental health of non-smokers: A cross-sectional analysis of Canadian adults.* Addict. Behav. 2013; 38(3): 1679–1686.
39. Chen R, Hu Z, Orton S, Chen RL, Wei L. *Association of passive smoking with cognitive impairment in nonsmoking older adults: A systematic literature review and a new study of Chinese cohort.* J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2013; 26(4): 199–208.
40. Shiue I. *Correlations of indoor second-hand smoking, household smoking rules, regional deprivation and children mental health: Scottish Health Survey, 2013.* Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2015; 22(13): 9858–9863.
41. Lee E, Kim KY. *The association between secondhand smoke and stress, depression, and suicidal ideation in adolescents.* Healthcare (Basel) 2021; 9(1): 39.
42. Terry-McElrath YM, Maslowsky J, O’Malley PM, Schulenberg JE, Johnston LD. *Sleep and substance use among us adolescents, 1991–2014.* Am. J. Health Behav. 2016; 40(1): 77–91.
43. Kianersi S, Zhang Y, Rosenberg M, Macy JT. *Association between e-cigarette use and sleep deprivation in U.S. Young adults: Results from the 2017 and 2018 Behavioral Risk Factor Surveillance System.* Addict. Behav. 2021; 112: 106646.

44. Hu N, Wang C, Liao Y, Dai Q, Cao S. *Smoking and incidence of insomnia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Public Health 2021; 198: 324–331.
45. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. *The Fagerström Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire*. Br. J. Addict. 1991; 86(9): 1119–1127.
46. Patterson F, Grandner MA, Malone SK, Rizzo A, Davey A, Edwards DG. *Sleep as a target for optimized response to smoking cessation treatment*. Nicotine Tob. Res. 2019; 21(2): 139–148.
47. Delijewski M, Goniewicz ŁM. *Interakcje leków z dymem tytoniowym w praktyce farmaceuty*. Farm. Prz. Nauk. 2010; 12: 43–59.
48. Joško-Ochojska J, Spandel L, Brus R. *Interakcje alkoholu i dymu tytoniowego z lekami – wiedza potrzebna na co dzień*. Hygeia Public Health 2015; 50(3): 474–481.
49. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. *Smoking in patients receiving psychotropic medications: A pharmacokinetic perspective*. CNS Drugs 2001; 15(6): 469–494.
50. Pal A, Balhara YP. *A review of impact of tobacco use on patients with co-occurring psychiatric disorders*. Tob. Use Insights 2016; 9: 7–12.

Adres: Marcin Wojnar
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Katedra i Klinika Psychiatryczna
e-mail: marcin.wojnar@wum.edu.pl

Otrzymano: 13.12.2022
Zrecenzowano: 17.01.2023
Otrzymano po poprawie: 1.03.2023
Przyjęto do druku: 1.03.2023