

Jakub Grabowski

Ocena wpływu nikotynizmu na leczenie zaostrzeń
schizofrenii u mężczyzn

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Katedra Chorób Psychiczych
Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Leszek Bidzan

Gdańsk 2017

Spis treści

Wykaz skrótów	4
1. Wprowadzenie	7
1.1. Współwystępowanie schizofrenii i uzależnienia od nikotyny	10
1.1.1. Różnice związane z płcią	13
1.2. Wpływ palenia papierosów na stan somatyczny chorych na schizofrenię	14
1.3. Podłoże neurobiologiczne nikotynizmu w schizofrenii - hipoteza samoleczenia	16
1.3.1. Interakcje z lekami przeciwpsychotycznymi	20
1.3.2. Objawy pozapiramidowe	25
1.3.3. Objawy negatywne i wytwórcze	31
1.3.4. Objawy afektywne (depresyjne)	33
1.3.5. Funkcje poznawcze	35
2. Cele pracy	38
3. Materiał i metody	39
3.1. Grupy badane i plan badania	39
3.2. Metody oceny klinicznej	41
3.2.1. Wywiad ustrukturyzowany	41
3.2.2. Kwestionariusze i skale kliniczne	42
3.3. Ocena farmakoterapii i wyliczenia ekwiwalentnych dawek leków	45
3.4. Analiza statystyczna	47
4. Wyniki	48
4.1. Charakterystyka podstawowa	50
4.2. Zestawienia tabelaryczne – skale pomiarowe	68
4.3. Dodatkowe obliczenia	89
5. Omówienie	93
5.1. Charakterystyka ogólna	93
5.2. Przebieg hospitalizacji	96
5.3. Niepożądane objawy leczenia	104
5.4. Jakość życia	105
5.5. Ograniczenia i mocne strony badania	106
5.6. Podsumowanie	111
6. Wnioski	113
7. Streszczenie	114

8. Summary	117
9. Załączniki	120
10. Piśmiennictwo	144

Wykaz skrótów

5-HT	5-hydroksytryptamina (serotonina; ang. <i>serotonin</i>)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i>)
AIMS	Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>)
AIMS GS	ocena ogólnego nasilenia dyskinez (ang. <i>AIMS Global Severity</i>)
AIMS TS	suma punktacji w skali AIMS wyliczana z siedmiu lokacji (ang. <i>AIMS Total Severity</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
BARS	Skala Oceny Akatyzi Barnesesa (ang. <i>Barnes Akathisia Rating Scale</i>)
BARS GCA	Globalna Kliniczna Ocena Akatyzi skali BARS (ang. <i>Global Clinical Assessment of Akathisia</i>)
BARS TS	suma punktacji trzech elementów skali BARS (ang. <i>BARS Total Score</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BP	parametr SF-36: ból fizyczny (ang. <i>bodily pain</i>)
BPRS	Krótką Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
CDSS	Skala Calgary do Oceny Depresji w Schizofrenii (ang. <i>The Calgary Depression Scale for Schizophrenia</i>)
CPZE	dawki ekwiwalentne chlorpromazyny (ang. <i>chlorpromazine equivalent doses</i>)
CVDs	choroby sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular diseases</i>)
CYP	podjednostki cytochromu wątrobowego P450
DAT	transporter dopaminy (ang. <i>dopamine transporter</i>)
DDD	zdefiniowana dzienna dawka (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DSM	Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
ED	dawki ekwiwalentne (ang. <i>equivalent doses</i>)
EF	parametr SF-36: witalność (ang. <i>energy/fatigue</i>)
EPS	objawy pozapiramidowe (ang. <i>extrapyramidal symptoms</i>)
EWB	parametr SF-36: samopoczucie emocjonalne (ang. <i>emotional well-being</i>)

FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FMO	flawina zawierająca monooksygenazę (ang. <i>flavin-containing monooxygenase</i>)
FTND	Test Uzależnienia od Nikotyny Fagerstroma (ang. <i>Fagerstrom Test for Nicotine Dependence</i>)
FTQ	Kwestionariusz Tolerancji Fagerstroma (ang. <i>Fagerstrom Tolerance Questionnaire</i>)
GABA	kwas gamma-aminomasłowy (ang. <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
GAF	Skala Ogólnej Oceny Funkcjonowania (ang. <i>Global Assessment of Functioning</i>)
GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza (ang. <i>gamma glutamyl transpeptidase</i>)
GHP	parametr SF-36: ogólne postrzeganie zdrowia (ang. <i>general health perception</i>)
IPD	idiopatyczna choroba Parkinsona (ang. <i>idiopathic Parkinson's disease</i>)
LAI	iniekcje o przedłużonym działaniu (ang. <i>long acting injectable</i>)
LPP	leki przeciwpsychotyczne
LPPIG	leki przeciwpsychotyczne I generacji
LPPIIG	leki przeciwpsychotyczne II generacji
MADRS	Skala Oceny Depresji Montgomery'ego-Asberga (ang. <i>Montgomery and Asberg Depression Rating Scale</i>)
MAO	monoaminooksydaza (ang. <i>monoaminoxidase</i>)
MCS	parametr SF-36: wymiar mentalny (ang. <i>Mental Component Summary</i>)
NACH-R	acetylocholinergiczne receptory nikotynowe (ang. <i>nicotinic acetylcholine receptor</i>)
NIP	parkinsonizm indukowany neuroleptykami (ang. <i>neuroleptic-induced parkinsonism</i>).
NMDA	N-metylo-D-asparaginian (ang. <i>N-methyl-D-aspartic acid</i>)
NTZ	nikotynowa terapia zastępcza
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
P	poziom istotności statystycznej
PAH	węglowodory aromatyczne (ang. <i>polycyclic aromatic hydrocarbons</i>)

PANSS	Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych Schizofrenii (ang. <i>Positive And Negative Syndrome Scale</i>)
PANSS-FCTcr	model wyliczania remisji w schizofrenii oparty na pięciu współczynnikach skali PANSS (ang. <i>PANSS consensus five factor model</i>)
PANSS-TScr	model wyliczania remisji w schizofrenii oparty na całej skali PANSS (ang. <i>PANNS Total Score</i>)
PCS	parametr SF-36: wymiar fizyczny (ang. <i>Physical Component Summary</i>)
PF	parametr SF-36: funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i>)
PFC	kora przedczołowa (ang. <i>prefrontal cortex</i>)
POChP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
PRS	Wykaz Ocen Psychopatologii (ang. <i>Psychopathology Rating Schedule</i>)
PZP	Poradnia Zdrowia Psychicznego
RE	parametr SF-36: ograniczenia w pełnieniu roli z powodu problemów emocjonalnych (ang. <i>role limitations due to emotional problems</i>)
RLS	zespół niespokojnych nóg (ang. <i>restless legs syndrome</i>)
RP	parametr SF-36: ograniczenia w pełnieniu roli z powodu zdrowia fizycznego (ang. <i>role limitations due to physical health problems</i>)
SAS	Skala Simpsona-Angusa (ang. <i>Simpson-Angus Scale</i>)
SF	parametr SF-36: funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning</i>)
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>RAND 36-item Health Survey</i>)
SMH	hipoteza samoleczenia (ang. <i>self-medication hypothesis</i>)
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (ang. <i>single photon emission computed tomography</i>)
SSRI	selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>)
TLPD	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
UGT1A	glukuronylotransferazy urydynodifosforanu (ang. <i>uridine diphosphate glucuronosyltransferases</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1. WPROWADZENIE

Schizofrenia jest zaburzeniem psychicznym charakteryzującym się dezintegracją procesów myślenia i reaktywności emocjonalnej. Zapada na nią 1% populacji ogólnej w krajach rozwiniętych (Whiteford *i in.*, 2013). Przejawia się nieprawidłowościami psychopatologicznymi, które początkowo dzielone były na dwa (Crow, 1980a), a następnie na trzy wymiary objawów (Bilder *i in.*, 1985; Liddle, 1987; Andreasen *i in.*, 1995). Obecnie oprócz pozytywnego (urojenia, omamy), negatywnego (bierne wycofanie społeczne, jednostajny afekt, wycofanie emocjonalne) i dezorganizacji (formalne zaburzenia myślenia, zaburzenia uwagi) (MacDonald i Schulz, 2009), coraz częściej wyodrębnia się także inne wymiary, w tym afektywny (depresyjny, maniakalny) i poznawczy (zaburzenia pamięci operacyjnej, przetwarzania bodźców) (van Os *i in.*, 1999; Peralta i Cuesta, 2001). W patogenezie choroby znaczenie mają czynniki genetyczne, środowiskowe, procesy neurobiologiczne oraz społeczne.

Uważa się, że za występowanie objawów schizofrenii odpowiedzialne są nieprawidłowości występujące w ośrodkowym układzie dopaminergicznym pod postacią m.in. obniżenia aktywności w korze przedczołowej (szlak mezokortykalny), które może prowadzić do wzmożenia aktywności dopaminergicznej w układzie mezolimbicznym (Knable i Weinberger, 1997; Dalack, Healy i Meador-Woodruff, 1998). Objawy negatywne i poznawcze wiązane są z korą przedczołową, a wytwórcze ze szlakiem mezolimbicznym. U podłoża tych obserwacji leży hipoteza dopaminowa schizofrenii formułowana w latach 60. ubiegłego wieku (Carlsson i Lindqvist, 1963; van Rossum, 1966; Seeman i Lee, 1975), gdy odkryto, że skuteczne w terapii schizofrenii leki blokują receptory dopaminergiczne. Wykorzystanie nowoczesnych metod obrazowania potwierdziło jej główne założenia (Wong *i in.*, 1986), a dokonana rewizja oparta została na obserwacjach obniżonej aktywności dopaminergicznej w niektórych obszarach mózgu (Davis *i in.*, 1991; da Silva Alves *i in.*, 2008). Obecnie coraz częściej sugeruje się, że choroba dotyka nie tylko kilku izolowanych obszarów ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ale że jest to uogólniona korowo-podkorowa dysfunkcja mózgu, w której swój udział mają także inne układy neuroprzekazników (Kantrowitz i Javitt, 2010).

Przebieg schizofrenii może być różnorodny, ale na ogół jest on związany z deterioracją funkcjonowania społecznego i zawodowego, prowadząc w skrajnych, ale częstych (10-15%) przypadkach do samobójstwa (Drake *i in.*, 1985). W badaniach przeprowadzonych przez WHO (Światowa Organizacja Zdrowia – ang. *World Health*

Organization) schizofrenia została uznana za trzeci najbardziej upośledzający stan po tetraplegii i ośpieniu (Bedirhan Üstün *i in.*, 1999). Choroba rozpoczyna się na ogół w wieku produkcyjnym, w Polsce średni wiek w chwili diagnozy to 27 lat. Około 72% spośród osób pracujących przed pierwszym zachorowaniem po pojawieniu się objawów straciło pracę. Większe ryzyko utraty zatrudnienia obserwowano u osób wielokrotnie hospitalizowanych (sięgało 93% pacjentów leczonych szpitalnie częściej niż pięć razy) (Kiejna, Piotrowski i Adamowski, 2014). Ryzyko ponownej hospitalizacji zależne jest z kolei od stopnia nasilenia objawów klinicznych, czynników socjalnych, przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *compliance*), głównie w zakresie stosowania leków przeciwpsychotycznych (Warnke *i in.*, 2010), a także od wdrożonych oddziaływań terapeutycznych skupionych na poprawie jakości życia pacjenta w danych warunkach społecznych (Priebe, 2007). Częste i długotrwałe pobyty w szpitalu mogą być predyktorem instytucjonalizacji, zwłaszcza gdy obecne są inne czynniki ryzyka (płeć męska, wcześniejszy początek leczenia szpitalnego, używanie substancji psychoaktywnych, podtyp hebefreniczny, współwystępowanie padaczki). Instytucjonalizowanych pacjentów chorujących na schizofrenię cechuje gorszy, powikłany przebieg, niższe wykształcenie, wysokie dawki leków (częsta politerapia) i większe ryzyko metabolicznych chorób towarzyszących (Uggerby *i in.*, 2011).

W opublikowanym niedawno raporcie „Schizofrenia – perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce 2014” (Kiejna, Piotrowski i Adamowski, 2014) określono wskaźnik hospitalizowanych całodobowo z rozpoznaniem schizofrenii na 89,9/100000, zaś w tym czasie leczonych ambulatoryjnie na 343,7/100000. Zwracano uwagę na częste współwystępowanie chorób somatycznych oraz większe ryzyko zgonu osób z rozpoznaniem schizofrenii w porównaniu do populacji ogólnej, a także na bardzo wysokie, przekraczające 1,5 miliarda złotych rocznie, koszty bezpośrednie i pośrednie związane z chorobą (świadczenia rentowe, koszty leczenia i refundacji leków). Dla porównania, podobne koszty w Stanach Zjednoczonych szacowane są na 60 miliardów dolarów rocznie, a leczenie pacjenta ze schizofrenią jest przeszło czterokrotnie droższe niż leczenie przeciętnego Amerykanina (Fitch, Iwasaki i Villa, 2014).

Nawet w przypadku intensywnego leczenia i dobrej współpracy pacjenta nie zawsze udaje się osiągnąć zadowalające efekty. Dysponujemy lekami, które skutecznie tłumią objawy pozytywne, natomiast wpływ tzw. leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji na objawy negatywne nie został wystarczająco potwierdzony, a obserwowana w niektórych badaniach skuteczność w redukcji punktacji skal klinicznych nie przekłada się na rzeczywistą poprawę funkcjonowania pacjenta, czy nawet na obserwowaną poprawę w skalach ogólnego wrażenia

klinicznego (Fusar-Poli *i in.*, 2015). Uważa się, że wynika to z naszej nieznajomości patofizjologicznego podłoża objawów negatywnych oraz ich związku z zaburzeniami funkcji poznawczych. W odróżnieniu od objawów pozytywnych brak jest dla tych wymiarów modeli oddziaływań, które mogłyby być skutecznie wykorzystywane w diagnostyce oraz leczeniu farmakologicznym i psychospołecznym z jasnym określeniem ich skuteczności (Fusar-Poli *i in.*, 2015).

Równie istotnym zagadnieniem z punktu widzenia zdrowia populacyjnego jest nikotynizm. Źródła wskazują, że w Polsce papierosy pali do 30% populacji dorosłych (Nizankowska-Mogilnicka *i in.*, 2007; Waśkiewicz *i in.*, 2008). Podobny odsetek uzależnionych od tytoniu jest na całym świecie – wg WHO w 2015 roku było to 1,2 miliarda ludzi (World Health Organization, 2015). Częściej palą mężczyźni, różnica ta jest szczególnie widoczna w krajach azjatyckich, gdzie mniej niż 5% kobiet jest uzależnionych od nikotyny (Hughes, Helzer i Lindberg, 2006). W niektórych badaniach wskazuje się, że palaczami są częściej osoby z niższym wykształceniem i mniejszymi zarobkami. Zamieszkiwanie w mieście lub na wsi wydaje się nie mieć tutaj znaczenia (Waśkiewicz *i in.*, 2008).

Rocznie z powodu nałogu umiera blisko pięć milionów osób na całym świecie (z tego 1,2mln w Europie), a palenie jest najważniejszą przyczyną zgonów, których można by uniknąć (Graul i Prous, 2005). Ryzyko, że osoba paląca przez całe życie umrze z powodu choroby związanej z nikotynizmem wynosi 50% (Doll *i in.*, 2004). Palenie papierosów prowadzi do powstawania nowotworów; wywołuje także liczne choroby nienowotworowe – głównie układu krążenia i oddechowego, ale także zaćmę, osteoporozę i paradontozę. Koszty leczenia samych odytoniowych chorób nienowotworowych w Polsce są obecnie szacowane na 18 miliardów złotych rocznie, z których zdecydowana większość jest przeznaczana na terapię POChP (Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc - ok. 1-2 miliony chorych w Polsce). Dodatkowe 15 miliardów to koszty pośrednie związane głównie z nieobecnością w pracy (Krzyżanowska i Głogowski, 2004).

Dyskusyjne bywa samo stosowanie rozpoznania uzależnienia od nikotyny oraz określanie stopnia jego ciężkości. Kryteria diagnostyczne dostosowane do innych uzależnień od substancji psychoaktywnych nie zawsze znajdują swoje odzwierciedlenie u osób palących. Na przykład, w przebiegu uzależnienia od papierosów nie jest charakterystyczne obniżenie aktywności społecznej, o czym wspomina DSM (Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego – ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (American Psychiatric Association, 2000). Duża odmienność tego nałogu sprawia, że połowa osób obecnie palących nie spełnia kryteriów uzależnienia od nikotyny

zgodnie z najczęściej używanymi klasyfikacjami chorób psychicznych (Hughes, Helzer i Lindberg, 2006). W omawianiu różnic podkreśla się, że tzw. „złoty standard” w ocenie nasilenia nałogu – FTND (Test Uzależnienia od Nikotyny Fagerstroma - ang. *Fagerstrom Test for Nicotine Dependence*) bardziej odzwierciedla fizyczne uzależnienie. Kryteria DSM natomiast zwracają większą uwagę na świadomość problemu, chęć rzucenia palenia lub zmiany nastroju w trakcie odstawiania papierosów (Moolchan *i in.*, 2002), domeny pozostające poza obszarem zainteresowania niniejszej pracy.

1.1. Współwystępowanie schizofrenii i uzależnienia od nikotyny

Od wielu lat badacze i klinicyści zwracają uwagę na częstsze uzależnienie od nikotyny u pacjentów ze schizofrenią niż w populacji ogólnej. Odsetek palących z rozpoznaniem schizofrenii w zależności od badanej grupy sięga 70-90% (Mitchell i Dahlgren, 1986; de Leon, 1996; Reichler *i in.*, 2001; Dani i Harris, 2005; Baker *i in.*, 2006). Rozpowszechnienie nikotynizmu jest znacznie częstsze nie tylko w porównaniu do populacji ogólnej (21-30% populacji USA pali papierosy) (Punnoose i Belgamwar, 2006), ale także w porównaniu do osób z innymi zaburzeniami psychicznymi (ok. 50% palących) (de Leon *i in.*, 1995; Hays, Ebbert i Sood, 2009). Tak duże rozpowszechnienie palenia papierosów wśród chorych psychicznie jest obserwowane w większości państw i, w przeciwieństwie do danych z populacji ogólnej, wydaje się być wyraźnie niezależne od czynników społecznych (de Leon, Becoña, *i in.*, 2002). Nie wykazano związku między rozpowszechnieniem nikotynizmu a używaniem innych substancji psychoaktywnych, stosowaniem leków przeciwpsychotycznych lub instytucjonalizacją chorych na schizofrenię (de Leon, Tracy, *i in.*, 2002). Wskazuje się raczej na powiązanie podatności na zachorowanie z wyższym ryzykiem uzależnienia od nikotyny, które można w części wyjaśnić czynnikami genetycznymi (Gurpegui *i in.*, 2005; Esterberg *i in.*, 2007; Diaz *i in.*, 2008).

Chorzy na schizofrenię są silniej uzależnieni, palą więcej, mocniej się zaciągają dymem papierosowym, używają papierosów o większej zawartości nikotyny i rzadziej rzucają palenie (Lohr i Flynn, 1992; Williams i Foulds, 2007; George *i in.*, 2008; Kelly *i in.*, 2011). Poziom nikotyny jest u nich wyższy, a szczytowe stężenie tej substancji osiągnęte szybciej niż w grupie kontrolnej już od pierwszego papierosa w ciągu dnia (Williams *i in.*, 2010). Podobnie kotynina, główny metabolit nikotyny, wykrywana w ślinie osiąga wyższe poziomy u chorych na schizofrenię w porównaniu do grupy kontrolnej przy tej samej ilości wypalanych papierosów (Strand i Nyback, 2005). Zespoły abstynencyjne w uzależnieniu od nikotyny są silniejsze u osób chorujących na schizofrenię (Ziedonis i George, 1997).

Wśród osób ze schizofrenią wyraźnie zaznacza się też grupa wypalających duże ilości papierosów. W pracy określa się ją angielskim terminem *heavy smokers* ze względu na brak powszechnie stosowanego odpowiednika w języku polskim. Stanowi ona około 43% palących chorych w porównaniu do 11% w populacji zdrowych osób palących (Wehring *i in.*, 2012). Samo określenie *heavy smokers* pozostaje dość niejasne. Najczęściej mówi się, że są to osoby, które wypalają powyżej jednej paczki papierosów dziennie (więcej niż 20 sztuk), ale w zależności od autorów można przeczytać także o osobach wypalających więcej niż 10, 15, 25, 30 lub więcej niż 40 papierosów dziennie (Husten, 2009; Schane, Ling i Glantz, 2010). Niedawne badania nie wykazały oczekiwanej różnicy między grupami osób chorujących na schizofrenię wypalających powyżej i poniżej jednej paczki papierosów dziennie w zakresie ogólnego funkcjonowania mierzonego GAF (Skala Ogólnej Oceny Funkcjonowania – ang. *Global Assessment of Functioning*), a także w odniesieniu do rasy, płci, BMI (wskaźnik masy ciała – ang. *body mass index*) czy stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego. Nie zaobserwowano także zmian w ciśnieniu tętniczym krwi ani w poziomie glukozy w surowicy krwi, a jedynymi różnicami były wyższe wartości cholesterolu i częstsze uzależnienie od alkoholu i kokainy u palących powyżej paczki papierosów dziennie (Wehring *i in.*, 2012). Śmiertelność w grupie *heavy smokers* jest trzykrotnie większa niż wśród niepalących chorych na schizofrenię (dwukrotnie większa dla wszystkich palących) (Kelly *i in.*, 2011).

Przygotowanie odpowiednich programów edukacyjnych, które mogłyby pomóc osobom chorym psychicznie zerwać z nałogiem napotyka wiele trudności, a ich efekty są ograniczone, co odzwierciedlają statystyki. W ciągu ostatnich dwudziestu lat rozpowszechnienie palenia papierosów w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii spadło z 27% do 19% przy niezmiennym odsetku osób palących wśród chorych psychicznie, sięgającym 40-50% (Burki, 2016). Wskazuje to na zupełny brak skuteczności tradycyjnych metod profilaktyki chorób odtytoniowych i terapii uzależnienia w stosunku do populacji chorych psychicznie, w tym chorych na schizofrenię, co może wynikać z innego, opisanego wyżej, sposobu palenia oraz dużej grupy osób ciężko uzależnionych.

Mimo początkowo sprzecznych wyników badań (Chambers, Krystal i Self, 2001; Zammit *i in.*, 2003), obecnie przyjmuje się, że ryzyko zachorowania na schizofrenię jest większe wśród osób palących tytoń (Weiser *i in.*, 2004), chociaż podłoże tej zależności nie jest jasne. Sięganie po papierosy może być wczesnym zwiastunem, objawem fazy prodromalnej albo też czynnikiem ryzyka wystąpienia psychozy. Ta ostatnia hipoteza uzyskała mocne dowody potwierdzające w postaci zakończonego w 2015 roku dużego, obejmującego ponad 1,5 mln osób, badania kohortowego, które wskazało, że korelacja nie

wynika z rozpoczęcia palenia w trakcie fazy prodromalnej schizofrenii, a sam nikotynizm jest czynnikiem, który pozwala prospektywnie przewidzieć ryzyko wystąpienia schizofrenii. Efekt ten wykazuje wyraźną zależność od dawki, czyli ilości wypalanych dziennie papierosów (Kendler *i in.*, 2015). W innym opublikowanym niedawno badaniu (Wolfe *i in.*, 2017) wykazano, że palenie papierosów powiązane jest nawet z podprogowymi objawami psychotycznymi w populacji zdrowych młodych ludzi (18 - 35 lat). Mówi się także o tym, że odstęp czasu między rozpoczęciem palenia a pierwszym epizodem psychotycznym mierzony w latach jest mniejszy dla schizofrenii niż dla innych psychoz (gdzie jedynym istotnym czynnikiem środowiskowym powiązanym z nikotynizmem było palenie papierosów przez ojca badanej osoby) (Riala *i in.*, 2005). Według niektórych badaczy u osób, które w przyszłości zachorują na schizofrenię występują przedchorobowe deficyty neuropsychologiczne, a palenie tytoniu łagodzi upośledzenie funkcji poznawczych (Stahl, 2013). Sami pacjenci podają, że po papierosy sięgają z tych samych powodów, co osoby bez zaburzeń psychotycznych (dla przyjemności, odprężenia, z powodu poczucia fizjologicznego uzależnienia) (Reichler *i in.*, 2001), ale także aby zmniejszyć nasilenie objawów negatywnych lub niepożądanych działań leków (Dalack, Healy i Meador-Woodruff, 1998), co jest zgodne z tzw. hipotezą samoleczenia, która opisana zostanie w dalszej części pracy.

Z drugiej strony, niektóre badania wskazują na większe natężenie objawów psychopatologicznych, zwłaszcza pozytywnych objawów schizofrenii, wyższe dawki stosowanych leków oraz częstsze hospitalizacje u osób palących chorych na schizofrenię, a także na młodszy wiek w momencie wystąpienia pierwszej psychozy i gorsze funkcjonowanie w społeczeństwie (w tym częstsze bezrobocie) (Goff, Henderson i Amico, 1992; de Leon i Diaz, 2005; Salokangas *i in.*, 2006; Kobayashi *i in.*, 2010; de Beaurepaire *i in.*, 2012; Krishnadas *i in.*, 2012). Największe wątpliwości wzbudza próba określenia związku między paleniem a obrazem klinicznym choroby. Oprócz wskazanych wyżej badań, są też doniesienia o większym nasileniu zarówno pozytywnych, jak i negatywnych objawów schizofrenii (Kao *i in.*, 2011), takie, które wskazują na brak jakichkolwiek odmienności (Barnes *i in.*, 2006; Kotov *i in.*, 2010) oraz takie, które sugerują powiązania tylko z jedną z domen (Patkar *i in.*, 2002; Aguilar *i in.*, 2005). Różnice w otrzymywanych wynikach wydają się zależeć przede wszystkim od doboru badanej grupy (pacjenci ambulatoryjni, hospitalizowani, pensjonariusze domów pomocy). Zagadnienie to zostanie dokładniej omówione w kolejnych rozdziałach. Dość jednoznacznie natomiast określa się, że samobójstwa są dwukrotnie częstsze u osób uzależnionych od nikotyny niezależnie od chorób współistniejących (Hughes, 2008; Hawton i van Heeringen, 2009). Biorąc pod uwagę, że klozapina (podobnie jak niektóre atypowe leki

przeciwpyschotyczne) zmniejsza istotnie ilość wypalanych papierosów (George *i in.*, 1995), można by się zastanawiać na ile powiązane jest to z powszechnie znanym działaniem tego leku polegającym na zapobieganiu samobójstwom (Meltzer *i in.*, 2003).

1.1.1. Różnice związane z płcią

W przeprowadzonym badaniu zdecydowano się na wyodrębnienie jedynie chorujących na schizofrenię mężczyzn ze względu na znaczne obserwowane różnice w zależności od płci w prawie każdym z badanych aspektów. Z dotychczasowych doniesień wynika, że u mężczyzn pierwsze objawy schizofrenii pojawiają się wcześniej, ich funkcjonowanie przedchorobowe jest gorsze, prezentują oni więcej objawów negatywnych i deficytów poznawczych. U kobiet, z kolei, częstsze jest występowanie objawów afektywnych, urojeń prześladowczych i halucynacji słuchowych przy jednoczesnej szybszej i lepszej odpowiedzi na leki przeciwpyschotyczne (Gur *i in.*, 1996; Leung i Chue, 2000). Różnice w psychopatologii nie wydają się być zależne od uwarunkowań kulturowych (Xiang *i in.*, 2010). Ponadto, u kobiet występuje zwiększone ryzyko występowania pozapiramidowych działań niepożądanych, w tym akatyzi (Menza *i in.*, 1991), a przebieg późnych dyskinez jest cięższy (Bhidayasiri *i in.*, 2013; Friedman, 2014). U mężczyzn natomiast częstsza jest IPD (idiopatyczna choroba Parkinsona – ang. *idiopathic Parkinson's disease*), która u osób ze schizofrenią bywa mylnie traktowana jako NIP (parkinsonizm indukowany neuroleptykami – ang. *neuroleptic-induced parkinsonism*).

Farmakokinetyka leków psychotropowych także różni się między płciami, co może prowadzić do zmian farmakodynamicznych. Do najczęściej podkreślanych zmiennych należą tempo i ilość absorbowanego leku, objętość dystrybucji, klirens nerkowy i eliminacja substancji oraz jej metabolizm wątrobowy. Przekłada się to bezpośrednio na konieczność stosowania niższych dawek leków u kobiet (Seeman, 2004; Bergiannaki JD, 2016). Obserwowano taką zależność między innymi w odniesieniu do klozapiny i olanzapiny (Rostami-Hodjegan *i in.*, 2004; Haslemo *i in.*, 2006). Kobiety palą też znacznie mniej i rzadziej niż mężczyźni, zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród chorych na schizofrenię (Poirier *i in.*, 2002; Hughes, Helzer i Lindberg, 2006; Yee *i in.*, 2015). Wynikać to może z innego podłoża uzależnienia. Mówi się, że za mechanizm jego powstawania u mężczyzn odpowiedzialne są bardziej czynniki związane z metabolizmem nikotyny i jej neurobiologicznym działaniem wzmacniającym uzależnienie (Perkins *i in.*, 2002, 2006), podczas gdy u kobiet decyduje bardziej warunkowanie bodźcami smakowymi i zapachowymi (Perkins, Gerlach i Ven, 2001), a mniejszą rolę mają czynniki farmakologiczne (Perkins *i in.*,

2006). Bardziej istotne w odniesieniu do kobiet pozostają czynniki kulturowe i społeczne (Zhang *i in.*, 2011). Przy rozpowszechnieniu uzależnienia od papierosów w Niemczech i USA sięgającym 25%, w Azji odnotowano podobny odsetek palących mężczyzn, ale jedynie poniżej 5% uzależnionych kobiet (Hughes, Helzer i Lindberg, 2006). Uwzględniając jedynie Chiny różnice były znacznie większe – 81% chorych na schizofrenię mężczyzn paliło wobec 5% palących kobiet (w populacji ogólnej było to odpowiednio 66% i 9%) (Zhang *i in.*, 2010). W innym badaniu ograniczonym do Sri Lanki wśród chorych na schizofrenię 20% mężczyzn paliło w czasie prowadzenia obserwacji, natomiast ze 150 badanych kobiet nie paliła ani jedna (Wijesundera, Hanwella i de Silva, 2014). Udowodniono ponadto, że tempo metabolizmu nikotyny i kotyniny różni się w zależności od płci i jest znacznie szybsze u kobiet (Benowitz *i in.*, 2006; Johnstone *i in.*, 2006). Kobiety mają także wyższe klirensy obu tych substancji (Benowitz, 2004).

1.2. Wpływ palenia papierosów na stan somatyczny chorych na schizofrenię

Osoby chorujące na schizofrenię żyją średnio o 15-25 lat krócej w porównaniu do populacji ogólnej (Newcomer, 2007; Saha, Chant i Mcgrath, 2007; Daumit *i in.*, 2008; Tiihonen *i in.*, 2009). Oprócz samobójstw, które są przyczyną około 10% zgonów chorych na schizofrenię wobec 1% w populacji ogólnej (Hennekens, 2007), głównymi powodami zwiększonej umieralności są choroby sercowo-naczyniowe, nowotwory, POChP, zapalenia płuc, cukrzyca (Brown, Inskip i Barraclough, 2000). Większość tych stanów jest bezpośrednio powiązanych z paleniem papierosów, przy czym sama nikotyna ma tutaj mniejsze znaczenie, a za procesy chorobowe odpowiedzialne są raczej pozostałe składniki dymu tytoniowego (przede wszystkim policykliczne węglowodory aromatyczne i powstające z nich wolne rodniki) (Benowitz, 2008).

Najczęstszy nowotwór, rak płuca, powoduje zgony wśród osób chorujących na schizofrenię dwa razy częściej (Brown, Inskip i Barraclough, 2000), a dla chorób sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular diseases* – CVDs) śmiertelność jest 1,5-3 razy częstsza niż u osób nie obciążonych schizofrenią (Weiss *i in.*, 2006; Hennekens, 2007; Kiejna, Piotrowski i Adamowski, 2014).

Większe jest też samo rozpowszechnienie CVDs i zespołu metabolicznego (Stevenson *i in.*, 2000; Mitchell *i in.*, 2013). Cukrzyca występuje u 15% chorych na schizofrenię, czyli co najmniej 2-3 razy częściej niż w populacji ogólnej (Holt, Bushe i Citrome, 2005). Często wiązane jest to ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych (Łoza, 2010), których niekorzystny wpływ na masę ciała, profil lipidowy czy poziom glukozy w surowicy

jest obecnie uznawany za oczywisty (Allison *i in.*, 1999; Bak *i in.*, 2014). Co ciekawe, mimo tej zależności, umieralność wśród chorych na schizofrenię jest większa w grupie leczonej klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi niż u osób poddawanych terapii atypowymi LPP (lekami przeciwpsychotycznymi) (Osborn *i in.*, 2007; Dean i Thuras, 2009). Niektórzy wskazują na częstszy nikotynizm u osób leczonych LPPIG (lekami przeciwpsychotycznymi I generacji) jako możliwą przyczynę tego stanu rzeczy (Barnes *i in.*, 2006; Matthews, Wilson i Mitchell, 2011; Tenback *i in.*, 2012; Gondek *i in.*, 2015). Biorąc pod uwagę, że 30% palących papierosy osób z rozpoznaniem schizofrenii umiera z powodu samego nowotworu płuc (Hennekens, 2007), wydaje się to być uzasadnione podejrzenie.

Nie można jednak zapominać o tym, że mimo sprzecznych doniesień (Weinmann, Read i Aderhold, 2009) umieralność w grupie, która stosuje LPP wydaje się być niższa niż wśród osób nieleczonych (Tiihonen *i in.*, 2009), co sugeruje, że podłożem problemu może być nasilenie objawów choroby, zapewne głównie negatywnych. Częstsze występowanie u chorych na schizofrenię cukrzycy (Hiles, 1956; Holt, Bushe i Citrome, 2005) i otyłości (Silverstone, Smith i Goodall, 1988) związane powszechnie ze stosowaniem klozapiny oraz niektórych atypowych LPP obserwowano u pacjentów jeszcze w latach przed wprowadzeniem tych leków do obrotu, a nowsze badania wykazały, że zależność taka występuje u pacjentów nawet przed wprowadzeniem jakiegokolwiek leczenia (Cohen *i in.*, 2006; Cohn *i in.*, 2006). Co prawda sporządzona niedawno metaanaliza (Bak *i in.*, 2014) sugeruje pogorszenie parametrów metabolicznych po niemal wszystkich, w tym klasycznych, neuroleptykach, ale sam mechanizm wydaje się być w dużej części związany ze wspólnym podłożem schizofrenii i chorób metabolicznych, na co wskazuje chociażby częstsze występowanie cukrzycy w rodzinach osób chorujących na schizofrenię (Prince *i in.*, 2007). W związku z faktem, że czynniki genetyczne są niemodyfikowalne, a nasze decyzje terapeutyczne mocno ograniczone stanem psychicznym pacjenta, zdarza się, że jedyną możliwą metodą zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób przewlekłych i zgonu u osoby chorej na schizofrenię pozostaje próba modyfikacji trybu życia ze szczególnym uwzględnieniem zalecenia zaprzestania palenia papierosów.

Dodatkowym problemem w leczeniu somatycznych chorób współistniejących u chorych na schizofrenię jest fakt ich gorszego dostępu do opieki zdrowotnej i mniejszej współpracy w procesie terapii, a także częstsze występowanie innych niż papierosy czynników ryzyka, takich jak niewłaściwa dieta, mała aktywność fizyczna czy niższy status socjoekonomiczny (Barnes i Kerwin, 2003; McCreadie, 2003). Osoby chorujące na schizofrenię nie czerpią korzyści z poprawiającej się jakości opieki medycznej, co powoduje,

że i tak duża dysproporcja w długości życia między osobami chorymi a populacją ogólną może się jeszcze powiększać (Reininghaus *i in.*, 2015).

1.3. Podłoże neurobiologiczne nikotynizmu w schizofrenii - hipoteza samoleczenia

Nikotyna jest głównym psychoaktywnym i uzależniającym składnikiem tytoniu. Działa na ośrodkowy układ nerwowy przede wszystkim jako agonista acetylocholinergicznym receptorów nikotynowych (NACH-R). Receptory te są kanałem jonowym bramkowanym ligandem (acetylocholiną) i występują przede wszystkim w korze mózgu, we wzgórzu, w hipokampie, mózdzku i w zwojach podstawy (Brody *i in.*, 2004). Modulacja NACH-R może poprawiać niektóre objawy zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii. Mówi się przede wszystkim o objawach negatywnych, depresyjnych, czy też o zaburzeniach funkcji poznawczych (pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze, uwaga) (Bacher *i in.*, 2010; Pietras i Witusik, 2011). Pojedyncze doniesienia wskazują też na redukcję objawów pozytywnych (Dalack i Meador-Woodruff, 1996). Ponadto papierosy wydają się zmniejszać nasilenie pozapiramidowych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych (Pietras i Witusik, 2011) zarówno poprzez obniżenie stężenia LPP w wyniku interakcji farmakokinetycznych, jak też przez bezpośredni mechanizm neurofizjologiczny. Wszystkie powyższe potencjalnie korzystne działania tytoniu bywają określane wspólnym mianem tzw. „samoleczenia”. Sformułowana w latach 90. ubiegłego wieku hipoteza samoleczenia (SMH – ang. *self-medication hypothesis*) (Glynn i Sussman, 1990; Goff, Henderson i Amico, 1992; Lohr i Flynn, 1992; Ziedonis *i in.*, 1994; Dalack, Healy i Meador-Woodruff, 1998; Taiminen *i in.*, 1998) jest tak naprawdę zbiorem niezależnych obserwacji, a działanie nikotyny i innych substancji zawartych w dymie papierosowym odbywa się za pośrednictwem różnych mechanizmów i interakcji. Wyniki badań są jednak sprzeczne (co może wynikać z różnic w doborze grup badanych, definiowania i sposobie oceny uzależnienia i psychopatologii oraz z heterogenicznej natury schizofrenii), a sama SMH budzi dużo kontrowersji, ponieważ, mimo oczywistego szkodliwego działania papierosów, bywa przez niektórych wykorzystywana jako usprawiedliwienie nikotynizmu i zniechęca do podjęcia interwencji terapeutycznej w zakresie uzależnienia. Potwierdzenie nawet części przypuszczeń pozwoliłoby na lepsze zrozumienie podłoża schizofrenii i być może przyspieszyło badania nad nowymi lekami celującymi w receptory nikotynowe. Czynnikiem ograniczającym prowadzenie farmakoterapii z uwzględnieniem receptorów nikotynowych może być przewidywany krótki czas działania związanych z ich desensytyzacją, ale pierwsze badania uwzględniające agonistów receptorów

nikotynowych przynoszą obiecujące rezultaty (Barr *i in.*, 2008; Shim *i in.*, 2012; Lieberman *i in.*, 2013).

W pojedynczym papierosie jest średnio 2mg nikotyny. Stanowi to 1-2% jego suchej masy. Połowa tej dawki dostaje się do organizmu w dymie papierosowym (Hukkanen, 2005; Benowitz, 2008). Po 15 sekundach od przeniknięcia zaciągniętej z dymem papierosowym nikotyny do krwioobiegu substancja ta dociera do mózgu osiągając maksymalne stężenie po 20-40 sekundach (Hukkanen, 2005). Czas połowicznego rozpadu nikotyny to około dwie godziny, ale jej główny metabolit, kotynina, utrzymuje się w organizmie nawet do 2 dni i jest łatwo wykrywalny w ślinie, co wykorzystuje się często w badaniach naukowych.

Nikotyna metabolizowana jest głównie przez enzymy wątrobowe: podjednostki 2A6 i 2D6 cytochromu P450 (CYP2A6, CYP2D6), UDP-glukuronylotransferazę (UGT1A4) i monooksygenazę zawierającą flawinę (FMO). Częściowo ulega ona także samoistnej przemianie do nornikotyny (bez udziału enzymów), a około 10% nikotyny jest wydalone w postaci niezmienionej (Nowak *i in.*, 1996; Quaak *i in.*, 2009). Polimorfizm CYP2A6, odpowiedzialnego za ok. 80% metabolizmu nikotyny, wydaje się być powiązany z większym ryzykiem rozwoju uzależnienia od papierosów. Osoby szybko metabolizujące nikotynę częściej sięgają po papierosa, z kolei badani z mniej aktywnym allelem lub wariantem niedoborowym enzymów wątrobowych uzależniają się zdecydowanie rzadziej (Nakajima i Yokoi, 2005; Siemińska, 2005; Thorgeirsson *i in.*, 2010). Oprócz czynników genetycznych na tempo metabolizmu wpływają płeć, wiek, rasa (powiązana zarówno z czynnikami genetycznymi, jak i środowiskowymi), stosowana dieta, przyjmowane leki, ciąża, ewentualne choroby nerek, a także samo palenie papierosów (Benowitz, Hukkanen i Jacob, 2009).

Uważa się, że nikotyna wywołuje mechanizm pozytywnego wzmocnienia w układzie nagrody i kary przyczyniający się do wzrostu ryzyka uzależnienia przez aktywację szlaków dopaminergicznych prowadzących z pola brzusznej nakrywki do kory i układu limbicznego mózgowia (Due *i in.*, 2002). Mowa o tzw. szlaku mezolimbicznym, którego nadmierna aktywacja wiązana jest m.in. z pozytywnymi objawami schizofrenii. Wynika to z faktu, że na powierzchni tych neuronów znajdują się cholinergiczne receptory nikotynowe $\alpha_4\beta_2$. Ich aktywacja zwiększa wydzielanie dopaminy i serotoniny (5HT). Dodatkowo, rozpad dopaminy jest zwolniony przez wywołaną paleniem zmniejszoną aktywność monoaminooksydazy (MAO) (Fowler *i in.*, 2003; Levin i Rezvani, 2007). Badania oparte na współczesnych metodach neuroobrazowania (Brody *i in.*, 2004; Scott *i in.*, 2007; Šagud *i in.*, 2009) potwierdzają, że u palących chorych na schizofrenię dochodzi pod wpływem nikotyny do zwiększonego wydzielania dopaminy, która skutkuje aktywacją neurotransmisji (m.in. przez

receptory D₂), a w konsekwencji do kompensacyjnego mechanizmu down-regulation układu dopaminergicznego poprzez zmniejszenie dostępności receptorów D₂ i D₃ (Fehr *i in.*, 2008) i transportera dopaminy (DAT) (Yang *i in.*, 2008). Z kolei mniejsza dostępność receptorów D₂ (także w przebiegu leczenia przeciwpsychotycznego, jak zostanie to opisane dalej) skutkuje prawdopodobnie większą ilością wypalanych papierosów (De Haan *i in.*, 2006).

Chociaż powszechnie mówi się o tym, że osoby młode w okresie przedchorobowym sięgają po papierosy w ramach próby samoleczenia występujących deficytów w obrębie przekazywania nikotynowego, w niektórych badaniach zwraca się także uwagę na to, że przewlekłe stymulowanie dopaminergicznych szlaków mezolimbicznych może przyczynić się do rozwoju schizofrenii (Weiser *i in.*, 2004). O ile związek między paleniem tytoniu a schizofrenią wciąż jest nie do końca jasny, wydaje się, że początek nałogu może być jedną z oznak okresu prodromalnego schizofrenii. Wykazano istotnie mniejszą różnicę w czasie między początkiem palenia a początkiem choroby u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w porównaniu do innych psychoz (Riala *i in.*, 2005) i prawdopodobnie stoi za tym pewnego rodzaju osobnicza, być może uwarunkowana genetycznie, podatność na zachorowanie na schizofrenię, która wiązana jest z większym ryzykiem rozwoju uzależnienia od nikotyny (de Leon, 1996; Gurpegui *i in.*, 2005; Diaz *i in.*, 2008).

Opisane wyżej pobudzenie neuronów układu nagrody zachodzi także w inny sposób – za pośrednictwem układu glutaminergicznego wskutek działania kwasu glutaminowego wydzielanego po aktywacji presynaptycznych receptorów nikotynowych α_7 . Wykazano, że po podaży nikotyny taka aktywacja w obrębie kory przedczołowej prowadzi do pobudzenia psychicznego i poprawy niektórych funkcji poznawczych (Leiser *i in.*, 2009; Thomsen *i in.*, 2010). U chorych na schizofrenię i ich rodzin częstsze jest występowanie dysfunkcji receptorów α_7 , która może być tymczasowo zniwelowana w szczytowym stężeniu nikotyny (Freedman *i in.*, 1997). Ta obserwacja podkreśla wagę receptorów α_7 i częściowo wydaje się tłumaczyć nie tylko częstość uzależnienia, ale także omawiane wcześniej mocniejsze zaciąganie się przez pacjentów chorych na schizofrenię dymem papierosowym.

Efekt stymulujący pojawiający się po wypaleniu papierosa oprócz powyżej opisanych mechanizmów powodowany jest także przez wzrost stężeń krążących adrenaliny i noradrenaliny oraz wzrost wydzielania wazopresyny, beta-endorfin, ACTH (hormonu adrenokortykotropowego – ang. *adrenocorticotropic hormone*) i kortyzolu. Z drugiej strony zwiększając wydzielanie acetylocholiny nikotyna powoduje pobudzenie czynności elektrycznej kory i w ten sposób odpowiada za efekt postrzegany jako uspokojenie przez osoby używające produktów zawierających nikotynę (Punnoose i Belgamwar, 2006). Szybka

desensytyzacja jakiej ulegają receptory nikotynowe powoduje, po ponownym uwrażliwieniu receptorów, uczucie głodu nikotynowego i jest jednym z mechanizmów, który prowadzi do częstszego sięgania po nikotynę i w konsekwencji do rozwoju uzależnienia (Balfour, 2004; Benowitz, 2010). Taka desensytyzacja zachodząca w obrębie układu kwasu gamma-aminomasłowego (GABA – ang. *gamma-aminobutyric acid*) za pośrednictwem receptorów α_7 hamuje wydzielanie GABA, co prowadzi do stymulacji wydzielania dopaminy w układzie motywacyjnym i przedłużenia uczucia przyjemności oraz odroczenia uczucia głodu.

Zwiększanie przez nikotynę wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym (i innych jądrach podstawy) oraz w korze przedczołowej ma szczególne znaczenie u chorych na schizofrenię i uważane jest za możliwy mechanizm prowadzący do rozwoju uzależnienia od tytoniu (Salokangas *i in.*, 2000). Występująca w przebiegu schorzenia obniżona aktywność dopaminergiczna w korze przedczołowej wiązana jest z objawami negatywnymi, a palenie papierosów mogłoby w omawiany wyżej sposób wpływać na neurofizjologię mózgowia poprawiając funkcjonowanie chorych (Glassman, 1993). Znajduje to potwierdzenie w badaniach SPECT (tomografia emisyjna pojedynczego fotonu – ang. *single photon emission computed tomography*), gdzie blokowanie receptorów D₂ przez leki przeciwpsychotyczne wyraźnie zwiększało prawdopodobieństwo palenia papierosów, a przerwanie leczenia LPP skutkowało zmniejszeniem ilości wypalanych papierosów (De Haan *i in.*, 2006). Tłumaczyłoby to również, dlaczego osoby przyjmujące atypowe leki przeciwpsychotyczne, a zwłaszcza klozapinę (której aktywność blokująca receptory D₂ jest znikoma), palą mniej niż pacjenci leczeni klasycznymi LPP. Niektórzy badacze krytykują jednak te obserwacje wskazując na umiarkowaną jakość danych wynikającą z małych grup pacjentów i sprzecznych doniesień (Matthews, Wilson i Mitchell, 2011).

Zwraca się także uwagę na przemijający korzystny wpływ nikotyny na funkcje poznawcze. Ma on wynikać m.in. z poprawy w bramkowaniu bodźców słuchowych. Chorzy na schizofrenię mają mniejszą zdolność utrzymania uwagi i przetwarzania informacji ze słuchu, co może wynikać właśnie z gorszego bramkowania odpowiedzi hipokampalnej na powtarzające się bodźce słuchowe. Sprawia to, że odfiltrowywanie dźwięków w tle jest trudniejsze niż ma to miejsce w przypadku osób zdrowych. Normalizacja słuchowych potencjałów wywołanych podażą nikotyny sugeruje, że nikotyna może zmniejszać problemy związane z przetwarzaniem informacji (Adler *i in.*, 1993). Na nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu nikotynowego u chorych na schizofrenię wskazują także odmienne niż w grupie osób zdrowych wyniki testów bramkowania sensorycznego i ruchów gałek

ocznych (wyniki były niezależne od zdolności do utrzymywania uwagi czy czujności) (Sherr *i in.*, 2002).

Oprócz neurofizjologicznego działania nikotyny, chorzy na schizofrenię mogą być bardziej podatni na rozwój uzależnień od substancji psychoaktywnych (Hartwell, Tolliver i Brady, 2009) ze względu na dysfunkcję w układzie glutaminergicznym prowadzącą do zaburzeń integracji w układach zarówno glutaminergicznym, jak i dopaminergicznym. Polega ona na zaburzeniu przekazywania bodźców z kory czołowej do hipokampa lub jądra dwuznacznego (Chambers, Krystal i Self, 2001; Conroy, Rodd i Chambers, 2007).

1.3.1. Interakcje z lekami przeciwpsychotycznymi

Podstawowym mechanizmem działania leków przeciwpsychotycznych jest blokowanie receptorów D₂. Osłabienie aktywności dopaminergicznej w strukturach podkorowych, zgodnie z dopaminergiczną koncepcją schizofrenii, prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów pozytywnych schizofrenii, nie wpływa natomiast na objawy negatywne i kognitywne, które wynikają u chorych na schizofrenię z mniejszej aktywności dopaminergicznej w korze przedczołowej (PFC – ang. *prefrontal cortex*) (Carlsson i Lindqvist, 1963). O ile działanie LPPIG na objawy schizofrenii wydaje się być ograniczone do tego mechanizmu i obejmuje cały ośrodkowy układ nerwowy, to w przypadku leków atypowych wpływ na układ dopaminergiczny jest bardziej selektywny. W niektórych sytuacjach LPPIIG (leki przeciwpsychotyczne II generacji) mogą nawet zwiększać przeżywalność dopaminergiczną (Horacek *i in.*, 2006), w czym doszukiwano się szans na poprawę w sferze objawów negatywnych. Obecnie wydaje się raczej, że taka selektywność wraz z oddziaływaniem na dodatkowe receptory układu serotonergicznego (aktywacja receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT₆, blokowanie 5-HT_{2A}, 5-HT₄) (Roth, Hanizavareh i Blum, 2004), noradrenergicznego (blokowanie α_1 i α_2) (Arnsten i Goldman-Rakic, 1985; Hertel, Fagerquist i Svensson, 1999; Franowicz i Arnsten, 2002; Svensson, 2003), glutaminergicznego (blokowanie NMDA – N-metylo-D-asparaginianu) (López-Gil, Artigas i Adell, 2010; Carli, Calcagno, Mainini, *i in.*, 2011; Carli, Calcagno, Mainolfi, *i in.*, 2011) prowadzi jedynie wtórnie do zmniejszenia niektórych objawów negatywnych przez poprawę funkcji poznawczych i objawów afektywnych przy jednoczesnym mniejszym nasileniu objawów pozapiramidowych (Tollefson i Sanger, 1997; Rosenheck *i in.*, 2003; Lieberman *i in.*, 2005).

Wiele spośród powszechnie stosowanych leków przeciwpsychotycznych wchodzi w farmakokinetyczne interakcje z substancjami zawartymi w dymie papierosowym. Sama nikotyna ma stosunkowo niewielki wpływ na metabolizm wątrobowy LPP, głównie poprzez

indukcję glukuronylotransferazy (UGT1A4, UGT1A9) (Liston, Markowitz i DeVane, 2001; Hukkanen, 2005), co może prowadzić do obniżenia stężenia niektórych LPPIG, oksazepamu, czy propranololu, który wykorzystywany bywa do leczenia akatyzi wywołanej LPP. Zdecydowanie większą rolę mają tutaj policykliczne węglowodory aromatyczne (PAH – ang. *polycyclic aromatic hydrocarbons*). Indukują one mikrosomalny układ wątrobowych enzymów cytochromu P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1 (Williams i Ziedonis, 2004; Hukkanen, 2005; Haslemo *i in.*, 2006). Niewykluczony jest także hamujący wpływ na receptory CYP2D6, jako że zaobserwowano, że palacze wolniej metabolizują nikotynę niż niepalący. Co prawda, za 80% metabolizmu nikotyny odpowiedzialny jest CYP2A6, ale wpływ PAH polega głównie na jego indukcji, a inhibicja tego enzymu przez niektóre składniki dymu tytoniowego nie jest na tyle duża, żeby wytłumaczyć zjawisko wolniejszego metabolizmu nikotyny (Nakajima i Yokoi, 2005).

O ile CYP1A1 jest enzymem pozawątrobowym i nie ma większego wpływu na metabolizm, to pozostałe podjednostki w mniejszym lub większym stopniu odpowiedzialne są za uzyskiwane we krwi stężenie stosowanych leków i innych substancji, w tym np. kofeiny (Lyon, 1999; Zevin i Benowitz, 1999; Ziedonis i Nickou, 2001; John *i in.*, 2007). Najistotniejsze znaczenie z punktu widzenia terapii schizofrenii ma wpływ PAH na aktywność CYP1A2, enzymu mającego swój udział w metabolizmie klozapiny, olanzapiny, czy haloperidolu. Ponadto palenie papierosów zmniejsza stężenie we krwi flufenazyny (Ereshefsky *i in.*, 1985), flupentiksolu (Goff, Henderson i Amico, 1992), zyklopiptoksolu (Jann, Ereshefsky i Saklad, 1985; Jørgensen *i in.*, 1985), chlorpromazyny (Miller, 1989; Goff, Henderson i Amico, 1992; Desai, Seabolt i Jann, 2001), tiotiksenu (Ziedonis i Nickou, 2001), karbamazepiny (Desai, Seabolt i Jann, 2001), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD; o około 25-50%) (Miller, 1989; Desai, Seabolt i Jann, 2001), trazodonu (Williams i Ziedonis, 2004), czy benzodiazepin (do 50%) (Miller, 1989; Desai, Seabolt i Jann, 2001). Najważniejsze klinicznie wydają się być interakcje z klozapiną oraz olanzapiną.

Palący pacjenci leczeni klozapiną mają w wyniku opisanych wyżej interakcji poziom leku we krwi zmniejszony nawet o 50% w porównaniu do osób niepalących w zależności od ilości i rodzaju wypalanych papierosów (Haring *i in.*, 1989, 1990; van der Weide, Steijns i van Weelden, 2003; Derenne i Baldessarini, 2005). Efekt ten jest zauważalny nawet gdy u osób palących stosowane są większe dawki klozapiny (Seppälä *i in.*, 1999; Rostami-Hodjegan *i in.*, 2004), a przy jednoczesnym stosowaniu walproinianów stężenie leku może być jeszcze niższe (Woroń i Marcin, 2011). Jest to o tyle istotne, że kwas walproinowy lub jego połączenie z solą sodową jest obecnie najczęściej dodawanym do klozapiny lekiem

przeciwpadaczkowym w profilaktyce przeciwdrgawkowej przy stosowaniu dużych dawek klozapiny. Taka dodatkowa interakcja może więc dotyczyć niemal wszystkich palących pacjentów stosujących klozapinę.

Podobne obniżenie stężenia (do 50%) obserwuje się także u chorych stosujących olanzapinę (Carrillo *i in.*, 2003; Gex-Fabry, Balant-Gorgia i Balant, 2003). W przypadku haloperidolu mówi się o obniżeniu stężenia leku we krwi o około 20% (Jann *i in.*, 1986; Shimoda *i in.*, 1999). Maksymalna indukcja metabolizmu wyżej wymienionych leków zachodzi przy wypalaniu dziennie 7-12 papierosów (Haslemo *i in.*, 2006).

Obniżenie poziomu leków we krwi osób palących sugerowałoby konieczność nawet dwukrotnego zwiększenia dawek u chorych stosujących klozapinę lub olanzapinę w porównaniu do osób niepalących (Carosella, Ossip-Klein i Owens, 1999; Williams i Ziedonis, 2004). Wiele badań potwierdza te obserwacje i wskazuje, że u palących chorych na schizofrenię stosowane są znacznie większe dawki leków (Goff, Henderson i Amico, 1992; Hughes, 1993; Ziedonis *i in.*, 1994; Salokangas *i in.*, 1997, 2006; Lyon, 1999; Krishnadas *i in.*, 2012). Nie należy jednak zapominać, że badania kliniczne, które określały zakres dawek terapeutycznych przeprowadzane były na całej populacji osób chorych na schizofrenię, z których zdecydowana większość paliła. Oznacza to, że bardziej należałoby rozważać redukcję dawki u osób niepalących. W praktyce klinicznej taka wiedza ma mniejsze znaczenie, ograniczone głównie do początkowego okresu terapii (Haslemo *i in.*, 2006), gdyż zalecane dawki leków są na ogół dostosowywane do stanu psychicznego pacjentów i ewentualnych działań niepożądanych. Należy jednak bezwzględnie wziąć pod uwagę interakcje z tytoniem, gdy pacjent zamierza zaprzestać palenia lub ograniczyć ilość wypalanych papierosów (Olivier, Lubman i Fraser, 2007; Hays, Ebbert i Sood, 2009). Nagłe rzucenie palenia może doprowadzić do gwałtownego wzrostu poziomu klozapiny lub olanzapiny we krwi, co niesie ze sobą ryzyko zwiększonej toksyczności tych leków i pojawieniem się wielu działań niepożądanych, nie wyłączając napadów drgawkowych lub jakościowych zaburzeń świadomości (Meyer, 2001; Zullino *i in.*, 2002; Bondolfi *i in.*, 2005; Derenne i Baldessarini, 2005). Sugerowane jest zmniejszenie dawek stosowanych leków przed upływem 3-6 tygodni po zaprzestaniu palenia papierosów, kiedy to dochodzi do pełnej zmiany metabolizmu przy udziale CYP1A2 (Baker, Lubman i Hides, 2010). Bardziej radykalne podejścia zakładają stałe monitorowanie poziomu leku przy jednoczesnej codziennej redukcji dawki o 10% do czwartego dnia od zaprzestania palenia (Faber i Fuhr, 2004). Ma to szczególne znaczenie także w przypadkach przymusowej abstynencji od tytoniu, np. w warunkach hospitalizacji

psychiatrycznej. Wzrost stężenia klozapiny we krwi u chorych palących po przerwaniu palenia sięgał 71,9% (Meyer, 2001).

Innym aspektem wzajemnych relacji między paleniem tytoniu a stosowaniem LPP jest wpływ leków na ilość wypalanych papierosów. Nikotyna, jako substancja metabolizowana przez CYP2A6 i CYP2D6, podlega interakcjom ze strony wszystkich substancji indukujących lub prowadzących do zahamowania tych enzymów. Spośród leków stosowanych często u chorych na schizofrenię silnymi inhibitorami CYP2D6 są LPPIG (chlorpromazyna, lewomepromazyna, haloperidol), SSRI (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny – ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*) oraz inne leki przeciwdepresyjne (mirtazapina, wenlafaksyna, a także amitryptylina, która bywa dołączana do klozapiny w celu zmniejszenia polekowego ślinotoku). Leki te zwalniają metabolizm nikotyny. Ponadto istotnym induktorem CYP2A6 jest karbamazepina, a UGT1A4 i UGT1A9 są blokowane przez imipraminę (Hukkanen, 2005; Pietras i Witusik, 2011).

LPP wpływają także na palenie tytoniu przez bezpośrednie oddziaływanie na OUN. Wyżej wspomniano już, że LPPIG mogą nasilać zachowania związane z nałogiem wskutek blokowania przekąźnictwa dopaminergicznego (De Haan *i in.*, 2006). Stosowanie leków atypowych wiąże się z mniejszą liczbą wypalanych papierosów (Barnes *i in.*, 2006), a zmiana leczenia na leki atypowe, a zwłaszcza na klozapinę, skutkuje często ograniczeniem palenia papierosów (George *i in.*, 1995; McEvoy i Brown, 1999; Combs i Advokat, 2000; A. I. Green, 2006). Może też ułatwić całkowite rzucenie palenia przy wsparciu nikotynowej terapii zastępczej (NTZ), bupropionu lub wardenikiliny (przy wszystkich zastrzeżeniach związanych z bezpieczeństwem stosowania tych leków u chorych na schizofrenię) (George *i in.*, 2002; Gonzales *i in.*, 2006). Ponieważ metabolizm leków zmienia się przez policykliczne węglowodory aromatyczne, przy zastąpieniu papierosów NTZ należy również dostosować dawkę stosowanego LPP (Perry *i in.*, 2005). Należy również pamiętać o dużym zróżnicowaniu funkcjonowania CYP1A2 wynikającym z polimorfizmu genetycznego genu CYP1A2 oraz z pochodzenia etnicznego (Rostami-Hodjegan *i in.*, 2004).

Oprócz faktu, że klozapina ma wyjątkowo małe, jak na LPP, powinowactwo do receptorów D₂, silnie blokuje ona receptory α_2 -adrenergiczne, co prowadzi do zwiększenia poziomu noradrenaliny. Obydwa te mechanizmy powodują normalizację przekąźnictwa w układzie nagrody, co może ułatwiać zaprzestanie palenia papierosów lub stosowania innych substancji psychoaktywnych (Green *i in.*, 1999; Pietras i Witusik, 2011). Inne hipotezy dotyczące wpływu stosowania LPPIG na palenie papierosów w bardziej bezpośredni sposób nawiązują do SMH sugerując, że LPPIG mają mniej działań niepożądanych, które mogą ulec

znielowaniu podczas palenia tytoniu, że leczenie objawów negatywnych schizofrenii zmniejsza potrzebę sięgania po papierosa oraz, że LPPIIG zmniejszają skuteczność wzmocnienia do jakiego dochodzi po nikotynie. Autorzy podkreślają jednak niedostatek badań oceniających zmiany w nasileniu objawów psychopatologicznych w odniesieniu do ilości wypalanych papierosów i stosowanego leczenia (Matthews, Wilson i Mitchell, 2011).

Kolejnym problemem w ocenie zależności nikotynizmu od stosowanego leczenia jest fakt, że mimo licznych prób stworzenia „złotego standardu” nie ma obecnie optymalnego sposobu wyliczania ekwiwalentnych dawek leków, a każda z metod ma istotne wady (Patel *i in.*, 2013). W przypadku najpopularniejszej z metod, ekwiwalentów chlorpromazyny (ang. chlorpromazine equivalent doses – CPZE) mówi się przede wszystkim o zakładanej liniowej zależności między stosowaną dawką a skutecznością, co nie jest prawdą chociażby dla haloperidolu (Atkins *i in.*, 1997). Wątpliwości może budzić wykorzystywanie obserwacji klinicznych jako źródeł do wyliczeń CPZE, co może prowadzić do preferowania leków sedujących i przeciwłękowych, sprawiając że np. haloperidol będzie wydawał się mniej skuteczny niż chlorpromazyna (Mullen, Caan i Smith, 1994). Z kolei wyraźny związek CPZE z siłą blokowania receptora D₂ jest przez niektórych badaczy uznawany za cechę mogącą utrudniać ocenę dawek leków atypowych (Rijcken *i in.*, 2003), których mechanizm działania w dużej mierze opiera się na innych receptorach. Z drugiej strony jednak, jest to przewaga CPZE nad innymi metodami przy badaniu związku dawki LPP z nasileniem objawów pozapiramidowych (Barr *i in.*, 2010), choć takie wykorzystanie dawek ekwiwalentnych (ang. equivalent doses – ED) jest według niektórych autorów sprzeczne z ich podstawowym przeznaczeniem, czyli badaniem skuteczności w redukowaniu objawów (Patel *i in.*, 2013). Osobnym problemem są występujące w dostępnym piśmiennictwie różnice w wartościach ekwiwalentów, które w krańcowych przypadkach dla niektórych leków mogą sięgać 500% (Dewan i Koss, 1995).

W niektórych badaniach wykorzystywane bywają także: opracowany przez WHO wskaźnik zdefiniowanej dziennej dawki (ang. *Defined Daily Dose* – DDD) (World Health Organization, 2013), ED wyliczone przy pomocy równań liniowych (Andreasen *i in.*, 2010) oraz ustalone na podstawie międzynarodowego consensusu (Gardner *i in.*, 2010). Metodzie równań liniowych zarzuca się stosowanie zbytniego uproszczenia i mało solidne podstawy wyliczeń, a consensusowi opublikowanemu przez Gardniera możliwe błędy metodologiczne (Patel *i in.*, 2013).

DDD definiowana jest jako „przyjmowana średnia dzienna dawka podtrzymująca dla stosowanego u dorosłych leku w jego głównym wskazaniu” (World Health Organization,

2013). Pozwala ona na porównanie dawkowania między praktycznie wszystkimi lekami przeciwpsychotycznymi i pozwala na kalkulację dawki kumulatywnej w przypadku stosowanej politerapii. Jest wyliczana przez WHO na podstawie przeglądu publikowanych metaanaliz (Nosè *i in.*, 2008), co stanowi jej przewagę nad CPZE. W przeciwieństwie do CPZE jest także często aktualizowana (Rijcken *i in.*, 2003). Mimo tych ewidentnych zalet DDD posiada wiele ograniczeń. Dane wykorzystywane dla wyliczeń różnią się w zależności od leku i pozostają niejawnie, niemożliwe do weryfikacji przez niezależnych badaczy (Leucht *i in.*, 2016). Sama WHO podkreśla, że DDD jest tylko standaryzowaną miarą zużycia leków, a stosowanie jej do pomiarów ekwiwalentnych dawek leków może być mylące (World Health Organization, 2013). Określana dawka jest dawką podtrzymującą i ma większe odniesienie do przewlekle chorych, więc wykorzystanie DDD w odniesieniu do hospitalizacji związanych z zaostrzeniem psychozy także wydaje się być nieodpowiednie. DDD nie odzwierciedla też wystarczająco relacji między dawką leku a nasileniem objawów pozapiramidowych (EPS – ang. *extrapyramidal symptoms*), zwłaszcza w porównaniu do CPZE (Barr *i in.*, 2010). Wszystkie powyższe mogą być przyczyną obserwowanych dużych rozbieżności między wynikami otrzymywanymi przy wyliczeniach z użyciem DDD i CPZE (Rijcken *i in.*, 2003; Barr *i in.*, 2010). Zgodnie z najnowszymi sugestiami powinno się w miarę możliwości stosować inne niż DDD metody wyliczenia ekwiwalentnych dawek leków (Leucht *i in.*, 2016).

1.3.2. Objawy pozapiramidowe

Zachodząca w wyniku działania LPP blokada receptorów dopaminergicznych (zwłaszcza D₂) i osłabienie przekaźnictwa dopaminergicznego w obszarach pozapiramidowych prowadzi do wystąpienia różnorodnych objawów niepożądanych, które wspólnie określane są mianem EPS (Weiden, 2007). Zaliczają się do nich zespół parkinsonowski, akatyzja, dystonie, dyskinezy oraz złośliwy zespół neuroleptyczny. Prawdopodobieństwo ich występowania oraz nasilenie zależne jest od dawki stosowanego LPP i ogólnie przyjmuje się, że jest większe wśród tzw. LPPIG, co wynika z innej charakterystyki oddziaływania na receptory w przypadku leków atypowych. Takie uproszczenie budzi pewne zastrzeżenia (Leucht *i in.*, 2013), a wskazywanie na krótszy okres wiązania z receptorami D₂ i dodatkową blokadę receptorów serotonergicznych 5HT_{2A} jako mechanizm ochronny w lekach atypowych (Fleischhacker, Lemmens i Van Baelen, 2001; Thanvi i Treadwell, 2009) bywa ostatnio krytykowane (Meltzer *i in.*, 2012; Friedman, 2014). Kolejnym czynnikiem ryzyka jest politerapia i łączenie LPPIG i LPPIIG (Burgoyne *i in.*,

2004), natomiast stosowanie risperidonu (Emsley *i in.*, 2008; Rosenheck *i in.*, 2011) lub olanzapiny (Hill, Sun i McDonnell, 2014) w formie iniekcji o przedłużonym działaniu (ang. *long acting injectable* – LAI) powoduje stabilizację poziomu leku i zmniejsza niebezpieczeństwo wystąpienia EPS.

Objawy te, oceniając je zbiorowo, występowały nawet u 60% przewlekle leczonych chorych z rozpoznaniem schizofrenii, gdy uwzględniano jedynie pacjentów leczonych LPPIG i klozapiną (Janno *i in.*, 2004). Stanowią one duży dyskomfort dla pacjenta, prowadzą do obniżenia jakości życia, pogarszają współpracę pacjenta z lekarzem, wymagają stosowania dodatkowych leków, przyczyniają się do stygmatyzacji chorych psychicznie, niekiedy do ich samobójstwa (Casey i Keepers, 1988; Bhavnani i Levin, 1996; Cem Atbaşoğlu, Schultz i Andreasen, 2001; Hansen, 2001; Friedman, 2014). Pacjenci z EPS wydają się także mieć bardziej nasilone objawy negatywne (Høiberg i Nielsen, 2006), chociaż nie należy tutaj zapominać o trudnościach interpretacyjnych. Bradymimia może być oceniana jako sztywny afekt, bradykinezja jako spowolnienie psychoruchowe, bierne wycofanie społeczne może wynikać z niesprawności ruchowej lub poczucia niesprawności i związanym z nim wstydem.

Pierwszym zaleceniem terapeutycznym w przypadku pojawienia się EPS jest redukcja dawki neuroleptyku lub zmiana na inny lek przeciwpsychotyczny, w dalszej kolejności należy rozważyć dołączenie leku korygującego. Stosowanie leków korygujących przekąźnictwo dopaminergiczne często związane jest z działaniem cholinolitycznym i może prowadzić do wystąpienia późnych dyskinez i pogorszenia funkcji poznawczych, które i tak są obniżone u chorych na schizofrenię (Desmarais, Beauclair i Margolese, 2012). Biorąc dodatkowo pod uwagę fakt, że odstawienie stosowanych leków cholinolitycznych skutkuje poprawą niektórych z objawów schizofrenii, obecnie nie jest zalecane przewlekle ich stosowanie w terapii (Desmarais, Beauclair i Margolese, 2012), ani też w profilaktyce EPS (Burgoyne *i in.*, 2004).

Uważa się, że aby pojawiły się objawy pozapiramidowe konieczne jest zablokowanie 80% receptorów D₂ w OUN (Kapur *i in.*, 2000). Wbrew wcześniejszym podejrzaniom przedstawianym w formie tzw. dogmatu neuroleptycznego (Haase, 1961), wystąpienie EPS nie jest wyznacznikiem skuteczności leku. Podejście takie zostało pierwotnie podważone przez obserwację działania klozapiny, najsilniejszego z LPP, którego efektywność w małym stopniu opiera się na blokadzie receptorów D₂, czego skutkiem jest bardzo rzadkie wywoływanie objawów pozapiramidowych (Leucht *i in.*, 2013). Obecnie ocenia się, że do skutecznego przeciwpsychotycznego działania leku konieczne jest zablokowanie 60-70% receptorów dopaminergicznych (Kapur *i in.*, 2000), ale możliwe jest też działanie

przeciwpyschotyczne w innych mechanizmach, jak to ma miejsce chociażby w przypadku pimawanseryny – zarejestrowanej przez FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków – ang. *Food and Drug Administration*) w 2016 substancji, która leczy psychozy w przebiegu choroby Parkinsona poprzez blokowanie aktywności 5-HT_{2A}, pozostając bez wpływu na przekąźnictwo dopaminergiczne (Meltzer *i in.*, 2012; Food and Drug Administration, 2016).

Palenie papierosów wśród chorych na schizofrenię leczonych LPP może przyczyniać się do złagodzenia niektórych EPS poprzez co najmniej dwa mechanizmy oddziaływania. Zawarte w dymie nikotynowym PAH przyczyniają się do obniżenia stężenia leku (mechanizm ten opisano w poprzednim podrozdziale) i w ten sposób prowadzą do zmniejszenia blokady receptorów dopaminergicznych. Z drugiej strony, nikotyna poprzez swoje bezpośrednie działanie na OUN (aktywacja nigrostriatalnej części układu dopaminergicznego) także redukuje nasilenie objawów (Bidzan, 2009). Te obserwacje przyczyniły się do sformułowania omawianej SMH (Goff, Henderson i Amico, 1992; Kumari i Postma, 2005; Matthews, Wilson i Mitchell, 2011). Po dokładniejszym przyjrzeniu się przeprowadzonym badaniom okazuje się jednak, że wpływ palenia papierosów na EPS nie jest tak jednoznaczny. Najwięcej dowodów istnieje na redukcję objawów parkinsonowskich, poparte jest to także badaniami nad chorymi z chorobą Parkinsona. Doniesienia dotyczące akatyzy i późnych dyskinez są sprzeczne.

Zespół parkinsonowski, którego głównymi objawami są drżenia, sztywność mięśni, bradykineza i niestabilność postawy najczęściej występuje jako idiopatyczny, w przebiegu choroby Parkinsona lub też w trakcie terapii neuroleptykami (Thanvi i Treadwell, 2009). W tym drugim przypadku nie zachodzi charakterystyczne dla choroby Parkinsona zwyrodnienie nigrostriatalne z ubytkiem prążkowiowego transportera dopaminy, rzadziej pojawia się drżenie, a objawy ustępują po zaprzestaniu stosowania LPP (Klawans Jr, Bergen i Bruyn, 1973). Podejrzewa się, że w niektórych przypadkach, gdy odstawienie LPP nie powoduje ustąpienia zespołu parkinsonowskiego mamy do czynienia z idiopatyczną chorobą Parkinsona, która została wyindukowana zastosowaniem neuroleptyku (Bogucki, 2009; Kaca-Oryńska i Łoza, 2014). Może to mieć związek z nieustaloną genetyczną predyspozycją do parkinsonizmu. Neurotoksyczny wpływ LPP na podatny układ dopaminergiczny mógłby prowadzić do wyindukowania, a w trakcie długoterminowego leczenia do przyspieszenia postępu procesu chorobowego w mechanizmie samowzmocnienia (Erro, Bhatia i Tinazzi, 2015). Częstość występowania NIP szacuje się na 19-36% (McCreadie, Barron i Winslow, 1982; McCreadie, Robertson i Wiles, 1992; van Harten *i in.*, 1996; Muscettola *i in.*, 1999; Modestin *i in.*, 2000; Janno *i in.*, 2005), ale może ona być nawet wyższa biorąc pod uwagę trudności diagnostyczne związane z nakładaniem się objawów NIP i objawów negatywnych

schizofrenii (Prosser *i in.*, 1987; Stahl i Buckley, 2007). Do terapii poneuroleptycznego zespołu parkinsonowskiego stosowane są m.in. biperiden i pridinol. Stosowanie leków oddziałujących bezpośrednio na receptory dopaminergiczne, np. lewodopy nie jest uzasadnione wobec zablokowania tych receptorów przez stosowane LPP (Desmarais, Beauclair i Margolese, 2012). Powiązania między objawami parkinsonowskimi a paleniem papierosów są bardziej ewidentne w przypadku IPD niż NIP. Udowodniono, że w przebiegu degeneracji neuronalnej istoty czarnej śródmózgowia dochodzi do utraty receptorów nikotynowych układu cholinergicznego $\alpha_6\beta_2$, $\alpha_4\beta_2$ i α_7 (Olanow i Tatton, 1999; Quik, Bordia i O’Leary, 2007). Nikotyna oprócz zwiększania ekspresji tych receptorów (Gentry i Lukas, 2002), stymuluje także receptory dopaminergiczne prądkowia oraz blokuje fibrylację α -synukleiny zwalniając postęp choroby Parkinsona (Quik, 2004; Hong, Fink i Uversky, 2009). Przejawia się to bezpośrednio zmniejszeniem nasilenia EPS i poprawą funkcji poznawczych chorych na IPD (Ishikawa i Miyatake, 1993; Fagerstrom *i in.*, 1994; Kelton *i in.*, 2000), chociaż poprawa ta jest kwestionowana przez niektórych badaczy (Clemens *i in.*, 1995; Ebersbach *i in.*, 1999; Vieregge *i in.*, 2001; Barnes *i in.*, 2006). Za potencjalnie korzystne działanie w chorobie Parkinsona odpowiedzialna wydaje się być nie tylko sama nikotyna, ale także jej metabolity – kotynina (działająca cytoprotekcyjnie) i normikotyna (zmniejszająca agregację β -amyloidu) (Buccafusco i Terry, 2003; Dickerson i Janda, 2003).

Opublikowano badania, zgodnie z którymi u palących chorych na schizofrenię częstotliwość występowania i nasilenie objawów parkinsonowskich są mniejsze niż u niepalących (Decina *i in.*, 1990; Goff, Henderson i Amico, 1992) oraz badania wskazujące na brak różnic między tymi grupami chorych (Menza *i in.*, 1991; Jiang *i in.*, 2013). W związku z faktem, że opisywane wyżej działanie nikotyny i jej metabolitów nie powinno poprawiać stanu chorych z parkinsonizmem polekowym, można się zastanawiać, czy sprzeczne wyniki nie wynikają z faktu, że obserwowana u tych pacjentów poprawa nastąpiła dlatego, że ich objawy były tak naprawdę wyindukowanymi przez LPP objawami rozpoczynającej się choroby Parkinsona. Większość dotychczas przeprowadzanych obserwacji nad wpływem nikotynizmu na EPS chorych na schizofrenię była krótkotrwała, stosowane skale nie różnicowały objawów na symetryczne i asymetryczne, a IPD nie była wykluczona badaniem SPECT. Ponadto, niektórzy badacze całkowicie poddają w wątpliwość związek między występowaniem objawów pozapiramidowych po LPP a zablokowaniem nigrostriatalnego szlaku dopaminergicznego, co uzasadniają opóźnieniem w wystąpieniu objawów parkinsonowskich, podczas gdy do zablokowania receptorów dopaminergicznych dochodzi

natychmiastowo po podaniu leku. Podejrzewa się wpływ jakiegoś innego, bardziej złożonego mechanizmu (Casey, 1994; Burgiyone *i in.*, 2004; Thanvi i Treadwell, 2009).

W przypadku akatyzi sytuacja jest bardziej jednoznaczna, a bezpośredni związek z blokadą receptorów dopaminergicznych oczywisty (Burgiyone *i in.*, 2004). Jest to zespół objawów obejmujący niepokój psychoruchowy, niezdolność usiedzenia lub ustania w miejscu, częste zmiany pozycji. Towarzyszy im często tazykinezja, czyli przymus chodzenia. Objawy te występują najczęściej po terapii LPP (na ogół na początku leczenia danym neuroleptykiem), a natężenie ich występowania zależne jest od dawki leku. Rzadziej występuje po lekach przeciwdepresyjnych lub w przebiegu IPD (Zyss, Banach i Zieba, 2009). Objawy mogą być subiektywne lub obiektywnie obserwowane (Rowland, 2004) i są przyczyną niepowodzenia w leczeniu u około 30% chorych (Høiberg i Nielsen, 2006). Akatyza w charakterze objawów jest nieco zbliżona do zespołu niespokojnych nóg (ang. *restless legs syndrome* – RLS) (Ekbom, 1960) i jest jedynym pozapiramidowym działaniem niepożądanym występującym po klozapinie (Kaca-Oryńska i Łoza, 2014). Leczenie polega przede wszystkim na redukcji dawki lub zmianie neuroleptyku. Można także rozważyć dołączenie leków korygujących, jak np. propranololu lub amantadyny (Kaca-Oryńska i Łoza, 2014). U chorych palących stężenie propranololu może być obniżone wskutek interakcji farmakokinetycznych (indukcja UGT1A4 przez nikotynę) (Punnoose i Belgamwar, 2006). Związek palenia papierosów z występowaniem akatyzi wydaje się niejasny. Niektórzy badacze wskazują na redukcję nasilenia objawów pod wpływem nikotyny (Anfang i Pope, 1997; Barnes *i in.*, 2006) wspierając SMH, inne badania pokazują brak związku lub wręcz nasilenie objawów u palących chorych na schizofrenię (Goff, Henderson i Amico, 1992).

Innym ostrym zaburzeniem pozapiramidowym związanym ze stosowaniem LPP są dystonie. Są to napadowe zaburzenia ruchowe polegające na silnych skurczach mięśni prowadzące do gwałtownych ruchów gałek ocznych (tzw. napady wejrzeniowe), skrętów głowy, szyi, języka, czasami także tułowia i kończyn. Występują w pierwszych dniach stosowania leczenia, predysponowani są mężczyźni, osoby młode, pacjenci leczeni LPPIG, zwłaszcza w iniekcjach domięśniowych. Najczęstszym leczeniem jest pozajelitowe podanie biperidenu. Czasami stosowane są diazepam lub amantadyna. LPP, który spowodował dystonie powinien być odstawiony, a leczenie przeciwpsychotyczne kontynuowane przy użyciu bezpieczniejszego preparatu, najczęściej z grupy leków atypowych (Chan *i in.*, 2010).

Nie zastosowanie się do zaleceń dotyczących odstawienia LPP przy wystąpieniu ostrych EPS może prowadzić do wystąpienia najcięższego możliwego powikłania leczenia neuroleptykami, czyli złośliwego zespołu neuroleptycznego. Jest to stan zagrożenia życia

przebiegający z wysoką gorączką, sztywnością mięśniową, objawami katatonicznymi i zaburzeniami ze strony autonomicznego układu nerwowego.

Późne dyskinezy to hiperkinetyczne zaburzenie ruchowe pojawiające się w przebiegu przewlekłego stosowania LPP polegające na mimowolnych ruchach jamy ustnej, mięśni języka i mięśni mimicznych (Jeste i Wyatt, 1982). W cięższych przypadkach obserwuje się także ruchy kończyn, tułowia, szyi. Występowanie dyskinez jest częstsze po klasycznych neuroleptykach, ale patogenezą nie jest do końca jasna. Uważa się, że występowanie zaburzeń wynika z procesów neurodegeneracyjnych lub może mieć związek z nadwrażliwością receptorów dopaminergicznych prądkowia (Kirch, Alho i Wyatt, 1988). Zalecenia terapeutyczne są zbliżone do ordynowanych w innych EPS (zaleca się m.in. zmianę ewentualnie stosowanego leku klasycznego na atypowy), ale objawy nie wycofują się łatwo, nierzadko są nieodwracalne (Soares-Weiser i Rathbone, 2006; Soares-Weiser i Fernandez, 2007; Bhidayasiri *i in.*, 2013; Cloud, Zutshi i Factor, 2014). Mimo niejasności dotyczących wpływu palenia na późne dyskinezy, większość badań przemawia za większym ryzykiem wystąpienia objawów u chorych palących (Binder *i in.*, 1987; Yassa *i in.*, 1987; Nilsson *i in.*, 1997; Ellingrod, Schultz i Arndt, 2002; Chong *i in.*, 2003), choć nie brak publikacji poddających to stwierdzenie w wątpliwość (Menza *i in.*, 1991; Patterson, Swingler i Willows, 2005; Zhang *i in.*, 2011; Jiang *i in.*, 2013). Nadal nie jest jasne, czy między paleniem papierosów a wystąpieniem późnych dyskinez występuje związek przyczynowo-skutkowy. Wydaje się, że należy wykluczyć prostą interpretację stwierdzającą, że osoby palące przyjmują większe dawki leków (co nie zawsze jest prawdą), a to przekłada się na większe ryzyko dyskinez. W wyniku wspomnianych wyżej interakcji farmakokinetycznych dochodzi bowiem do obniżenia stężenia stosowanych neuroleptyków we krwi (Diehl *i in.*, 2009). Wyniki są trudne do interpretacji także dlatego, że 9-17% chorych na schizofrenię demonstruje ruchy mimowolne jeszcze przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia przeciwpsychotycznego (Pappa i Dazzan, 2009).

Podsumowując, badania dotyczące powiązań nikotynizmu z objawami pozapiramidowymi są niejednoznaczne. Nawet w publikacjach, w których dowody na taki związek są silne, autorzy nie są w stanie wyjaśnić co jest przyczyną, a co efektem. Wynika to na ogół z faktu, że przeprowadzane badania polegają często na jednorazowej ocenie palenia i nasilenia EPS lub na jedynie krótkotrwałej obserwacji. Biorąc pod uwagę występujące sprzeczności oraz opisywane we wcześniejszych rozdziałach zjawisko częstszego sięgania po papierosy przed początkiem choroby (McEvoy i Brown, 1999), wydaje się mało prawdopodobne, żeby występowanie objawów pozapiramidowych w trakcie leczenia

neuroleptykami stanowiło zasadniczy powód dużego rozpowszechnienia nikotynizmu u chrych ze schizofrenią.

1.3.3. Objawy negatywne i wytwórcze

W praktyce często stosuje się uproszczony podział objawów schizofrenii na pozytywne i negatywne. Objawy pozytywne, inaczej wytwórcze, wiązane są z nadmiernym przekąźnictwem dopaminergicznym w obrębie szlaku mezolimbicznego. Należą do nich urojenia, omamy, pobudzenie psychoruchowe, agresja, wrogość, rozkojarzenie toku myślenia. Z kolei objawy negatywne wynikają z deficytu przekąźnictwa dopaminergicznego w obrębie kory przedczołowej i szlaku mezokortykalnego, a zaliczamy do nich apatię, awolicję, jednostajny afekt, brak motywacji, wycofanie społeczne (Crow, 1980b; Andreasen i Olsen, 1982). Już pierwsze wprowadzone neuroleptyki, obecnie nazywane klasycznymi lub LPIIG, zmniejszały istotnie nasilenie objawów pozytywnych choroby, dopiero jednak wprowadzenie klozapiny, a także atypowych leków przeciwpsychotycznych uważane było za przełom w odniesieniu do objawów negatywnych. Obecnie, wraz z kolejnymi badaniami, działanie LPIIG na objawy negatywne jest coraz częściej poddawane w wątpliwość, a obserwowaną poprawę w tym aspekcie wiąże się raczej z działaniem przeciwdepresyjnym tych leków, względnie z mniejszym niekorzystnym wpływem na funkcje poznawcze lub objawy pozapiramidowe w porównaniu do klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Brak skutecznych metod leczenia objawów negatywnych (Fusar-Poli *i in.*, 2015) powoduje skierowanie zainteresowania na nikotynę, która wydaje się mieć korzystny wpływ w tej domenie (Goswami *i in.*, 2004) poprzez zwiększanie przekąźnictwa dopaminergicznego w jądrze półleżącym i korze przedczołowej oraz czołowej (Lyon, 1999). Możliwe, że wpływ ten wynika z obserwowanej pierwotnej dysfunkcji w obrębie szlaków nikotynergicznych OUN obserwowanej u chorych na schizofrenię (Dalack, Healy i Meador-Woodruff, 1998), której skutki obserwowane są jeszcze przed rozpoczęciem choroby (Weiser *i in.*, 2004). Przeprowadzone dotychczas badania na ogół wspierały SMH wskazując na zwiększenie prawdopodobieństwa palenia i ilości wypalanych papierosów wraz z nasileniem objawów negatywnych schizofrenii (Strand i Nyback, 2005) oraz na mniejsze nasilenie objawów negatywnych u osób palących (Taiminen *i in.*, 1998; Morisano *i in.*, 2009; de Beaurepaire *i in.*, 2012; Jiang *i in.*, 2013; Yee *i in.*, 2015). Udowodniono także bezpośredni wpływ palenia papierosów na redukcję objawów negatywnych (głównie awolicji, apatii) w badaniach porównujących papierosy zawierające nikotynę z papierosami jej pozbawionymi (Smith *i in.*, 2001, 2002). Nadal nie jest jednak jasne, czy za takie działanie odpowiedzialna jest jedynie

nikotyna, inne substancje zawarte w dymie papierosowym, czy też sama czynność palenia (Smith *i in.*, 2002). Za wpływem nikotyny przemawia badanie, w którym palący chorzy na schizofrenię zmniejszali ilość wypalanych papierosów przy korzystaniu z tzw. e-papierosa. Zmiana nawyków nie skutkowała pogorszeniem stanu psychicznego w skalach mierzących objawy pozytywne i negatywne (Caponnetto *i in.*, 2013). Wstępne doniesienia dotyczące korzystnego wpływu częściowego agonisty receptora nikotynowego α_7 na objawy negatywne schizofrenii również sugerują, że obserwowana poprawa zależna jest od nikotyny (Freedman *i in.*, 2008).

Należy wspomnieć także o badaniach, według których nie było różnic w symptomatologii między niepalącymi a palącymi chorymi na schizofrenię (Barnes *i in.*, 2006; Kotov *i in.*, 2010), ale też takich, w których chorzy palący prezentowali więcej objawów negatywnych (Patkar *i in.*, 2002; Kao *i in.*, 2011). W jednym badaniu chorzy palący umiarkowanie wykazywali większe nasilenie objawów negatywnych, ale prawidłowość ta nie zachodziła dla *heavy smokers* (Krishnadas *i in.*, 2012). Nawet w publikacjach wskazujących na większe nasilenie objawów negatywnych u palących autorzy próbowali uzasadniać uzyskane wyniki SMH, tłumacząc wypalanie większej ilości papierosów próbą redukcji silniejszych niż u niepalących objawów choroby (Strand i Nyback, 2005). Bardzo często trudno więc wyjaśnić, co jest przyczyną, a co skutkiem. Cytowane badania różniły się znacznie metodologią i doбором grupy pacjentów, co jeszcze bardziej utrudnia interpretację wyników. Próba krytycznego spojrzenia na uzyskiwane dotąd dane zostanie podjęta w rozdziale poświęconym interpretacji wyników niniejszej pracy i w nawiązaniu do nich.

Wspomniano wyżej, że stosowanie u pacjentów ze schizofrenią LPPIIG prowadzi do zwiększenia palenia papierosów i zmniejsza zdolność do rzucenia nałogu, a przyjmowanie leków atypowych zmniejsza ilość wypalanych papierosów (Lyon, 1999). LPPIIG zwiększają także szansę na zaprzestanie palenia nawet mimo braku rzeczywistej próby rzucenia papierosów. Uwzględniając wcześniejsze zastrzeżenia dotyczące występującej niekiedy trudności w rozróżnieniu symptomów i nakładania się objawów afektywnych, poznawczych i pozapiramidowych działań niepożądanych z objawami negatywnymi (Milev *i in.*, 2005; Stahl i Buckley, 2007), wspierałoby to hipotezę samoleczenia w stosunku do objawów negatywnych – mniejsze nasilenie objawów negatywnych zmniejsza potrzebę palenia. Niestety, dane uzyskane z tych badań pochodzą na ogół z małych grup pacjentów, ich jakość określana jest jako wątpliwa, a same wyniki bywają sprzeczne (Matthews, Wilson i Mitchell, 2011). Możliwe też, że obserwowana redukcja palenia jest pochodną nieznanego dotąd

działania LPPIIG zmniejszającego przymus sięgania po kolejnego papierosa lub przyjemność z jego palenia.

Mimo początkowych spostrzeżeń, w których wskazywano, że palenie papierosów może prowadzić także do zmniejszenia nasilenia objawów pozytywnych (Dalack i Meador-Woodruff, 1996) obecnie wydaje się raczej, że ich wpływ jest wprost przeciwny (Drake *i in.*, 2006). Relacjonowana przez pacjentów subiektywna poprawa w zakresie omamów lub urojeń była podawana jako przyczyna palenia, ale nie znalazło to potwierdzenia w badaniach z użyciem standaryzowanych skal (Smith *i in.*, 2002). Większość badaczy uważa obecnie, że, podobnie jak stosowanie innych substancji psychoaktywnych, palenie papierosów przez chorych na schizofrenię należy wiązać z pogorszeniem w sferze objawów pozytywnych (Aguilar *i in.*, 2005; Krishnadas *i in.*, 2012), a konkretniej z większą częstością gwałtownych zachowań (Drake *i in.*, 2006), impulsywnością (Kao *i in.*, 2011), nasileniem urojeń i omamów (Goff, Henderson i Amico, 1992), wielkościowością, pobudzeniem (Jiang *i in.*, 2013), agresją, wrogością (de Beurepaire *i in.*, 2012).

1.3.4. Objawy afektywne (depresyjne)

Zaburzenia depresyjne pojawiają się w przebiegu schizofrenii bardzo często – w zależności od badanej grupy, metodologii i czasu trwania badania rozpowszechnienie szacowano na 10-83% (Martin *i in.*, 1985; Buckley *i in.*, 2009). Mimo ewidentnego wpływu na pogorszenie jakości życia (Tan i Rossell, 2016), zwiększania ryzyka rehospitalizacji i samobójstwa, depresja bywa często niedodiagnozowana i nieleczona (Johnson, 1981; Addington *i in.*, 2002; Kasckow *i in.*, 2007).

Wyróżnia się trzy główne podtypy depresji w schizofrenii (Bartels i Drake, 1988):

- objawy depresyjne wtórne do czynników organicznych (spowodowane lekami, nadużywanymi substancjami psychoaktywnymi, na podłożu choroby somatycznej)
- niezwiązana z przyczynami organicznymi depresja w przebiegu epizodu ostrych objawów psychotycznych (często wtórnie do doznawanych urojeń i halucynacji)
- nieorganiczna depresja bez towarzyszących objawów psychotycznych (prodromalna, popsychotyczna).

Często trudno jest odróżnić depresję od objawów negatywnych lub pozapiramidowych działań niepożądanych u chorych na schizofrenię (Suttajit *i in.*, 2013), ale nawet u osób nieobciążonych przewlekłym procesem psychotycznym związek między paleniem tytoniu a występowaniem depresji jest niejasny. Niewątpliwie obserwuje się duże rozpowszechnienie palenia tytoniu wśród chorych depresyjnych (Holma *i in.*, 2013). Z jednej strony może to

wynikać z faktu, że nikotyna zwiększa obniżone w przebiegu depresji stężenie serotoniny w OUN oraz hamuje aktywność MAO (Fowler *i in.*, 2003), co byłoby zgodne z SMH (Kalman, Morissette i George, 2005). Z drugiej strony uważa się, że nastrój depresyjny może wynikać ze wzmożenia neuroprzeżywalności cholinergicznego, a więc nikotyna prowadząc do nadmiernej aktywacji NACH-R mogłaby przyczyniać się do rozwoju zaburzeń depresyjnych (Janowsky, Davis, *i in.*, 1972; Janowsky, El-Yousef, *i in.*, 1972; Shytle *i in.*, 2002). Hipoteza samoleczenia sprawdzana była m.in. w badaniu, w którym niepalącym chorym z depresją aplikowano plastry z nikotyną (Salín-Pascual *i in.*, 1996) oraz w badaniu, gdzie chorym palącym podawano papierosy zawierające nikotynę i jej pozbawione (Spring *i in.*, 2008). Uzyskane wyniki wydają się sugerować możliwą niewielką poprawę niektórych objawów związanych z depresją pod wpływem nikotyny, ale nie jest jasne, czy wynika to z mechanizmu leczącego samą depresję, czy jedynie poprawiającego przeżywalność w obrębie układu nagrody. W innych doniesieniach wskazuje się, że wraz ze zmniejszeniem ilości wypalanych papierosów zmniejsza się nasilenie zamiarów samobójczych (Boden, Fergusson i Horwood, 2010) oraz innych objawów depresji (Taylor *i in.*, 2014), co sugerowałoby niekorzystny wpływ palenia na nastrój. Obserwacje te są szczególnie wyraźne przy obserwacji długoterminowej (Korhonen *i in.*, 2007, 2011; Rose *i in.*, 2009; Berlin *i in.*, 2011), co może wynikać z początkowego, przejściowego nasilenia objawów depresyjnych w ramach zespołu abstynencyjnego po odstawieniu papierosów lub zmniejszeniu ilości ich wypalania (American Psychiatric Association, 2000; Hughes, 2007). Występowanie objawów depresyjnych w okresie silnego głodu nikotynowego i krótki czas obserwacji w niektórych badaniach (Glassman, 1993; Stage, Glassman i Covey, 1996; Glassman *i in.*, 2001) mogą być przyczyną uzyskiwania odmiennych wyników i wskazywania korzystnego wpływ papierosów na nastrój, co wspiera SMH.

Związek między paleniem a depresją próbuje się wyjaśniać wspólnym podłożem biochemicznym (Malone *i in.*, 2003) i neurokognitywnym (O'Connor i Nock, 2014) depresji i nikotynizmu. Zwłaszcza zwraca się uwagę na tzw. „sztywność poznawczą” (Deveney i Deldin, 2006; Miranda *i in.*, 2012) wyraźnie powiązaną z ryzykiem samobójstwa. Obserwowano też większe nasilenie objawów depresji u osób wypalających duże ilości papierosów (powyżej 20 sztuk dziennie), co może mieć szczególne znaczenie biorąc pod uwagę znaczny odsetek *heavy smokers* wśród chorych na schizofrenię (Khaled *i in.*, 2012). W dużym duńskim badaniu epidemiologicznym nie wykazano jednak związku przyczynowo-skutkowego między paleniem papierosów a depresją, podczas gdy związek taki odnotowano w odniesieniu do zaburzeń psychiatrycznych (Wium-Andersen *i in.*, 2015).

Badania przeprowadzane na chorujących na schizofrenię pacjentach z depresją także nie dały jednoznacznych rezultatów (Salín-Pascual *i in.*, 1996), chociaż wydaje się, że obserwowane w tej grupie chorych powiązania nie odbiegają od badań nad chorymi na depresję bez zaburzeń psychotycznych wskazując na większe nasilenie objawów u chorych palących (Kotov *i in.*, 2010). Dwunastomiesięczna obserwacja chorych na schizofrenię po zaprzestaniu palenia (Sankaranarayanan *i in.*, 2016) wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia depresji i natężenia myśli samobójczych (zarówno powiązanych z depresją jak i od niej niezależnych). Są jednak także badania wykazujące brak wpływu nikotyny na objawy depresyjne u chorych na schizofrenię (Smith *i in.*, 2002; Martin *i in.*, 2008), natomiast sam temat nie jest wyczerpująco zbadany (Kotov *i in.*, 2010).

1.3.5. Funkcje poznawcze

Wpływ nikotyny na funkcje poznawcze, mimo, że nie był przedmiotem niniejszego badania, stanowi ważny aspekt SMH. U osób chorujących na schizofrenię potwierdzono występowanie deficytów funkcji poznawczych w licznych obszarach kognitywnych. Pacjenci ci mają gorsze wyniki w testach mierzących m.in. tempo przetwarzania informacji, uwagę, pamięć operacyjną, fluencję słowną, rozwiązywanie problemów i podejmowanie decyzji (Heinrichs i Zakzanis, 1998; Nuechterlein *i in.*, 2004; M. F. Green, 2006). Na podstawie badań neuroobrazowych Andreasen opracowała teorię dysmetrii poznawczej, która uzasadniała obserwowane u chorych deficyty zaburzeniami koordynacji między ośrodkami znajdującymi się w korze przedczołowej, jądrach wzgórza i w mózdku (Andreasen, Paradiso i O'Leary, 1998). W myśl neurorozwojowej koncepcji schizofrenii (Murray i Lewis, 1987; Murray *i in.*, 1992; Weinberger, 1995) opisywane dysfunkcje w obrębie OUN powstają wskutek zadziałania różnorodnych czynników uszkodzających (toksyny, wirusy, urazy) z uwzględnieniem predyspozycji genetycznej, na wczesnym etapie rozwoju układu nerwowego. Powstałe w ten sposób zaburzenia w wytwarzaniu połączeń neuronalnych miałyby uwidaczniać się i wywoływać objawy schizofrenii (Green, 1998; Andreasen, 1999) po naturalnym okresie trzebieży synaps (ang. *pruning*), który według ostatnich badań może trwać do trzeciej dekady życia (Petanek *i in.*, 2011). Teoria ta jest obecnie jednak poddawana w wątpliwość (Broome *i in.*, 2005; Boksa, 2012), a sam autor określa wspieranie jej, jako nadmiernie upraszczającej, jednym z największych błędów w swojej karierze naukowej (Murray, 2016) wskazując, że uwarunkowania schizofrenii są bardziej złożone (Howes i Murray, 2014).

Niezależnie od przyczyn, dysfunkcje poznawcze obecne są według niektórych badań nawet u 60-80% chorych (Rund *i in.*, 2006; Reichenberg, 2010) i podobnego odsetka zdrowych członków najbliższej rodziny chorego (Borkowska i Drózd, 2012). Wynikają one m.in. z niedostatecznej stymulacji dopaminergicznego szlaku mezokortykalnego, zarówno pierwotnej, jak i wtórnie w przebiegu zaburzeń w układzie glutaminergicznym (poprzez szlak korowo-pniowy) (Stahl, 2013). Wydaje się, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza atypowych, może poprawiać niektóre z funkcji poznawczych (Keefe *i in.*, 1999), chociaż znaleźć można badania przemawiające zarówno za poprawą, pogorszeniem, jak i brakiem wpływu zarówno leków przeciwpsychotycznych atypowych, klasycznych, jak i LAI, które często oceniane są osobno (Keefe *i in.*, 2004; Albus *i in.*, 2006; Hori *i in.*, 2006; Kawai *i in.*, 2006; Kim *i in.*, 2009; Suzuki i Gen, 2012). Przyjmowane dotychczas bez wątpliwości niekorzystne działanie LPPIG w tym obszarze wynika natomiast raczej z działania cholinolitycznego niektórych leków z tej grupy lub też leków dodatkowych, podawanych w celu zniwelowania niepożądanych EPS, które pojawiały się w wyniku stosowanej terapii (Mishara i Goldberg, 2004).

Podobnie jak w wielu wyżej opisywanych zagadnieniach, tak i w przypadku wpływu palenia papierosów na zaburzenia funkcji poznawczych, wyniki przeprowadzonych badań nie dają jednoznacznej odpowiedzi. W jednej z pierwszych dotyczących tego tematu obserwacji wykazano, że palenie papierosów daje wyraźną, krótkotrwałą poprawę w bramkowaniu bodźców słuchowych jedynie u chorych na schizofrenię (Adler *i in.*, 1993), co może przekładać się na lepsze przetwarzanie docierających bodźców i w konsekwencji zmniejszać problemy z utrzymywaniem uwagi usprawniając pamięć operacyjną (Leonard *i in.*, 2001; Harris *i in.*, 2004; Jacobsen *i in.*, 2004). Poprawę funkcji poznawczych obserwowano także po podaniu agonistów receptora nikotynowego (Koike *i in.*, 2005; Smith *i in.*, 2006). Warto jednak zwrócić uwagę, że w wielu publikacjach wskazujących na korzystne działanie nikotyny opisywano przeprowadzanie oceny funkcji poznawczych po podaniu tej substancji u chorych w wynikającym z protokołu badania okresie wymuszonej abstynencji od papierosów (Dépatie *i in.*, 2002; George *i in.*, 2002; Sacco *i in.*, 2005). Grupa kontrolna nie otrzymywała nikotyny, a funkcje poznawcze oceniane były w okresie ostrego lub podostrego zespołu abstynencyjnego. W świetle badań wskazujących na ewidentne pogorszenie funkcji poznawczych w okresie po odstawieniu papierosów (Wesnes *i in.*, 2013), wydaje się, że niektóre z obserwowanych różnic mogły wynikać z objawów zespołu abstynencyjnego, a nie z rzeczywistego korzystnego działania nikotyny. Z drugiej strony, nawet w okresie abstynencji podawanie nikotyny poprawiało pamięć operacyjną i zdolność utrzymywania

uwagi jedynie u chorych ze schizofrenią, a nie wpływało na nie u zdrowych palących (Sacco *i in.*, 2005), a przedłużona abstynencja skutkowała pogorszeniem funkcji kognitywnych jedynie u osób chorych (George *i in.*, 2002). Sugeruje to istotną rolę neurotransmisji za pośrednictwem NACH-R w deficytach poznawczych chorych na schizofrenię i może stanowić częściowe wyjaśnienie problemu nikotynizmu w myśl SMH (Goff, Henderson i Amico, 1992; Kumari i Postma, 2005; Martin i Freedman, 2007). Szczególną uwagę zwraca się tutaj na podtyp receptora α_7 (Leonard *i in.*, 2000), którego niedobór w obszarze hipokampa mógłby być kompensowany podażą nikotyny, co zmniejszałoby deficyty w procesach uczenia się i zapamiętywania. Wpływ taki udowodniono w badaniach nad agonistami α_7 na gryzoniach (Olincy i Stevens, 2007; Potasiewicz *i in.*, 2017), ale badania na ludziach i próby wprowadzenia leków opartych na tym mechanizmie, mimo obiecujących początków (Kitagawa *i in.*, 2003; Olincy *i in.*, 2006), nie dają na razie zadowalających efektów (Freedman *i in.*, 2008; Gee *i in.*, 2017), między innymi ze względu na krótki czas półtrwania i małą biodostępność jednej z badanych substancji (Hashimoto, 2015). W 2015 zakończyło się badanie z wykorzystaniem systemu przedłużonego uwalniania badanego związku. Wyniki nadal nie zostały opublikowane (NCT01400477, 2017). Ocenę wpływu palenia papierosów na funkcje poznawcze dodatkowo utrudniają obserwacje, zgodnie z którymi poprawa przewodnictwa cholinergicznego przez receptor α_7 wydaje się mieć też pozytywny efekt w chorobie Alzheimera (D'Andrea i Nagele, 2006), mimo że samo palenie papierosów uznawane jest przez niektórych za czynnik ryzyka rozwoju otępienia w przebiegu tej choroby (Cataldo, Prochaska i Glantz, 2010).

2. CELE PRACY

Określenie związku między paleniem papierosów a obrazem psychopatologicznym, czasem hospitalizacji, stosowanymi dawkami i rodzajami leków oraz nasileniem objawów niepożądanych u chorych na schizofrenię może pozwolić na próbę stworzenia algorytmów leczenia w relacji do stopnia uzależnienia od nikotyny. Przepuszczalne wydłużenie hospitalizacji i konieczność stosowania wyższych dawek neuroleptyków (co wynika ze zwiększonego metabolizmu), o ile zostałyby potwierdzone, wiązałyby się ze znacznymi kosztami, które można spróbować zredukować wdrażając terapię antynikotynową już na oddziale psychiatrycznym. Obecna praca mogłaby też być punktem wyjścia do dalszych badań porównawczych między palaczami papierosów, a pacjentami stosującymi zastępczą suplementację nikotyny, które pozwoliłyby określić rolę policyklicznych węglowodorów aromatycznych w całym procesie.

Postawiono następujące hipotezy badawcze:

1. Ekspozycja na nikotynę zmienia przebieg procesu schizofrenicznego.
2. Palenie tytoniu łagodzi objawy negatywne schizofrenii.
3. Palący papierosy chorzy na schizofrenię w porównaniu do chorych niepalących mają większe nasilenie objawów depresyjnych.
4. U palących chorych na schizofrenię stwierdza się mniejsze nasilenie objawów niepożądanych farmakoterapii.
5. Jakość życia mierzona kwestionariuszem samooceny u chorych palących jest istotnie niższa w porównaniu do chorych niepalących.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Grupy badane i plan badania

Podstawą badań było wykonanie szeregu kwestionariuszy oraz skal klinicznych i przeprowadzenie badania lekarskiego wraz z badaniami dodatkowymi (rutynowo wykonywanymi) u mężczyzn hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii w Klinice Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz na oddziałach ogólnopsychiatrycznych Wojewódzkiego Szpitala Psychiatrycznego im. Tadeusza Bilikiewicza w Gdańsku. Badanie przeprowadzone było w latach 2012-2016. Uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKEBN/257/2011).

Grupy badane

Wstępnie do badania zakwalifikowano 167 mężczyzn hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii, spośród, których 122 wyraziło zgodę na udział w badaniu. Po wykluczeniu osób niespełniających kryteriów włączenia, wypisujących się na własne żądanie oraz takich, u których nie udało się przeprowadzić niektórych procedur, ostatecznie badanie ukończyło 81 pacjentów (40 palących i 41 niepalących).

Kryteria włączenia do badania:

- wyrażenie zgody na udział w badaniu
- płeć męska
- wiek 25 – 55 lat
- rozpoznanie schizofrenii wg DSM-IV-TR
- czas trwania choroby minimum 5 lat
- hospitalizacja z powodu zaostrzenia schizofrenii.

Kryteria wykluczające z udziału w badaniu:

- odmowa udziału w badaniach w każdym okresie obserwacji
- rozpoznanie innego zaburzenia osi I według DSM-IV-TR (m.in. choroba afektywna dwubiegunowa, zaburzenie schizoafektywne, otępienie, zaburzenia depresyjne nawracające)
- poważne schorzenia somatyczne, zwłaszcza w fazie dekompensacji (ze szczególnym uwzględnieniem uszkodzenia wątroby mierzonego jako trzykrotne przekroczenie górnej granicy wartości referencyjnych dla ALT, AST lub GGTP)

- urazy głowy z utratą przytomności lub padaczka w wywiadzie.
- przebyta neuroinfekcja.
- nadużywanie lub uzależnienie od innych niż nikotyna substancji psychoaktywnych, w tym od alkoholu (minimalny dopuszczalny okres abstynencji to 1 rok)
- cechy organicznego uszkodzenia OUN (klinicznie lub w badaniach neuroobrazowych)
- przyjmowanie nikotyny w inny sposób niż przez palenie papierosów (gumy, plastry, palenie fajki, papierosy elektroniczne, samodzielnie skręcane papierosy)
- wypalanie między 1 a 6 papierosów dziennie w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Kryteria zaliczenia pacjenta do grupy palących:

- wynik FTND (Test Uzależnienia od Nikotyny Fagerstroma – ang. *Fagerstrom Test for Nicotine Dependence*) wynoszący 4 lub więcej punktów
- wypalanie co najmniej 7 papierosów dziennie w okresie ostatnich 3 miesięcy.

Kryteria zaliczenia pacjenta do grupy niepalących:

- wynik FTND równy 0
- nie wypalenie ani jednego papierosa w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Zaliczani do tej grupy byli zarówno pacjenci nigdy nie palący, jak i tacy, którzy rzucili palenie przed upływem 1 roku.

Plan badania

Dwukrotne badanie w czasie trwania hospitalizacji pacjenta.

Zakres badania:

- Przy przyjęciu lub w ciągu trzech dni od przyjęcia pacjenta na oddział szpitalny:
 - ocena stanu klinicznego w oparciu o wskaźniki uwzględniające dane z badania podmiotowego, przedmiotowego i badań dodatkowych
 - pełne badanie kliniczne (lekarskie)
 - pomiar ciśnienia tętniczego krwi, akcji serca, masy ciała, wyliczenie wskaźnika BMI
 - morfologia, OB, glukoza, profil lipidowy, badanie ogólne moczu
 - ocena stanu psychicznego i neurologicznego
 - PANSS (Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych Schizofrenii – ang. *Positive And Negative Syndrome Scale*)

- MADRS (Skala Oceny Depresji Montgomery’ego-Asberga – ang. *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*)
 - ocena objawów niepożądanych leczenia skalami SAS (Skala Simpsona-Angusa – ang. *Simpson-Angus Scale*) BARS (Skala Oceny Akatyzi Barnesesa – ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*), AIMS (Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych – ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*)
 - FTND (ocena stopnia uzależnienia od nikotyny)
 - autorski wywiad ustrukturyzowany opisujący dotychczasowy przebieg choroby.
- W okresie poprzedzającym wypisanie z oddziału (do 7 dni przed wypisem):
 - ocena stanu psychicznego i neurologicznego
 - PANSS
 - MADRS
 - ocena objawów niepożądanych leczenia skalami SAS, BARS, AIMS
 - SF-36 (kwestionariusz oceny jakości życia, ang. *RAND 36-item Health Survey*)
 - FTND
 - autorski wywiad ustrukturyzowany opisujący dotychczasowy przebieg choroby (uzupełnienie informacji).

3.2. Metody oceny klinicznej

3.2.1. Wywiad ustrukturyzowany

Ocena kryteriów włączających i wykluczających z badania oraz informacje dotyczące dotychczasowego przebiegu choroby, używania substancji psychoaktywnych, a także dane demograficzne zostały opracowane w oparciu o autorski wywiad ustrukturyzowany. Uzyskane dane weryfikowano i uzupełniano na podstawie dokumentacji medycznej dotyczącej obecnej i przeszłych hospitalizacji oraz w oparciu o informacje uzyskane od personelu leczącego. Pełna wersja omawianego wywiadu znajduje się w załączniku 3 do niniejszej pracy.

3.2.2. Kwestionariusze i skale kliniczne

FTND

Test Uzależnienia od Nikotyny Fagerstroma (Fagerstrom, Heatherton i Kozłowski, 1990; Heatherton *i in.*, 1991) pozwalający na ocenę wzorca palenia papierosów na podstawie odpowiedzi na 6 pytań jest zmodyfikowaną wersją Kwestionariusza Tolerancji Fagerstroma (ang. *Fagerstrom Tolerance Questionnaire* – FTQ) (Fagerstrom, 1978). Wykazano rzetelność, wewnętrzną stabilność testu (Pietras i Witusik, 2011), jego wysoką czułość i swoistość w odniesieniu do kryteriów DSM-IV (Patkar *i in.*, 2002; Meneses-Gaya *i in.*, 2009). Ustalono wiarygodność samooceny jako wyznacznika nikotynizmu (Pierce *i in.*, 1987) i mimo pewnych wątpliwości (Levander, Eberhard i Lindström, 2007), wewnętrzna spójność FTND stosowanego u chorych na schizofrenię okazała się nawet wyższa niż w grupie kontrolnej zdrowych osób palących (Weinberger *i in.*, 2007).

W piśmiennictwie uzyskanie 4 punktów jest uznawane za punkt odcięcia dla rozpoznania nikotynizmu u mężczyzn (Huang, Lin i Wang, 2008) i jest to minimalna ilość punktów wymaganych do zaliczenia pacjenta do grupy palących w tym badaniu. Za ciężko uzależnionego uznano pacjenta, który uzyskał 6 lub więcej punktów (Fagerstrom, Heatherton i Kozłowski, 1990). Jest to wartość powszechnie stosowana i akceptowana jako punkt odcięcia dla ciężkiego nikotynizmu (de Leon *i in.*, 2003). W przeprowadzanej analizie statystycznej uwzględniono zmianę rozkładu stopnia uzależnienia w ramach grupy palących przy wypisie w porównaniu do okresu przyjęcia. Pełna wersja kwestionariusza znajduje się w załączniku 6)

PANSS

Skala Pozytywnych i Negatywnych Objawów (Kay, Fiszbein i Opler, 1987) została skonstruowana jako narzędzie do rzetelnej oceny objawów pozytywnych, negatywnych i ogólnej symptomatologii schizofrenii z połączenia 18 elementów Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale* – BPRS) i 12 elementów Wykazu Ocen Psychopatologii (ang. *Psychopathology Rating Schedule* – PRS). Wszystkie elementy zostały szczegółowo opisane wraz z wyznaczeniem dokładnych kryteriów oceny od 1 (brak objawów) do 7 (bardzo ciężkie nasilenie objawów) (Kay, Opler i Fiszbein, 1987; Leucht *i in.*, 2005b). W wielu badaniach udowodniono przydatność skali podkreślając jej właściwości psychometryczne w zakresie rzetelności, trafności i czułości (Kay, 1990). Ocena skalą obejmuje objawy obecne w ciągu poprzedzających siedmiu dni i ustalana jest na podstawie

wywiadu z chorym oraz źródeł obiektywnych (opiekun lub członek rodziny chorego oraz dokumentacja medyczna).

Zastosowano progi 25% i 50% poprawy w punktacji skali jako wyznaczniki odpowiedzi na leczenie, jak zostało zasugerowane przez Leuchta (Leucht *i in.*, 2005b) z zastrzeżeniem, że przed ostatecznym wyliczeniem ogólna punktacja uzyskana w skali PANSS została pomniejszona o 30 punktów, co wynika z sumy ocen minimalnych oznaczających brak objawów (Leucht *i in.*, 2009).

Oprócz wynikającego ze skali podziału na objawy pozytywne (P1-P7), negatywne (N1-N7) i ogólne (G1-G16), zgodnie z aktualnymi wytycznymi (van Os *i in.*, 2006; Wallwork *i in.*, 2012) zastosowano dodatkową klasyfikację objawów na:

- objawy centralne (ang. *Focal/Core Symptoms*) schizofrenii: P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9
- współczynnik pozytywny (ang. *Positive Factor*) P1, P3, P5, G9
- współczynnik negatywny (ang. *Negative Factor*) N1, N2, N3, N4, N6, G7
- współczynnik dezorganizacji (ang. *Disorganized/Concrete Factor*) P2, N5, G11
- współczynnik pobudzenia (ang. *Excited Factor*) P4, P7, G8, G14
- współczynnik depresji (ang. *Depressed Factor*) G2, G3, G6.

W celu dodatkowej weryfikacji odpowiedzi na leczenie przeprowadzono osobne wyliczenia dla różnych koncepcji remisji w schizofrenii zakładających, że konieczne jest uzyskanie oceny 3 lub mniej dla:

- każdego z ośmiu objawów centralnych (Andreasen *i in.*, 2005; van Os *i in.*, 2006)
- każdego z 20 elementów należących do wymienionych wyżej współczynników (ang. *PANSS consensus five factor model*) – PANSS-FCTcr (Wallwork *i in.*, 2012; Pinna *i in.*, 2014)
- każdego elementu PANSS - PANSS-TScr (Pinna *i in.*, 2013).

Ze względu na krótką obserwację ograniczoną trwaniem hospitalizacji oparto się jedynie na kryteriach nasilenia, a nie czasu trwania remisji, która według wymienianych wyżej opracowań powinna wynosić 6 miesięcy. Zastosowana wersja skali znajduje się w załączniku 7.

MADRS

Skala Oceny Depresji Montgomery'ego-Asberga (załącznik 8) jest narzędziem służącym określeniu nasilenia objawów depresyjnych, która rzetelnie ocenia zmiany stanu psychicznego w trakcie prowadzonej terapii. Klinicysta ocenia 10 objawów depresji w zakresie od 0 do 6 punktów, gdzie 0 oznacza brak objawu, a 6 jego największe nasilenie (Montgomery i Asberg, 1979). Remisja definiowana jest jako uzyskanie mniej niż 10

punktów po zsumowaniu ocen wszystkich elementów (Hawley, Gale i Sivakumaran, 2002). Ocena obejmuje objawy, które były obecne w ciągu siedmiu dni poprzedzających badanie.

SAS

Skala Simpsona-Angusa (załącznik 9) jest uznawana za rzetelną i wiarygodną metodę oceny objawów pozapiramidowych (Simpson *i in.*, 1970). Ocenianych jest 10 elementów w zakresie 0 – 4, gdzie 0 oznacza brak objawu, a 4 jego maksymalne nasilenie. Suma punktów uzyskanych w skali jest dzielona przez 10. Uzyskana wartość jest podstawą oceny. Przyjęto weryfikację uzyskanej punktacji zarówno łagodniejszymi, ale częściej używanymi kryteriami, gdzie za wartość progową dla obecności EPS przyjmuje się $SAS \geq 0,3$, jak i bardziej restrykcyjnymi $SAS \geq 0,65$, które według niektórych autorów pozwalają na dwukrotne zwiększenie specyficzności skali przy niezmienionej czułości (Janno *i in.*, 2005). SAS, mimo podkreślanych czasem wad (Sweet, DeSensi i Zubenko, 1993; Loonen *i in.*, 2000; Friedman, 2014), jest jedną z najpowszechniej używanych skal w celu oceny nasilenia objawów pozapiramidowych po leczeniu neuroleptykami.

BARS

W celu oceny akatyzi jako działania niepożądanego LPP wykorzystano Skalę Oceny Akatyzi Barnesesa (Barnes, 1989), przedstawioną w załączniku 10. Trzem obiektywnym i subiektywnym objawom przydzielano punktację w zakresie 0-3, gdzie 0 oznaczało brak objawu, a 3 jego największe nasilenie. Oceny sumowano uzyskując punktację całkowitą w zakresie 0-9 (ang. *BARS Total Score* – BARS TS). Czwartym elementem skali jest Globalna Kliniczna Ocena Akatyzi (ang. *Global Clinical Assessment of Akathisia* – BARS GCA), w której zakres punktacji wynosi 0-4 (Barnes, 2003).

AIMS

W celu oceny późnych dyskinez u pacjentów wykorzystano Skalę Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (Guy, 1976). W AIMS oceniane są dyskinezy w siedmiu lokalizacjach z osobną punktacją dla każdego umiejscowienia z zakresem 0-4, gdzie 0 oznacza brak ruchów mimowolnych, a 4 ich ciężkie nasilenie (załącznik 11). Ponadto, trzy elementy skali poświęcone są ocenie globalnej, a ich ocena jest także przeprowadzana w zakresie 0-4. Dodatkowe dwa pytania służą wykluczeniu współistniejących problemów z uzębieniem lub protezami, które mogłyby prowadzić do mylnej diagnozy dyskinez (Munetz i Benjamin, 1988). U pacjenta rozpoznaje się późne dyskinezy jeżeli obecne są łagodne objawy

(2 punkty) w co najmniej dwóch lokalizacjach lub umiarkowane (3 punkty) w co najmniej jednej lokalizacji (Schooler i Kane, 1982). Do oceny stopnia nasilenia dyskiniez przyjmowana jest suma uzyskanych punktów ze wszystkich siedmiu lokacji (ang. *AIMS Total Severity* – AIMS – TS) oraz najwyższa ocena z siedmiu lokacji, która jednocześnie stanowi ocenę ogólnego nasilenia dyskiniez w punkcie ósmym (ang. *AIMS Global Severity* – AIMS – GS) (Rush, First i Blacker, 2000).

SF-36

Określenie subiektywnej oceny jakości życia zostało przeprowadzona przy użyciu kwestionariusza SF-36 stworzonej przez RAND (RAND 36-item Health Survey) w wersji 1.0 (Hays, Sherbourne i Mazel, 1993). Instrument ten składa się z 36 pytań wielokrotnego wyboru, które podzielone są na osiem domen: funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning* – PF), ograniczenia w pełnieniu roli z powodu zdrowia fizycznego (ang. *role limitations due to physical health problems* – RP), ból fizyczny (ang. *bodily pain* – BP), ogólne postrzeganie zdrowia (ang. *general health perception* – GHP), samopoczucie emocjonalne (ang. *emotional well-being* – EWB), ograniczenia w pełnieniu roli z powodu problemów emocjonalnych (ang. *role limitations due to emotional problems* – RE), witalność (ang. *energy/fatigue* – EF) i funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning* – SF) (Ware *i in.*, 1993, 2001).

Odpowiedź na każde pytanie punktowana jest według specjalnego schematu w zakresie od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy poziom funkcjonowania, a 100 najlepszy. Oceny poszczególnych kategorii to średnia z punktacji pytań przyporządkowanych do danej domeny. (Hays i Shapiro, 1992; Stewart *i in.*, 1992; Ware i Sherbourne, 1992). Następnie wyodrębnić można bardziej ogólne wymiary – fizyczny i mentalny. Wymiar fizyczny (ang. *Physical Component Summary* – PCS) to średnia z PF, RP, BP i GHP, a wymiar mentalny (ang. *Mental Component Summary* – MCS) to średnia z EWB, RE, EF i SF (Ware *i in.*, 2000). Ogólna ocena skali SF-36 to średnia ze wszystkich ośmiu domen. Szczegółowe zasady wyliczania punktacji znajdują się w załączniku 12.

3.3. Ocena farmakoterapii i wyliczenia ekwiwalentnych dawek leków

Źródłem informacji o stosowanych u badanych lekach była dokumentacja medyczna. Stosowane dawki LPP omawiane w tym badaniu to dawki, których przyjmowanie pacjent miał zalecone do przyjmowania w domu po wypisie ze szpitala zgodnie z kartą wypisową. Przyjęto, że wypis pacjenta jest wyznacznikiem optymalnej poprawy, a ordynowane

dawkowanie jest tym, które umożliwiło jej uzyskanie i stanowi odzwierciedlenie stopnia nasilenia choroby (Babatope *i in.*, 2016). W celu określenia wspólnego mianownika dla różnych LPP wykorzystano metodę CPZE, zgodnie z którą przeliczano stosowaną dawkę neuroleptyku na miligramy chlorpromazyny (załącznik 13). Oryginalne opracowania (Davis, 1974; American Psychiatric Association, 1997) zawierały wskazówki do przeliczania dawek jedynie dla LPPIG. Korzystając z nowszych źródeł ustalono ED dla leków atypowych (Woods, 2003), w tym risperidonu LAI (Chue *i in.*, 2005) i olanzapiny LAI (Lindenmayer, 2010; Detke *i in.*, 2011), a także dla LPPIG, haloperidolu o przedłużonym działaniu (na podstawie badania biodostępności) (Nayak, Doose i Nair, 1987). Przyjmuje się, że dawka leku odpowiadająca 200-300mg chlorpromazyny jest minimalną skuteczną (Taylor, Paton i Kapur, 2009), podczas gdy dawki przekraczające 1000mg CPZE są uznawane za wysokie (Ito, Koyama i Higuchi, 2005). Wykazano, że CPZE stanowią miarodajną metodę oceny dawek leków ze względu na ich powinowactwo do receptorów dopaminergicznych D₂ (Barr *i in.*, 2010). Jest to także najpowszechniej stosowana i w związku z tym najłatwiejsza do odczytania metoda wyliczania ED. W celu wykonania dodatkowych obliczeń podzielono leki na grupy w zależności od stopnia, w jakim dany preparat jest metabolizowany przy użyciu CYP1A2 (załącznik 14).

Skale oceniające objawy pozapiramidowe w trakcie leczenia neuroleptykami wykonywane były jedynie dwukrotnie w trakcie hospitalizacji – na jej początku oraz bezpośrednio przed wypisem. W związku z tym, jako miarę występowania EPS przyjęto także stosowanie w czasie trwania całej hospitalizacji leków łagodzących działania niepożądane LPP, co ustalono na podstawie kart zleceń. Miało to na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia błędu związanego z ewentualnym przeoczeniem objawów pozapiramidowych, które mogły się pojawić pomiędzy poszczególnymi ocenami. Z grupy leków korygujących wykluczono benzodiazepiny ze względu na niemożliwość ustalenia rzeczywistej przyczyny podania leku na podstawie dostępnej dokumentacji. W praktyce stosowanych było pięć leków: biperiden, pridinol, propranolol i amantadyna, a także amitryptylina. Uwzględniono w tym wyliczeniu amitryptylinę, ze względu na jej działanie cholinolityczne wykorzystywane przede wszystkim do łagodzenia polekowego ślinotoku jako jednego z elementów ocenianych w skali SAS. Leki wpisywane na kartach zleceń jako „doraźne” nie były brane pod uwagę w badaniu, chyba, że dochodziło do ich podania u pacjenta. Ustalono na podstawie dokumentacji szpitalnej pacjentów dane wskazują, że, zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami, żaden pacjent nie przyjmował leków antycholinergicznym profilaktycznie (Burgyone *i in.*, 2004).

3.4. Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2014). STATISTICA (data analysis software system) wersja 12.0 oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą licznosci oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym, posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Browna-Forsythe'a).

Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welcha) lub test U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma grupami sprawdzono testem F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zastosowano testy post hoc (dla F test Tukeya, dla Kruskala-Wallisa test Dunna).

W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcoxon (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma w modelu zmiennych powiązanych sprawdzano analizą wariancji z powtarzanymi pomiarami lub testem Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).

Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochra, dokładny test Fishera).

W celu stwierdzenia powiązania, siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji, obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0.05$.

4. WYNIKI

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę porównawczą grupy badanej (chorzy palący) i kontrolnej (chorzy niepalący) z wyodrębnionymi podgrupami. Poza wykorzystywanymi w poprzednich rozdziałach, zastosowano następujące skróty:

- S – (ang. *smokers*) grupa pacjentów palących papierosy
- NS – (ang. *nonsmokers*) grupa pacjentów niepalących
- HS – (ang. *heavy smokers*) podgrupa pacjentów wypalających ≥ 20 papierosów dziennie
- RS – (ang. *regular smokers*) podgrupa pacjentów wypalających 7-19 papierosów dziennie
- CU – podgrupa pacjentów palących ciężko uzależnionych od nikotyny (FTND ≥ 6)
- UU – podgrupa pacjentów palących uzależnionych w stopniu umiarkowanym od nikotyny (FTND=4-5)
- M – podgrupa pacjentów przyjmujących wyłącznie leki metabolizowane głównie przez CYP1A2 (załącznik 14)
- M+ – podgrupa pacjentów przyjmujących leki metabolizowane przez CYP1A2 (głównie lub częściowo) lub leki metabolizowane przez CYP1A2 w politerapii z lekami metabolizowanymi innymi szlakami CYP1A2 (załącznik 14)
- NM – podgrupa pacjentów przyjmujących leki metabolizowane innymi niż CYP1A2 szlakami (załącznik 14)
- NM+ – podgrupa pacjentów przyjmujących leki metabolizowane innymi niż CYP1A2 szlakami, leki metabolizowane jedynie w części przez CYP1A2 lub leki metabolizowane przez CYP1A2 w politerapii z lekami metabolizowanymi innymi szlakami (załącznik 14)

- Hb – stężenie hemoglobiny w surowicy krwi (g/dl)
- WBC – ilość leukocytów w surowicy krwi (tys./ μ l)
- Glc – stężenie glukozy w surowicy krwi (mg/dl)
- CHC – stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi (mg/dl)
- TAG – stężenie trójglicerydów w surowicy krwi (mg/dl)
- LYM – ilość limfocytów w surowicy krwi (tys./ μ l)
- MXD – ilość monocytów w surowicy krwi (tys./ μ l)
- NEU – ilość neutrocytów w surowicy krwi (tys./ μ l)

- N – liczebność uwzględniona w wyliczeniach
P – poziom istotności statystycznej
SD – (ang. *standard deviation*) odchylenie standardowe z próby
CI – (ang. *confidence interval*) przedział ufności
R – współczynnik korelacji
śr. – średnia arytmetyczna

4.1. Charakterystyka podstawowa

Tabela 1. Charakterystyka podstawowa pod względem danych demograficznych grupy palących papierosy (S) i niepalących (NS).

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Stan cywilny				0,5163
kawaler	35 (87,5%)	32 (78,0%)	67 (82,7%)	
rozводnik	2 (5,0%)	3 (7,3%)	5 (6,2%)	
żonaty	3 (7,5%)	6 (14,6%)	9 (11,1%)	
Liczba dzieci				
śr. (SD)	0,2 (0,6)	0,5 (1,1)	0,3 (0,9)	
zakres	0,0-2,0	0,0-5,0	0,0-5,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[0,0;0,4]	[0,1;0,8]	[0,2;0,5]	
Wykształcenie				0,7148
podstawowe	10 (25,0%)	7 (17,1%)	17 (21,0%)	
zawodowe	14 (35,0%)	13 (31,7%)	27 (33,3%)	
średnie	13 (32,5%)	18 (43,9%)	31 (38,3%)	
wyższe	3 (7,5%)	3 (7,3%)	6 (7,4%)	
Miejsce zamieszkania				0,6270
wieś	2 (5,0%)	5 (12,2%)	7 (8,6%)	
miasto do 50 tys. mieszkańców	8 (20,0%)	7 (17,1%)	15 (18,5%)	
miasto 50-100 tys. mieszkańców	1 (2,5%)	2 (4,9%)	3 (3,7%)	
miasto >100tys.	29 (72,5%)	27 (65,9%)	56 (69,1%)	
Zamieszkanie				0,6361
samotnie	6 (15,0%)	5 (12,2%)	11 (13,6%)	
z rodziną pochodzenia	28 (70,0%)	30 (73,2%)	58 (71,6%)	
z rodziną prokreacyjną	4 (10,0%)	6 (14,6%)	10 (12,3%)	
inne (u kolegów)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
inne (mieszkanie treningowe)	1 (2,5%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
Rodzina pochodzenia				0,5825
niepełna	20 (50,0%)	18 (43,9%)	38 (46,9%)	
pełna	20 (50,0%)	23 (56,1%)	43 (53,1%)	
Karalność sądowa				0,3052
nie karany	31 (77,5%)	35 (85,4%)	66 (81,5%)	
tak	9 (22,5%)	5 (12,2%)	14 (17,3%)	
postępowanie	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,2%)	

Porównywane grupy są jednorodnie pod względem danych demograficznych.

Tabela 2. Charakterystyka porównawcza pod względem dotychczasowego przebiegu choroby.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Wiek pierwszego zachorowania				0,4584
śr. (SD)	22,8 (5,0)	24,3 (6,6)	23,5 (5,9)	
zakres	16,0-40,0	13,0-45,0	13,0-45,0	
mediana	23,0	23,0	23,0	
95%CI	[21,2;24,3]	[22,2;26,4]	[22,2;24,8]	
Liczba zaostrzeń choroby				0,0065
śr. (SD)	12,8 (9,2)	9,5 (12,8)	11,1 (11,2)	
zakres	1,0-42,0	1,0-70,0	1,0-70,0	
mediana	13,0	6,0	8,0	
95%CI	[9,8;15,7]	[5,5;13,6]	[8,7;13,6]	
Liczba hospitalizacji				0,0105
śr. (SD)	11,9 (9,1)	9,1 (12,8)	10,5 (11,2)	
zakres	1,0-38,0	1,0-70,0	1,0-70,0	
mediana	10,5	5,0	7,0	
95%CI	[9,0;14,8]	[5,1;13,1]	[8,0;13,0]	
Hospitalizacja podczas pierwszego zachorowania				0,8679
	28 (70,0%)	28 (68,3%)	56 (69,1%)	
Zaostrzenia bez hospitalizacji				0,5525
	10 (25,0%)	8 (19,5%)	18 (22,2%)	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wieku pierwszego zachorowania pomiędzy badanymi grupami.

W grupie palących papierosy istotnie więcej było zaostrzeń choroby i hospitalizacji.

Tabela 2a. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem wybranych parametrów z uwzględnieniem podziału na podgrupy osób wypalających 7-19 papierosów dziennie (RS) i wypalających ≥ 20 papierosów dziennie (HS).

	RS (N=15)	HS (N=25)	Grupa NS (N=41)	<i>P</i>
Wiek pierwszego zachorowania				0,5339
śr. (SD)	22,5 (6,0)	22,9 (4,5)	24,3 (6,6)	
zakres	16,0-40,0	16,0-31,0	13,0-45,0	
mediana	21,0	23,0	23,0	
95%CI	[19,2;25,8]	[21,0;24,7]	[22,2;26,4]	
Liczba hospitalizacji				0,0171
śr. (SD)	9,9 (8,5)	13,1 (9,4)	9,1 (12,8)	10,0136
zakres	1,0-30,0	2,0-38,0	1,0-70,0	
mediana	8,0	11,0 ¹	5,0 ¹	
95%CI	[5,3;14,6]	[9,2;17,0]	[5,1;13,1]	

Pacjenci HS charakteryzowali się istotnie większą liczbą hospitalizacji w porównaniu do grupy niepalących. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla wieku pierwszego zachorowania oraz po wyodrębnieniu podgrup uzależnionych w stopniu umiarkowanym (UU; FTND=4-5) i ciężko uzależnionych (CU; FTND ≥ 6)

Tabela 3. Charakterystyka podstawowa pod względem wieku oraz długości obecnej hospitalizacji.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	<i>P</i>
Wiek w momencie badania				0,2794
śr. (SD)	35,8 (8,9)	38,9 (11,6)	37,4 (10,4)	
zakres	25,0-53,0	25,0-55,0	25,0-55,0	
mediana	36,0	37,0	37,0	
95%CI	[32,9;38,6]	[35,3;42,6]	[35,1;39,7]	
Czas hospitalizacji (dni)				0,1319
śr. (SD)	49,2 (29,0)	57,6 (29,9)	53,5 (29,6)	
zakres	8,0-146,0	18,0-172,0	8,0-172,0	
mediana	38,0	52,0	48,0	
95%CI	[40,0;58,5]	[48,2;67,1]	[46,9;60,0]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wieku oraz długości hospitalizacji pomiędzy badanymi grupami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po wyodrębnieniu podgrup RS, HS, UU i CU.

Tabela 4. Charakterystyka porównawcza pod względem terapii ambulatoryjnej.

W odniesieniu do częstotliwości wizyt w Poradni Zdrowia Psychicznego (PZP):

Grupa 1: wizyty nieregularne i rzadziej niż 1 raz na 2 miesiące.

Grupa 2: wizyty regularne 1 raz na 2 miesiące lub częstsze.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Częstotliwość wizyt w PZP				
Grupa 1	19 (47,5%)	20 (48,8%)	39 (48,1%)	0,9082
Grupa 2	21 (52,5%)	21 (51,2%)	42 (51,9%)	
Psychoterapia				0,1472
	24 (60,0%)	18 (43,9%)	42 (51,9%)	
Odnotowane przypadki braku współpracy				0,8293
	32 (80,0%)	32 (78,0%)	64 (79,0%)	
Brak współpracy obecnie				0,6659
	30 (75,0%)	29 (70,7%)	59 (72,8%)	

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności częstotliwości wizyt w PZP ze względu na palenie papierosów.

W grupie palących i niepalących odsetki pacjentów uczestniczących w czasie trwania choroby w innych niż farmakoterapia formach leczenia wynoszą 60,0% vs. 43,9%. W przypadku 30 spośród 42 pacjentów jedyną formą dodatkowej terapii było uczestnictwo w zajęciach na oddziale dziennym (17 z grupy S i 13 z grupy NS).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla badanych grup w odniesieniu do braku współpracy w przeszłości lub w okresie poprzedzającym obecną hospitalizację. Zwraca uwagę wysoki odsetek pacjentów przerywających leczenie lub samodzielnie modyfikujących dawki leków.

Tabela 5. Charakterystyka podstawowa pod względem danych z wywiadu.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Choroby psychiczne w rodzinie	18 (45,0%)	17 (41,5%)	35 (43,2%)	0,7480
Alkoholizm w rodzinie	15 (37,5%)	20 (48,8%)	35 (43,2%)	0,3055
Przemoc w rodzinie	14 (35,0%)	17 (41,5%)	31 (38,3%)	0,5496
Leki dodatkowe somatyczne	13 (32,5%)	22 (53,7%)	35 (43,2%)	0,0546
Hiperlipidemia	8 (20,0%)	10 (24,4%)	18 (22,2%)	0,6347
Zespół metaboliczny	5 (12,5%)	9 (22,0%)	14 (17,3%)	0,2607
Nadciśnienie tętnicze	4 (10,0%)	11 (26,8%)	15 (18,5%)	0,0512

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w badanych grupach, a także po wyodrębnieniu podgrup osób ciężko uzależnionych od nikotyny oraz HS.

Tabela 6. Charakterystyka porównawcza pod względem stosowania w przeszłości innych niż papierosy używek.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Inne używki łącznie	29 (72,5%)	19 (46,3%)	48 (59,3%)	0,0166
Alkohol	16 (40,0%)	12 (29,3%)	28 (34,6%)	0,3099
Marihuana	12 (30,0%)	6 (14,6%)	18 (22,2%)	0,0963

Grupa osób palących częściej sięgała w przeszłości po inne niż papierosy substancje psychoaktywne.

Tabela 7. Charakterystyka porównawcza pod względem zrelacjonowanego przez pacjenta występowania kiedykolwiek objawów niepożądanych po stosowaniu neuroleptyków, ze szczególnym uwzględnieniem występowania EPS oraz innych niż EPS objawów niepożądanych, w tym senności (włączając w to relacjonowane osłabienie i brak energii bez objawów depresji), wzrostu łaknienia/masy ciała, ślinotoku, suchości w ustach.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Objawy niepożądane łącznie				0,7179
EPS	37 (92,5%)	37 (90,2%)	74 (91,4%)	0,9425
Inne niż EPS objawy łącznie	28 (70,0%)	29 (70,7%)	57 (70,4%)	0,9356
Senność	26 (65,0%)	27 (65,9%)	53 (65,4%)	0,1427
Wzrost łaknienia/masy ciała	18 (45,0%)	12 (29,3%)	30 (37,0%)	0,8157
Ślinotok	7 (17,5%)	8 (19,5%)	15 (18,5%)	0,1945
Suchość w ustach	8 (20,0%)	4 (9,8%)	12 (14,8%)	0,0428
	0 (0,0%)	4 (9,8%)	4 (4,9%)	

Suchość w ustach jako niepożądany objaw leczenia istotnie częściej występował w grupie niepalących. W odniesieniu do pozostałych działań ubocznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Zwraca uwagę wysoki odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii.

W odniesieniu do występowania EPS po neuroleptykach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic także po wyodrębnieniu podgrup osób ciężko uzależnionych od nikotyny oraz HS.

Tabela 8. Charakterystyka grupy palących papierosy.

		S (N=40)
Wiek rozpoczęcia palenia	śr. (SD)	19,2 (5,6)
	zakres	13,0-38,0
	mediana	18,0
	95%CI	[17,4;21,0]
Liczba papierosów wypalanych dziennie	śr. (SD)	22,5 (11,5)
	zakres	7,0-60,0
	mediana	20,0
	95%CI	[18,8;26,2]
Sposób palenia papierosów	RS	15 (37,5%)
	HS	25 (62,5%)
FTND przyjęcie	śr. (SD)	5,9 (1,8)
	zakres	4,0-10,0
	mediana	5,5
	95%CI	[5,3;6,4]
FTND wypis	śr. (SD)	5,8 (1,9)
	zakres	4,0-10,0
	mediana	5,0
	95%CI	[5,2;6,4]
FTND przyjęcie	UU	20 (50,0%)
	CU	20 (50,0%)
FTND wypis	UU	22 (55,0%)
	CU	18 (45,0%)
Palący przed ujawnieniem choroby		29 (72,5%)
Palący z początkiem choroby		3 (7,5%)
Palący po ujawnieniu choroby		8 (20,0%)

W badanej grupie zwraca uwagę wysoki odsetek HS oraz częste rozpoczynanie palenia przed ujawnieniem choroby.

Punktacja FTND i ilość osób uzależnionych w stopniu umiarkowanym wg FTND nie zmieniły się istotnie przy wypisie w porównaniu do wartości przy przyjęciu (odpowiednio: $p=0,7353$ i $p=0,1797$).

Tabela 9. Charakterystyka podstawowa pod względem wzrostu, masy ciała, wskaźnika BMI, wyników badań laboratoryjnych: Hb, WBC, Glc, CHC oraz TAG.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Wzrost				0,2670
śr. (SD)	1,8 (0,1)	1,8 (0,1)	1,8 (0,1)	
zakres	1,7-2,0	1,6-2,2	1,6-2,2	
mediana	1,8	1,8	1,8	
95%CI	[1,8;1,8]	[1,7;1,8]	[1,8;1,8]	
Masa ciała				0,6811
śr. (SD)	85,3 (18,8)	87,2 (20,7)	86,3 (19,7)	
zakres	56,6-135,0	60,0-167,0	56,6-167,0	
mediana	78,1	83,0	80,0	
95%CI	[79,3;91,3]	[80,7;93,7]	[81,9;90,6]	
BMI				0,2570
śr. (SD)	26,4 (4,9)	27,5 (5,2)	26,9 (5,1)	
zakres	20,3-43,1	18,9-41,6	18,9-43,1	
mediana	24,9	27,3	25,5	
95%CI	[24,8;27,9]	[25,9;29,1]	[25,8;28,1]	
Hb				0,0803
śr. (SD)	14,6 (1,2)	14,2 (0,9)	14,4 (1,1)	
zakres	12,3-17,4	11,9-16,5	11,9-17,4	
mediana	14,3	14,4	14,3	
95%CI	[14,3;15,0]	[13,9;14,5]	[14,2;14,7]	
WBC				0,0015
śr. (SD)	9,0 (2,6)	7,4 (2,1)	8,2 (2,4)	
zakres	4,1-16,4	4,5-13,5	4,1-16,4	
mediana	8,6	6,8	7,7	
95%CI	[8,2;9,8]	[6,8;8,1]	[7,7;8,7]	
Glc				0,1320
śr. (SD)	90,4 (10,4)	94,6 (11,2)	92,5 (11,0)	
zakres	71,0-123,0	77,0-123,0	71,0-123,0	
mediana	90,0	92,0	91,0	
95%CI	[87,0;93,7]	[91,0;98,1]	[90,1;95,0]	
CHC				0,2312
śr. (SD)	173,8 (52,1)	186,9 (43,4)	180,8 (47,4)	
zakres	125,0-344,0	117,0-291,0	117,0-344,0	
mediana	160,0	186,0	170,0	
95%CI	[147,9;199,7]	[167,2;206,7]	[165,5;196,2]	
TAG				0,5692
śr. (SD)	137,7 (88,3)	122,9 (65,3)	129,9 (76,1)	
zakres	49,0-425,0	44,0-305,0	44,0-425,0	
mediana	123,0	105,0	109,5	
95%CI	[90,6;184,8]	[90,4;155,3]	[103,3;156,4]	

Tabela 9a. Charakterystyka podstawowa pod względem parametrów układu białokrwinkowego: LYM, MXD i NEU.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
LYM				0,0093
śr. (SD)	2,7 (0,8)	2,2 (1,0)	2,4 (1,0)	
zakres	1,1-5,0	0,5-5,7	0,5-5,7	
mediana	2,6	2,1	2,4	
95%CI	[2,4;2,9]	[1,9;2,6]	[2,2;2,6]	
MXD				0,3144
śr. (SD)	1,1 (1,0)	0,9 (0,3)	1,0 (0,7)	
zakres	0,3-6,8	0,4-1,9	0,3-6,8	
mediana	0,9	0,8	0,8	
95%CI	[0,7;1,4]	[0,8;1,0]	[0,8;1,1]	
NEU				0,0075
śr. (SD)	5,4 (2,4)	4,3 (1,7)	4,8 (2,1)	
zakres	1,8-13,2	2,3-8,6	1,8-13,2	
mediana	5,0	3,8	4,4	
95%CI	[4,7;6,2]	[3,7;4,8]	[4,4;5,3]	

W grupie palących papierosy ilość leukocytów w krwi obwodowej była istotnie większa. Bardziej szczegółowa analiza ujawniła, że różnice odnoszą się do ilości limfocytów i neutrocytów, a nie pojawiają się przy porównywaniu liczby monocytów.

Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 9b. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem wybranych parametrów z uwzględnieniem podziału na podgrupy RS i HS.

	RS (N=15)	HS (N=25)	NS (N=41)	P
WBC				0,0055
śr. (SD)	8,4 (1,8)	9,4 (2,9)	7,4 (2,1)	¹ 0,0070
zakres	4,5-11,3	4,1-16,4	4,5-13,5	
mediana	8,3	9,3 ¹	6,8 ¹	
95%CI	[7,4;9,4]	[8,2;10,6]	[6,8;8,1]	
LYM				0,0272
śr. (SD)	2,5 (0,8)	2,7 (0,8)	2,2 (1,0)	¹ 0,0292
zakres	1,1-3,9	1,2-5,0	0,5-5,7	
mediana	2,5	2,6 ¹	2,1 ¹	
95%CI	[2,1;3,0]	[2,4;3,1]	[1,9;2,6]	
MXD				0,4091
śr. (SD)	0,9 (0,3)	1,2 (1,2)	0,9 (0,3)	
zakres	0,3-1,5	0,4-6,8	0,4-1,9	
mediana	0,9	0,9	0,8	
95%CI	[0,7;1,0]	[0,7;1,7]	[0,8;1,0]	
NEU				0,0271
śr. (SD)	5,0 (1,5)	5,7 (2,8)	4,3 (1,7)	¹ 0,0435
zakres	2,4-8,0	1,8-13,2	2,3-8,6	
mediana	4,9	5,0 ¹	3,8 ¹	
95%CI	[4,2;5,8]	[4,5;6,8]	[3,7;4,8]	
BMI				0,4421
śr. (SD)	25,7 (4,0)	26,8 (5,4)	27,5 (5,2)	
zakres	20,8-33,9	20,3-43,1	18,9-41,6	
mediana	24,9	25,0	27,3	
95%CI	[23,4;27,9]	[24,5;29,0]	[25,9;29,1]	

Pacjenci HS charakteryzowali się istotnie wyższymi wartościami WBC, LYM oraz NEU w porównaniu do grupy niepalących. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 9c. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem wybranych parametrów z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU (N=20)	CU (N=20)	NS (N=41)	<i>P</i>
WBC				0,0040
śr. (SD)	9,1 (1,8)	8,9 (3,2)	7,4 (2,1)	¹ 0,0050
zakres	6,1-13,4	4,1-16,4	4,5-13,5	
mediana	9,0 ¹	7,9	6,8 ¹	
95%CI	[8,3;9,9]	[7,4;10,4]	[6,8;8,1]	
LYM				0,0237
śr. (SD)	2,8 (0,9)	2,5 (0,7)	2,2 (1,0)	¹ 0,0283
zakres	1,1-5,0	1,2-3,8	0,5-5,7	
mediana	2,8 ¹	2,5	2,1 ¹	
95%CI	[2,4;3,2]	[2,2;2,8]	[1,9;2,6]	
MXD				0,3223
śr. (SD)	1,3 (1,4)	0,9 (0,3)	0,9 (0,3)	
zakres	0,3-6,8	0,4-1,5	0,4-1,9	
mediana	1,0	0,8	0,8	
95%CI	[0,6;1,9]	[0,7;1,0]	[0,8;1,0]	
NEU				0,0196
śr. (SD)	5,3 (1,5)	5,6 (3,1)	4,3 (1,7)	¹ 0,0232
zakres	2,9-8,0	1,8-13,2	2,3-8,6	
mediana	5,0 ¹	4,5	3,8 ¹	
95%CI	[4,6;6,0]	[4,1;7,0]	[3,7;4,8]	
BMI				0,3603
śr. (SD)	26,9 (4,9)	25,8 (5,1)	27,5 (5,2)	
zakres	21,3-36,1	20,3-43,1	18,9-41,6	
mediana	25,2	24,9	27,3	
95%CI	[24,7;29,2]	[23,4;28,2]	[25,9;29,1]	

Wartości WBC, LYM i NEU były istotnie wyższe u pacjentów UU w porównaniu do niepalących. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 10. Charakterystyka porównawcza pod względem rodzajów leków przeciwpsychotycznych zalecanych przy wypisie.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Olanzapina	23 (57,5%)	13 (31,7%)	36 (44,4%)	0,0195
Klozapina	10 (25,0%)	18 (43,9%)	28 (34,6%)	0,0737
Risperidon	9 (22,5%)	4 (9,8%)	13 (16,0%)	0,1182
Chlorprotiksen	3 (7,5%)	1 (2,4%)	4 (4,9%)	0,2932
Zuklopentiksol	9 (22,5%)	8 (19,5%)	17 (21,0%)	0,7413
Kwetiapina	1 (2,5%)	5 (12,2%)	6 (7,4%)	0,0958
Arypiprazol	4 (10,0%)	8 (19,5%)	12 (14,8%)	0,2283
Lewomepromazyna	3 (7,5%)	2 (4,9%)	5 (6,2%)	0,6240
Haloperidol	2 (5,0%)	1 (2,4%)	3 (3,7%)	0,5417
Flupentiksol	0 (0,0%)	3 (7,3%)	3 (3,7%)	0,0813
Inne	0 (0,0%)	3 (7,3%)	3 (3,7%)	0,0813

Olanzapina była istotnie częściej stosowana w grupie palących papierosy. Dla pozostałych leków nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 11. Charakterystyka porównawcza pod względem grup leków zalecanych przy wypisie.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Tylko klasyczne	2 (5,0%)	2 (4,9%)	4 (4,9%)	0,9798
Tylko atypowe	17 (42,5%)	14 (34,1%)	31 (38,3%)	0,4393
Tylko klozapina	4 (10,0%)	7 (17,1%)	11 (13,6%)	0,3529
Klozapina w politerapii	6 (15,0%)	10 (24,4%)	16 (19,8%)	0,2886
Politerapia między grupami (klasyczne, atypowe, klozapina)	17 (42,5%)	18 (43,9%)	35 (43,2%)	0,8986
Tylko LAI	3 (7,5%)	0 (0,0%)	3 (3,7%)	0,0739
LAI z lekami doustnymi	12 (30,0%)	7 (17,1%)	19 (23,5%)	0,1698
LAI łącznie	15 (37,5%)	7 (17,1%)	22 (27,2%)	0,0388

LAI są istotnie częściej stosowane u chorych palących. Dla pozostałych grup leków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy palącymi i niepalącymi.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po wyodrębnieniu podgrup osób ciężko uzależnionych od nikotyny oraz HS.

Tabela 12. Charakterystyka porównawcza pod względem rodzaju terapii.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Terapia				0,4410
monoterapia	18 (45,0%)	15 (36,6%)	33 (40,7%)	
politerapia	22 (55,0%)	26 (63,4%)	48 (59,3%)	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla badanych grup oraz po wyodrębnieniu podgrup osób ciężko uzależnionych od nikotyny oraz HS.

Tabela 13. Charakterystyka porównawcza pod względem stosowanych dawek leków w ekwiwalentach chlorpromazyny (CPZE).

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
CPZE				0,0305
śr. (SD)	689,3 (379,7)	881,1 (418,2)	786,4 (408,7)	
zakres	100,0-1 800,0	200,0-1 600,0	100,0-1 800,0	
mediana	600,0	900,0	680,0	
95%CI	[567,9;810,7]	[749,2;1 013,1]	[696,0;876,8]	
CPZE				0,0212
wysoka dawka	8 (20%)	18 (43,9%)	26 (32,1%)	

W grupie palących papierosy stosowana dawka leków w przeliczeniu na CPZE była istotnie mniejsza niż w grupie niepalących. Wysokie dawki leków istotnie częściej stosowane były w grupie niepalących.

Tabela 13a. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem stosowanych dawek leków w CPZE z uwzględnieniem podziału na podgrupy RS i HS.

	RS (N=15)	HS (N=25)	NS (N=41)	P
CPZE				0,1114
śr. (SD)	698,0 (327,8)	688,1 (411,2)	881,1 (418,2)	
zakres	250,0-1 240,0	100,0-1 800,0	200,0-1 600,0	
mediana	600,0	600,0	900,0	
CPZE				0,0704
wysoka dawka	3 (20,0%)	5 (20,0%)	18 (43,9%)	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 13b. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem stosowanych dawek leków w CPZE z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU (N=20)	CU (N=20)	NS (N=41)	P
CPZE				0,1005
śr. (SD)	662,6 (324,7)	721,0 (430,8)	881,1 (418,2)	
zakres	100,0-1 200,0	150,0-1 800,0	200,0-1 600,0	
mediana	640,0	600,0	900,0	
95%CI	[510,6;814,6]	[519,4;922,6]	[749,2;1 013,1]	
CPZE				0,0560
wysoka dawka	3 (15,0%)	5 (25,0%)	18 (43,9%)	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 14. Charakterystyka porównawcza pod względem dawek CPZE w grupie palących papierosy w podziale na podgrupy pacjentów przyjmujących wyłącznie leki metabolizowane głównie przez CYP1A2 (M) oraz pozostałych pacjentów (NM+).

	NM+ (N=14)	M (N=26)	Łącznie (N=40)	<i>P</i>
CPZE				0,1690
śr. (SD)	575,0 (357,2)	754,7 (380,0)	691,8 (377,7)	
zakres	100,0-1 100,0	400,0-1 800,0	100,0-1 800,0	
mediana	550,0	600,0	600,0	
95%CI	[368,8;781,2]	[601,2;908,2]	[571,0;812,6]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 14a. Charakterystyka porównawcza pod względem dawek CPZE w grupie niepalących papierosów w podziale na podgrupy M i NM+.

	NM+ (N=21)	M (N=20)	Łącznie (N=41)	<i>P</i>
CPZE				0,7083
śr. (SD)	905,4 (468,1)	855,7 (369,1)	881,1 (418,2)	
zakres	200,0-1 600,0	200,0-1 440,0	200,0-1 600,0	
mediana	900,0	875,0	900,0	
95%CI	[692,4;1 118,5]	[682,9;1 028,4]	[749,2;1 013,1]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 15. Charakterystyka porównawcza pod względem dawek CPZE w grupie palących papierosy w podziale na podgrupy pacjentów przyjmujących leki metabolizowane przy udziale CYP1A2 (M+) i bez udziału CYP1A2 (NM).

	NM (N=7)	M+ (N=33)	Łącznie (N=40)	<i>P</i>
CPZE				0,0049
śr. (SD)	320,3 (228,4)	562,9 (210,3)	520,5 (230,2)	
zakres	100,0-775,0	353,0-1 354,0	100,0-1 354,0	
mediana	250,0	536,0	474,0	
95%CI	[109,1;531,5]	[488,4;637,5]	[446,8;594,1]	

Pacjenci palący przyjmujący wyłącznie leki metabolizowane niezależnie od CYP1A2 mieli stosowane istotnie niższe dawki CPZE.

Tabela 15a. Charakterystyka porównawcza pod względem dawek CPZE w grupie niepalących papierosów w podziale na podgrupy M+ i NM.

	NM (N=7)	M+ (N=34)	Łącznie (N=41)	<i>P</i>
CPZE				0,0376
śr. (SD)	571,1 (335,1)	945,0 (408,6)	881,1 (418,2)	
zakres	200,0-1 141,0	200,0-1 600,0	200,0-1 600,0	
mediana	650,0	950,0	900,0	
95%CI	[261,3;881,0]	[802,4;1 087,5]	[749,2;1 013,1]	

Pacjenci niepalący przyjmujący wyłącznie leki metabolizowane niezależnie od CYP1A2 mieli stosowane istotnie niższe dawki CPZE.

Tabela 16. Charakterystyka porównawcza dawek CPZE u pacjentów z podgrup M w grupach osób palących i niepalących papierosów.

	S (N=26)	NS (N=20)	P
CPZE			0,2402
śr. (SD)	754,7 (380,0)	855,7 (369,1)	
zakres	400,0-1 800,0	200,0-1 440,0	
mediana	600,0	875,0	
95%CI	[601,2;908,2]	[682,9;1 028,4]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 16a. Charakterystyka porównawcza dawek CPZE u pacjentów z podgrup M+ w grupach osób palących i niepalących papierosów.

	S (N=33)	NS (N=34)	P
CPZE			0,9850
śr. (SD)	562,9 (210,3)	553,6 (194,7)	
zakres	353,0-1 354,0	188,0-1 037,0	
mediana	536,0	529,5	
95%CI	[488,4;637,5]	[485,6;621,5]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 16b. Charakterystyka porównawcza dawek CPZE u pacjentów, u których stosowano leczenie niezależne od CYP1A2 (NM+) w grupach osób palących i niepalących papierosów.

	S (N=7)	NS (N=7)	P
CPZE			0,4433
śr. (SD)	320,3 (228,4)	379,7 (168,1)	
zakres	100,0-775,0	187,0-588,0	
mediana	250,0	360,0	
95%CI	[109,1;531,5]	[224,2;535,2]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 17. Charakterystyka porównawcza pod względem stosowanych dodatkowych (poza LPP) leków psychiatrycznych.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Dodatkowe leki psychiatryczne	21 (52,5%)	23 (56,1%)	44 (54,3%)	0,7452
Dodatkowe leki psychiatryczne bez profilaktyki przeciwdrgawkowej	16 (40,0%)	16 (39,0%)	32 (39,5%)	0,9285
Leki przeciwdepresyjne	4 (10,0%)	8 (19,5%)	12 (14,8%)	0,2283

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do stosowanych dodatkowych leków psychiatrycznych, także po wyłączeniu z tej grupy leków przeciwpadaczkowych stosowanych w profilaktyce przeciwdrgawkowej w trakcie terapii kłozapiną oraz po wyodrębnieniu do dodatkowej oceny leków przeciwdepresyjnych.

Tabela 18. Charakterystyka porównawcza pod względem konieczności stosowania leków do korygowania EPS w trakcie bieżącej hospitalizacji.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Leki korygujące EPS	12 (30,0%)	20 (50,0%)	32 (40,0%)	0,0679

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do stosowania leków korygujących EPS w badanych grupach, a także po wyodrębnieniu podgrup osób ciężko uzależnionych od nikotyny oraz HS.

4.2. Zestawienia tabelaryczne – skale pomiarowe

Tabela 19. Charakterystyka porównawcza pod względem skali PANSS przy przyjęciu.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Suma PANNS				0,2901
śr. (SD)	115,0 (17,0)	118,0 (15,9)	116,5 (16,4)	
zakres	80,0-149,0	75,0-150,0	75,0-150,0	
mediana	115,0	118,0	117,0	
95%CI	[109,6;120,4]	[112,9;123,0]	[112,9;120,1]	
Objawy centralne PANNS				0,1497
śr. (SD)	33,0 (6,2)	34,8 (6,0)	33,9 (6,1)	
zakres	20,0-46,0	22,0-46,0	20,0-46,0	
mediana	32,5	36,0	34,0	
95%CI	[31,0;35,0]	[32,9;36,7]	[32,6;35,3]	
Współczynnik pozytywny				0,9322
śr. (SD)	16,5 (4,1)	16,4 (4,2)	16,5 (4,1)	
zakres	9,0-25,0	7,0-23,0	7,0-25,0	
mediana	16,0	17,0	16,0	
95%CI	[15,2;17,8]	[15,1;17,7]	[15,5;17,4]	
Współczynnik negatywny				0,0137
śr. (SD)	22,2 (4,8)	25,5 (5,4)	23,9 (5,3)	
zakres	13,0-30,0	17,0-36,0	13,0-36,0	
mediana	22,0	25,0	24,0	
95%CI	[20,7;23,7]	[23,8;27,2]	[22,7;25,1]	
Współczynnik dezorganizacji				0,6001
śr. (SD)	13,5 (3,1)	13,1 (3,4)	13,3 (3,2)	
zakres	8,0-20,0	6,0-21,0	6,0-21,0	
mediana	13,0	13,0	13,0	
95%CI	[12,5;14,5]	[12,0;14,2]	[12,6;14,0]	
Współczynnik pobudzenia				0,5115
śr. (SD)	17,1 (6,9)	16,2 (6,3)	16,6 (6,6)	
zakres	6,0-26,0	4,0-26,0	4,0-26,0	
mediana	18,5	16,0	17,0	
95%CI	[14,8;19,3]	[14,2;18,2]	[15,2;18,1]	
Współczynnik depresji				0,2944
śr. (SD)	7,9 (3,8)	8,6 (3,6)	8,3 (3,7)	
zakres	3,0-15,0	3,0-18,0	3,0-18,0	
mediana	7,0	8,0	7,0	
95%CI	[6,7;9,1]	[7,5;9,8]	[7,5;9,1]	

Pacjenci niepalący papierosów uzyskali istotnie wyższą wartość współczynnika negatywnego przy przyjęciu do szpitala. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 19a. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem skali PANSS przy przyjęciu z uwzględnieniem podziału na podgrupy RS i HS.

	RS (N=15)	HS (N=25)	Grupa NS (N=41)	P
Suma PANNS				0,5329
śr. (SD)	111,7 (17,0)	116,9 (17,0)	118,0 (15,9)	
zakres	80,0-130,0	86,0-149,0	75,0-150,0	
mediana	121,0	113,0	118,0	
95%CI	[102,3;121,2]	[109,9;123,9]	[112,9;123,0]	
Objawy centralne PANNS				0,3188
śr. (SD)	32,0 (5,5)	33,6 (6,7)	34,8 (6,0)	
zakres	21,0-38,0	20,0-46,0	22,0-46,0	
mediana	33,0	32,0	36,0	
95%CI	[28,9;35,1]	[30,8;36,4]	[32,9;36,7]	
Współczynnik pozytywny				0,9774
śr. (SD)	16,5 (3,5)	16,5 (4,5)	16,4 (4,2)	
zakres	11,0-25,0	9,0-25,0	7,0-23,0	
mediana	16,0	16,0	17,0	
95%CI	[14,5;18,4]	[14,7;18,4]	[15,1;17,7]	
Współczynnik negatywny				0,0238
śr. (SD)	21,1 (4,7)	22,9 (4,8)	25,5 (5,4)	10,0281
zakres	13,0-30,0	13,0-30,0	17,0-36,0	
mediana	19,0 ¹	23,0	25,0 ¹	
95%CI	[18,5;23,7]	[21,0;24,9]	[23,8;27,2]	
Współczynnik dezorganizacji				0,8023
śr. (SD)	13,1 (2,9)	13,7 (3,2)	13,1 (3,4)	
zakres	8,0-19,0	8,0-20,0	6,0-21,0	
mediana	13,0	13,0	13,0	
95%CI	[11,5;14,8]	[12,4;15,0]	[12,0;14,2]	
Współczynnik pobudzenia				0,5081
śr. (SD)	18,1 (7,4)	16,4 (6,7)	16,2 (6,3)	
zakres	6,0-26,0	6,0-26,0	4,0-26,0	
mediana	21,0	18,0	16,0	
95%CI	[14,1;22,2]	[13,6;19,2]	[14,2;18,2]	
Współczynnik depresji				0,1830
śr. (SD)	6,9 (3,4)	8,5 (3,9)	8,6 (3,6)	
zakres	3,0-15,0	3,0-15,0	3,0-18,0	
mediana	5,0	8,0	8,0	
95%CI	[5,0;8,8]	[6,9;10,2]	[7,5;9,8]	

Pacjenci niepalący papierosów uzyskali istotnie wyższą wartość współczynnika negatywnego w porównaniu do RS przy przyjęciu do szpitala. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 19b. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem skali PANSS przy przyjęciu z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU (N=20)	CU (N=20)	Grupa NS (N=41)	<i>P</i>
Suma PANNS				0,4434
śr. (SD)	117,6 (16,2)	112,4 (17,7)	118,0 (15,9)	
zakres	88,0-148,0	80,0-149,0	75,0-150,0	
mediana	120,0	110,0	118,0	
95%CI	[110,0;125,1]	[104,1;120,7]	[112,9;123,0]	
Objawy centralne PANNS				0,3494
śr. (SD)	33,6 (5,7)	32,4 (6,8)	34,8 (6,0)	
zakres	21,0-46,0	20,0-46,0	22,0-46,0	
mediana	33,0	31,0	36,0	
95%CI	[30,9;36,3]	[29,2;35,6]	[32,9;36,7]	
Współczynnik pozytywny				0,1343
śr. (SD)	17,8 (3,5)	15,2 (4,3)	16,4 (4,2)	
zakres	11,0-25,0	9,0-23,0	7,0-23,0	
mediana	17,5	15,0	17,0	
95%CI	[16,2;19,4]	[13,2;17,2]	[15,1;17,7]	
Współczynnik negatywny				0,0230
śr. (SD)	21,3 (4,3)	23,2 (5,1)	25,5 (5,4)	10,0210
zakres	13,0-29,0	13,0-30,0	17,0-36,0	
mediana	19,0 ¹	23,5	25,0 ¹	
95%CI	[19,3;23,2]	[20,8;25,6]	[23,8;27,2]	
Współczynnik dezorganizacji				0,6304
śr. (SD)	13,9 (2,7)	13,1 (3,4)	13,1 (3,4)	
zakres	9,0-20,0	8,0-19,0	6,0-21,0	
mediana	13,5	12,5	13,0	
95%CI	[12,6;15,2]	[11,5;14,7]	[12,0;14,2]	
Współczynnik pobudzenia				0,2058
śr. (SD)	18,7 (6,8)	15,5 (6,8)	16,2 (6,3)	
zakres	6,0-26,0	6,0-26,0	4,0-26,0	
mediana	21,5	16,0	16,0	
95%CI	[15,5;21,8]	[12,2;18,7]	[14,2;18,2]	
Współczynnik depresji				0,2944
śr. (SD)	7,4 (3,8)	8,5 (3,8)	8,6 (3,6)	
zakres	3,0-15,0	3,0-15,0	3,0-18,0	
mediana	6,0	8,0	8,0	
95%CI	[5,6;9,1]	[6,7;10,2]	[7,5;9,8]	

Współczynnik negatywny był istotnie niższy w grupie pacjentów UU w porównaniu do niepalących przy przyjęciu do szpitala. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 20. Charakterystyka porównawcza pod względem skali PANSS przy wypisie.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Suma PANNS				0,2879
śr. (SD)	70,0 (13,2)	74,0 (16,6)	72,0 (15,1)	
zakres	49,0-108,0	42,0-109,0	42,0-109,0	
mediana	68,5	71,0	69,0	
95%CI	[65,8;74,2]	[68,7;79,2]	[68,7;75,3]	
Objawy centralne PANNS				0,6266
śr. (SD)	20,0 (4,8)	21,1 (6,4)	20,6 (5,7)	
zakres	11,0-30,0	11,0-38,0	11,0-38,0	
mediana	20,0	20,0	20,0	
95%CI	[18,4;21,5]	[19,1;23,2]	[19,3;21,8]	
Współczynnik pozytywny				0,6001
śr. (SD)	7,2 (2,6)	7,7 (3,2)	7,4 (2,9)	
zakres	4,0-13,0	4,0-15,0	4,0-15,0	
mediana	6,0	7,0	7,0	
95%CI	[6,3;8,0]	[6,7;8,7]	[6,8;8,1]	
Współczynnik negatywny				0,6199
śr. (SD)	18,8 (4,9)	19,8 (6,4)	19,3 (5,7)	
zakres	10,0-30,0	9,0-34,0	9,0-34,0	
mediana	18,0	19,0	18,0	
95%CI	[17,2;20,3]	[17,7;21,8]	[18,0;20,5]	
Współczynnik dezorganizacji				0,4414
śr. (SD)	9,4 (2,6)	9,2 (3,4)	9,3 (3,0)	
zakres	5,0-16,0	3,0-17,0	3,0-17,0	
mediana	9,0	8,0	9,0	
95%CI	[8,6;10,2]	[8,1;10,3]	[8,6;10,0]	
Współczynnik pobudzenia				0,4498
śr. (SD)	6,3 (1,9)	6,6 (2,0)	6,4 (2,0)	
zakres	4,0-12,0	4,0-15,0	4,0-15,0	
mediana	6,0	6,0	6,0	
95%CI	[5,7;6,9]	[5,9;7,2]	[6,0;6,9]	
Współczynnik depresji				0,0258
śr. (SD)	4,6 (1,8)	5,4 (1,9)	5,0 (1,9)	
zakres	3,0-11,0	3,0-13,0	3,0-13,0	
mediana	4,0	5,0	5,0	
95%CI	[4,0;5,1]	[4,8;6,0]	[4,6;5,4]	

Pacjenci niepalący papierosów uzyskali istotnie wyższą wartość współczynnika depresji w okresie poprzedzającym wypis. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 20a. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem skali PANSS przy wypisie z uwzględnieniem podziału na podgrupy RS i HS.

	RS (N=15)	HS (N=25)	Grupa NS (N=41)	<i>P</i>
Suma PANNS				0,1889
śr. (SD)	65,8 (11,7)	72,5 (13,6)	74,0 (16,6)	
zakres	51,0-88,0	49,0-108,0	42,0-109,0	
mediana	63,0	72,0	71,0	
95%CI	[59,3;72,3]	[66,9;78,1]	[68,7;79,2]	
Objawy centralne PANNS				0,4008
śr. (SD)	18,8 (5,0)	20,6 (4,6)	21,1 (6,4)	
zakres	13,0-27,0	11,0-30,0	11,0-38,0	
mediana	18,0	21,0	20,0	
95%CI	[16,0;21,6]	[18,7;22,5]	[19,1;23,2]	
Współczynnik pozytywny				0,8650
śr. (SD)	7,1 (2,6)	7,2 (2,7)	7,7 (3,2)	
zakres	4,0-12,0	4,0-13,0	4,0-15,0	
mediana	6,0	6,0	7,0	
95%CI	[5,7;8,6]	[6,1;8,3]	[6,7;8,7]	
Współczynnik negatywny				0,2816
śr. (SD)	16,9 (3,2)	19,9 (5,5)	19,8 (6,4)	
zakres	11,0-22,0	10,0-30,0	9,0-34,0	
mediana	16,0	19,0	19,0	
95%CI	[15,1;18,6]	[17,6;22,1]	[17,7;21,8]	
Współczynnik dezorganizacji				0,7260
śr. (SD)	9,3 (2,5)	9,4 (2,6)	9,2 (3,4)	
zakres	6,0-16,0	5,0-16,0	3,0-17,0	
mediana	9,0	9,0	8,0	
95%CI	[7,9;10,7]	[8,4;10,5]	[8,1;10,3]	
Współczynnik pobudzenia				0,7053
śr. (SD)	6,1 (1,5)	6,4 (2,1)	6,6 (2,0)	
zakres	4,0-10,0	4,0-12,0	4,0-15,0	
mediana	6,0	6,0	6,0	
95%CI	[5,2;6,9]	[5,6;7,3]	[5,9;7,2]	
Współczynnik depresji				0,0681
śr. (SD)	4,3 (1,5)	4,7 (1,9)	5,4 (1,9)	
zakres	3,0-7,0	3,0-11,0	3,0-13,0	
mediana	4,0	4,0	5,0	
95%CI	[3,5;5,2]	[3,9;5,5]	[4,8;6,0]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Porównania wyników skali PANNS w grupie RS, HS i NS wykazały istotny statystycznie spadek dla sumy PANNS oraz wszystkich podskal ($p < 0,05$).

Tabela 20b. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem skali PANSS przy wypisie z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU (N=22)	CU (N=18)	Grupa NS (N=41)	<i>P</i>
Suma PANNS				0,2705
śr. (SD)	67,6 (10,4)	72,9 (15,8)	74,0 (16,6)	
zakres	51,0-88,0	49,0-108,0	42,0-109,0	
mediana	65,5	73,0	71,0	
95%CI	[63,0;72,2]	[65,1;80,8]	[68,7;79,2]	
Objawy centralne PANNS				0,8205
śr. (SD)	19,6 (4,4)	20,3 (5,3)	21,1 (6,4)	
zakres	13,0-27,0	11,0-30,0	11,0-38,0	
mediana	19,5	20,5	20,0	
95%CI	[17,7;21,6]	[17,7;23,0]	[19,1;23,2]	
Współczynnik pozytywny				0,8628
śr. (SD)	7,0 (2,2)	7,4 (3,2)	7,7 (3,2)	
zakres	4,0-12,0	4,0-13,0	4,0-15,0	
mediana	6,0	6,0	7,0	
95%CI	[6,0;8,0]	[5,8;9,0]	[6,7;8,7]	
Współczynnik negatywny				0,7326
śr. (SD)	18,8 (5,0)	18,7 (5,0)	19,8 (6,4)	
zakres	11,0-30,0	10,0-27,0	9,0-34,0	
mediana	18,0	19,0	19,0	
95%CI	[16,6;21,0]	[16,2;21,1]	[17,7;21,8]	
Współczynnik dezorganizacji				0,5103
śr. (SD)	9,0 (2,4)	9,8 (2,8)	9,2 (3,4)	
zakres	6,0-16,0	5,0-16,0	3,0-17,0	
mediana	9,0	9,5	8,0	
95%CI	[8,0;10,1]	[8,4;11,2]	[8,1;10,3]	
Współczynnik pobudzenia				0,0538
śr. (SD)	5,6 (1,2)	7,2 (2,3)	6,6 (2,0)	
zakres	4,0-9,0	4,0-12,0	4,0-15,0	
mediana	5,0	6,5	6,0	
95%CI	[5,1;6,1]	[6,0;8,3]	[5,9;7,2]	
Współczynnik depresji				0,0635
śr. (SD)	4,5 (1,9)	4,6 (1,6)	5,4 (1,9)	
zakres	3,0-11,0	3,0-7,0	3,0-13,0	
mediana	4,0	4,5	5,0	
95%CI	[3,6;5,4]	[3,8;5,4]	[4,8;6,0]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Porównania wyników skali PANNS w grupie UU, CU i NS wykazały istotny statystycznie spadek dla sumy PANNS oraz wszystkich podskal ($p < 0,05$).

Tabela 21. Charakterystyka porównawcza pod względem elementów skali PANSS związanych z objawami pozytywnymi (suma P1-P7) i negatywnymi (suma N1-N7).

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Przyjęcie				
Suma P				0,7696
śr. (SD)	30,5 (7,9)	29,7 (8,2)	30,1 (8,0)	
zakres	16,0-45,0	11,0-42,0	11,0-45,0	
mediana	30,5	32,0	31,0	
95%CI	[28,0;33,0]	[27,1;32,3]	[28,3;31,9]	
Suma N				0,0558
śr. (SD)	30,3 (5,6)	32,8 (5,8)	31,6 (5,8)	
zakres	20,0-40,0	21,0-43,0	20,0-43,0	
mediana	29,5	33,0	31,0	
95%CI	[28,5;32,1]	[31,0;34,6]	[30,3;32,8]	
Wypis				
Suma P				0,7805
śr. (SD)	13,0 (3,9)	12,9 (4,3)	13,0 (4,1)	
zakres	7,0-23,0	7,0-23,0	7,0-23,0	
mediana	12,5	12,0	12,0	
95%CI	[11,8;14,2]	[11,5;14,3]	[12,0;13,9]	
Suma N				0,8391
śr. (SD)	25,2 (5,6)	26,0 (7,7)	25,6 (6,7)	
zakres	15,0-35,0	12,0-42,0	12,0-42,0	
mediana	25,0	26,0	25,0	
95%CI	[23,4;27,0]	[23,5;28,4]	[24,1;27,1]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie sumy punktacji objawów P i N skali PANSS w odniesieniu do okresu przyjęcia, okresu wypisu i redukcji punktacji między tymi okresami.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po wyodrębnieniu podgrup UU, CU, RS i HS w odniesieniu do okresu przyjęcia, okresu wypisu i redukcji punktacji między tymi okresami.

Dla wszystkich podgrup zarówno Suma P, jak i Suma N istotnie zmniejszyła się przy wypisie w porównaniu do okresu przyjęcia.

Tabela 22. Charakterystyka porównawcza pod względem różnicy w punktacji skali PANSS między przyjęciem a wypisem.

		S (N=40)	NS (N=41)
Suma PANNS			
	różnica śr.	45,0	44,0
Objawy centralne PANNS			
	różnica śr.	13,1	13,7
Współczynnik pozytywny			
	różnica śr.	9,3	8,7
Współczynnik negatywny			
	różnica śr.	3,5	5,7
Współczynnik dezorganizacji			
	różnica śr.	4,1	3,9
Współczynnik pobudzenia			
	różnica śr.	10,8	9,7
Współczynnik depresji			
	różnica śr.	3,4	3,3

Porównania wyników skali PANNS w grupie palących papierosy i niepalących wykazały istotny statystycznie spadek dla sumy PANNS oraz wszystkich podskal ($p < 0,05$). Redukcja punktacji w obu grupach była bardzo podobna. Redukcja współczynnika negatywnego była nieznacznie większa w grupie NS, jednakże testy statystyczne nie wykazały istotnych statystycznie różnic.

Tabela 23. Charakterystyka porównawcza pod względem osiągniętej w trakcie leczenia remisji w zależności od przyjętych kryteriów.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Remisja – PANSS FCTcr				0,1382
	7 (17,5%)	13 (31,7%)	20 (24,7%)	
Remisja – objawy centralne PANSS				0,2293
	8 (20,0%)	13 (31,7%)	21 (25,9%)	
Remisja – PANSS-TScr				0,1684
	5 (12,5%)	10 (24,4%)	15 (18,5%)	
Redukcja o 50% w skali PANSS				0,3055
	25 (62,5%)	21 (51,2%)	46 (57%)	
Redukcja o 25% w skali PANSS				0,5710
	39 (97,5%)	39 (95,1%)	78 (96%)	

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w osiągnięciu remisji lub odpowiedzi na leczenie niezależnie od przyjętych kryteriów ze względu na palenie papierosów ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po wyodrębnieniu podgrup UU, CU, RS, HS.

Tabela 24. Charakterystyka porównawcza pod względem skali SAS.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
SAS przyjęcie				0,7769
śr. (SD)	0,25 (0,37)	0,28 (0,45)	0,26 (0,41)	
zakres	0,0-1,5	0,0-1,9	0,0-1,9	
mediana	1,0	0,0	0,0	
95%CI	[1,3;3,6]	[1,4;4,2]	[1,7;3,5]	
SAS wypis				0,0271
śr. (SD)	0,09 (0,12)	0,23 (0,27)	0,16 (0,22)	
zakres	0,0-0,4	0,0-1,0	0,0-1,0	
mediana	0,05	0,2	0,1	
95%CI	[0,06;0,13]	[0,15;0,32]	[0,12;0,21]	

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności w punktacji skali SAS przy przyjęciu względem badanych grup. W grupie niepalących punktacja SAS przy wypisie była istotnie wyższa.

W grupie palących papierosy wyniki SAS przy wypisie istotnie zmniejszyły się w stosunku do wyników SAS przy przyjęciu (**p=0,0102**). Natomiast w grupie niepalących nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany wyników SAS (p=0,8196).

Tabela 24a. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem skali SAS z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU (N=20)	CU (N=20)	Grupa NS (N=41)	P
SAS przyjęcie				0,5206
śr. (SD)	2,4 (4,4)	2,6 (3,0)	2,8 (4,5)	
zakres	0,0-15,0	0,0-11,0	0,0-19,0	
mediana	0,0	1,5	0,0	
95%CI	[0,3;4,4]	[1,1;4,0]	[1,4;4,2]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 24b. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem skali SAS z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU (N=22)	CU (N=18)	Grupa NS (N=41)	<i>P</i>
SAS wypis				0,0204
śr. (SD)	0,6 (1,0)	1,3 (1,3)	2,3 (2,7)	¹0,0235
zakres	0,0-3,0	0,0-4,0	0,0-10,0	
mediana	0,0 ¹	1,0	2,0 ¹	
95%CI	[0,2;1,1]	[0,6;1,9]	[1,5;3,2]	

Punktacja SAS przy wypisie w grupie niepalących była istotnie wyższa w porównaniu do grupy UU.

Tabela 24c. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem skali SAS z uwzględnieniem podziału na podgrupy RS i HS.

	RS (N=15)	HS (N=25)	Grupa NS (N=41)	<i>P</i>
SAS przyjęcie				0,3580
śr. (SD)	1,9 (4,2)	2,8 (3,5)	2,8 (4,5)	
zakres	0,0-15,0	0,0-13,0	0,0-19,0	
mediana	0,0	2,0	0,0	
95%CI	[-0,4;4,2]	[1,3;4,2]	[1,4;4,2]	
SAS wypis				0,0313
śr. (SD)	0,5 (0,7)	1,2 (1,3)	2,3 (2,7)	¹0,0453
zakres	0,0-2,0	0,0-4,0	0,0-10,0	
mediana	0,0 ¹	1,0	2,0 ¹	
95%CI	[0,1;0,9]	[0,6;1,7]	[1,5;3,2]	

Grupa niepalących miała istotnie wyższą wartość SAS przy wypisie w porównaniu do RS.

W grupie RS punktacja SAS nie zmieniła się przy wypisie w porównaniu do punktacji przy przyjęciu ($p=0,3454$). W grupie NS punktacja SAS nie zmieniła się przy wypisie w porównaniu do punktacji przy przyjęciu ($p=0,8196$). W grupie HS punktacja SAS istotnie zmniejszyła się przy wypisie w porównaniu do punktacji przy przyjęciu ($p=0,0135$).

Tabela 25. Charakterystyka porównawcza pod względem występowania objawów pozapiramidowych określanych jako osiągnięcie w skali SAS progu 0,3 i więcej lub 0,65 i więcej punktów.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
Przyjęcie				
SAS 0,3	14 (35,0%)	15 (36,6%)	29 (35,8%)	0,8817
SAS 0,65	5 (12,5%)	6 (14,6%)	11 (13,6%)	0,7792
Wypis				
SAS 0,3	4 (10,0%)	17 (41,5%)	21 (25,9%)	0,0012
SAS 0,65	0 (0,0%)	5 (12,2%)	5 (6,2%)	0,0226

Przy wypisie odsetki pacjentów z SAS \geq 0,3 i SAS \geq 0,65 w grupie niepalących były istotnie większe w porównaniu do grupy palaczy.

Tabela 26. Charakterystyka porównawcza pod względem występowania podczas hospitalizacji EPS określanych jako osiągnięcie w skali SAS progu 0,3 i więcej lub 0,65 i więcej punktów przy przyjęciu lub wypisie, lub też stosowania w trakcie hospitalizacji leków do korygowania EPS.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
EPS przy SAS 0,3				0,1427
	22 (55,0%)	29 (70,7%)	51 (63,0%)	
EPS przy SAS 0,65				0,0953
	16 (40,0%)	24 (58,5%)	40 (49,4%)	

Dla obu parametrów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 26a. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem występowania podczas hospitalizacji EPS określanych jako osiągnięcie w skali SAS progu 0,3 i więcej lub 0,65 i więcej punktów przy przyjęciu lub wypisie lub też stosowania w trakcie hospitalizacji leków do korygowania EPS z uwzględnieniem podziału na podgrupy RS i HS.

	RS (N=15)	HS (N=25)	NS (N=41)	P
EPS przy SAS 0,3				¹ 0,0329
	5 (33,3%) ^{1,2}	17 (68,0%) ¹	29 (70,7%) ²	² 0,0112
EPS przy SAS 0,65				0,2009
	5 (33,3%)	11 (44,0%)	24 (58,5%)	

Odsetek pacjentów z objawami pozapiramidowymi przy punkcie odcięcia skali SAS \geq 0,3 w grupie RS był istotnie niższy w porównaniu do odsetka pacjentów w grupie HS i w grupie niepalących.

Tabela 26b. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem występowania podczas hospitalizacji EPS określanych jako osiągnięcie w skali SAS progu 0,3 i więcej lub 0,65 i więcej punktów przy przyjęciu lub wypisie lub też stosowania w trakcie hospitalizacji leków do korygowania EPS z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU (N=20)	CU (N=20)	Grupa NS (N=41)	<i>P</i>
EPS przy SAS 0,3				0,1449
	9 (45,0%)	13 (65,0%)	29 (70,7%)	
EPS przy SAS 0,65				0,2002
	9 (45,0%)	7 (35,0%)	24 (58,5%)	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 27. Charakterystyka porównawcza pod względem skali SAS (podgrupa z przerwą w braniu leków przed obecną hospitalizacją).

	S (N=30)	NS (N=29)	Łącznie (N=59)	<i>P</i>
SAS przyjęcie				0,6438
śr. (SD)	2,4 (4,0)	2,8 (5,0)	2,6 (4,5)	
zakres	0,0-15,0	0,0-19,0	0,0-19,0	
mediana	1,0	0,0	0,0	
95%CI	[0,9;3,9]	[0,9;4,7]	[1,4;3,8]	
SAS wypis				0,0419
śr. (SD)	0,9 (1,1)	2,3 (2,8)	1,6 (2,2)	
zakres	0,0-4,0	0,0-10,0	0,0-10,0	
mediana	0,0	2,0	1,0	
95%CI	[0,4;1,3]	[1,3;3,4]	[1,0;2,1]	

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności w punktacji skali SAS przy przyjęciu względem badanych grup. W grupie niepalących papierosy punktacja SAS była istotnie wyższa w okresie poprzedzającym wypis.

W grupie palących papierosy punktacja skali SAS przy wypisie nie zmieniła się istotnie w stosunku do punktacji skali SAS przy przyjęciu ($p=0,0640$). W grupie niepalących punktacja SAS przy wypisie nie zmieniła się istotnie w stosunku do punktacji SAS przy przyjęciu ($p=0,8261$).

Tabela 28. Charakterystyka porównawcza pod względem skali BARS.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
BARS TS przyjęcie				0,3926
śr. (SD)	0,7 (1,1)	1,3 (2,0)	1,0 (1,6)	
zakres	0,0-3,0	0,0-7,0	0,0-7,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[0,4;1,0]	[0,7;1,9]	[0,7;1,4]	
BARS TS wypis				0,2550
śr. (SD)	0,5 (1,0)	1,0 (1,5)	0,7 (1,3)	
zakres	0,0-4,0	0,0-5,0	0,0-5,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[0,1;0,8]	[0,5;1,5]	[0,4;1,0]	
BARS GCA przyjęcie				0,3900
śr. (SD)	0,4 (0,6)	0,7 (1,2)	0,6 (0,9)	
zakres	0,0-2,0	0,0-4,0	0,0-4,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[0,2;0,6]	[0,4;1,1]	[0,3;0,8]	
BARS GCA wypis				0,3236
śr. (SD)	0,3 (0,6)	0,6 (0,9)	0,4 (0,8)	
zakres	0,0-2,0	0,0-3,0	0,0-3,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[0,1;0,5]	[0,3;0,9]	[0,3;0,6]	
BARS suma (TS + GCA) przyjęcie				0,4005
śr. (SD)	1,1 (1,7)	2,0 (3,1)		
zakres	0,0-5,0	0,0-11,0		
mediana	0,0	0,0		
95%CI	[0,5;1,6]	[1,1;3,0]		
BARS suma (TS + GCA) wypis				0,2511
śr. (SD)	0,7 (1,5)	1,6 (2,5)		
zakres	0,0-6,0	0,0-8,0		
mediana	0,0	0,0		
95%CI	[0,2;1,2]	[0,8;2,3]		

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności w punktacji skali BARS TS, BARS GCA oraz porównując sumę punktacji TS i GCA BARS względem badanych grup przy przyjęciu ani przy wypisie.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany punktacji BARS TS w trakcie hospitalizacji w grupie palących papierosy ($p=0,2559$), ani w grupie niepalących papierosów ($p=0,2954$).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany punktacji BARS GCA w trakcie hospitalizacji w grupie palących papierosy ($p=0,4955$), ani w grupie niepalących papierosów ($p=0,5701$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po wyodrębnieniu podgrup UU, CU, RS, HS.

Tabela 29. Charakterystyka porównawcza pod względem skali AIMS.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
AIMS TS przyjęcie				0,3822
śr. (SD)	0,6 (1,8)	1,0 (2,6)	0,8 (2,2)	
zakres	0,0-9,0	0,0-11,0	0,0-11,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[0,0;1,1]	[0,2;1,9]	[0,3;1,3]	
AIMS TS wypis				0,4670
śr. (SD)	0,6 (1,8)	1,1 (2,6)	0,8 (2,2)	
zakres	0,0-9,0	0,0-11,0	0,0-11,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[0,0;1,1]	[0,2;1,9]	[0,3;1,3]	
AIMS GS przyjęcie				0,3497
śr. (SD)	0,2 (0,6)	0,4 (0,8)	0,3 (0,7)	
zakres	0,0-3,0	0,0-3,0	0,0-3,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[0,0;0,4]	[0,2;0,7]	[0,2;0,5]	
AIMS GS wypis				0,4358
śr. (SD)	0,2 (0,6)	0,4 (0,8)	0,3 (0,7)	
zakres	0,0-3,0	0,0-3,0	0,0-3,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[0,0;0,4]	[0,2;0,7]	[0,2;0,5]	

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności skal AIMS TS oraz AIMS GS względem badanych grup przy przyjęciu, ani przy wypisie.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany wyników AIMS TS oraz AIMS GS w grupie palących papierosy ($p=1,00$ i $p=1,00$), ani w grupie niepalących ($p=0,7150$ i $p=1,00$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po wyodrębnieniu podgrup UU, CU, RS, HS.

Tabela 30. Charakterystyka porównawcza pod względem obecności późnych dyskinez (uzyskanie w skali AIMS 2 punktów w co najmniej 2 lokalizacjach lub co najmniej 3 punktów w jednej lokalizacji).

	S (N=40)	NS (N=41)	P
Przyjęcie			
Obecność późnych dyskinez	5 (12,5%)	6 (14,6%)	0,7792
Wypis			
Obecność późnych dyskinez	5 (12,5%)	6 (14,6%)	0,7792

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po wyodrębnieniu podgrup UU, CU, RS, HS.

Tabela 31. Charakterystyka porównawcza pod względem skali MADRS.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
MADRS przyjęcie				0,2434
śr. (SD)	18,7 (10,3)	22,3 (12,4)	20,5 (11,5)	
zakres	0,0-47,0	2,0-48,0	0,0-48,0	
mediana	16,5	19,0	18,0	
95%CI	[15,4;22,0]	[18,4;26,2]	[18,0;23,0]	
MADRS wypis				0,0005
śr. (SD)	6,0 (4,6)	10,1 (5,7)	8,1 (5,5)	
zakres	0,0-16,0	0,0-26,0	0,0-26,0	
mediana	5,5	10,0	7,0	
95%CI	[4,5;7,4]	[8,4;11,9]	[6,9;9,3]	

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności punktacji skali MADRS przy przyjęciu względem badanych grup.

W grupie niepalących papierosów punktacja MADRS przy wypisie była istotnie wyższa.

W grupie palących papierosy i niepalących papierosów wyniki MADRS przy wypisie istotnie zmniejszyły się w stosunku do wyników MADRS przy przyjęciu (dla obu grup $p=0,0001$).

Testy statystyczne nie wykazały istotnych statystycznie różnic w redukcji skali MADRS między grupami.

Tabela 31a. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem skali MADRS przy przyjęciu z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU (N=20)	CU (N=20)	Grupa NS (N=41)	P
MADRS przyjęcie				0,4960
śr. (SD)	19,4 (10,7)	18,0 (10,0)	22,3 (12,4)	
zakres	3,0-47,0	0,0-35,0	2,0-48,0	
mediana	16,0	17,0	19,0	
95%CI	[14,3;24,4]	[13,3;22,7]	[18,4;26,2]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 31b. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem skali MADRS przy wypisie z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU (N=22)	CU (N=18)	Grupa NS (N=41)	<i>P</i>
MADRS wypis				0,0023
śr. (SD)	6,1 (4,8)	5,8 (4,4)	10,1 (5,7)	¹ 0,0150
zakres	0,0-16,0	0,0-15,0	0,0-26,0	² 0,0125
mediana	6,0 ¹	5,0 ²	10,0 ^{1,2}	
95%CI	[4,0;8,3]	[3,6;7,9]	[8,4;11,9]	

MADRS w grupie niepalących był istotnie wyższy w porównaniu do UU i do CU.

We wszystkich grupach nastąpił istotny spadek MADRS przy wypisie w porównaniu do MADRS przy przyjęciu.

Tabela 31c. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem skali MADRS z uwzględnieniem podziału na podgrupy RS i HS.

	RS (N=15)	HS (N=25)	Grupa NS (N=41)	<i>P</i>
MADRS przyjęcie				0,4572
śr. (SD)	17,7 (9,7)	19,2 (10,8)	22,3 (12,4)	
zakres	0,0-35,0	3,0-47,0	2,0-48,0	
mediana	16,0	17,0	19,0	
95%CI	[12,4;23,1]	[14,8;23,7]	[18,4;26,2]	
MADRS wypis				0,0022
śr. (SD)	5,5 (4,5)	6,2 (4,7)	10,1 (5,7)	¹ 0,0149
zakres	0,0-16,0	0,0-16,0	0,0-26,0	² 0,0124
mediana	6,0 ¹	5,0 ²	10,0 ^{1,2}	
95%CI	[3,1;8,0]	[4,3;8,2]	[8,4;11,9]	

MADRS przy wypisie w grupie niepalących był istotnie wyższy w porównaniu do RS i HS.

We wszystkich grupach nastąpił istotny spadek MADRS przy wypisie w porównaniu do MADRS przy przyjęciu.

Tabela 32. Charakterystyka porównawcza pod względem osiągniętej w trakcie leczenia remisji w zakresie objawów depresyjnych przy wypisie (MADRS <10) u osób z objawami depresyjnymi przy przyjęciu (MADRS ≥ 10).

	S	NS	P
Remisja w leczeniu depresji	29 (82,9%)	13 (39,4%)	0,0002

Pacjenci palący papierosy istotnie częściej osiągnęli remisję w trakcie leczenia objawów depresyjnych podczas hospitalizacji w porównaniu do osób niepalących.

Tabela 32a. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem osiągniętej w trakcie leczenia remisji w zakresie objawów depresyjnych przy wypisie (MADRS <10) u osób z objawami depresyjnymi przy przyjęciu (MADRS ≥ 10) z uwzględnieniem podziału na podgrupy: RS i HS.

	RS	HS	NS	P
Remisja w leczeniu depresji	12 (85,7%)	17 (81,0%)	13 (39,4%)	0,0011

Pacjenci RS oraz HS istotnie częściej osiągnęli remisję w trakcie leczenia objawów depresyjnych podczas hospitalizacji w porównaniu do osób niepalących.

Tab. 32b. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem osiągniętej w trakcie leczenia remisji w zakresie objawów depresyjnych przy wypisie (MADRS <10) u osób z objawami depresyjnymi przy przyjęciu (MADRS ≥ 10) z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU	CU	Grupa NS	P
Remisja w leczeniu depresji	16 (84,2%)	13 (81,3%)	13 (39,4%)	0,0011

Pacjenci UU oraz CU istotnie częściej osiągnęli remisję w trakcie leczenia objawów depresyjnych podczas hospitalizacji w porównaniu do osób niepalących.

Tabela 33. Charakterystyka porównawcza pod względem SF-36.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
PF				0,9360
śr. (SD)	83,3 (19,8)	81,0 (24,3)	82,1 (22,1)	
zakres	30,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	90,0	90,0	90,0	
95%CI	[76,9;89,6]	[73,3;88,6]	[77,2;87,0]	
RP				0,9060
śr. (SD)	35,6 (43,4)	37,2 (46,1)	36,4 (44,6)	
zakres	0,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	12,5	0,0	0,0	
95%CI	[21,7;49,5]	[22,6;51,8]	[26,6;46,3]	
RE				0,9060
śr. (SD)	32,5 (43,0)	34,1 (45,6)	33,3 (44,1)	
zakres	0,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[18,7;46,3]	[19,7;48,6]	[23,6;43,1]	
EF				0,5085
śr. (SD)	56,9 (24,0)	53,0 (21,5)	54,9 (22,7)	
zakres	12,5-100,0	12,5-93,8	12,5-100,0	
mediana	59,4	50,0	56,3	
95%CI	[49,2;64,5]	[46,3;59,8]	[49,9;60,0]	
EWB				0,8873
śr. (SD)	59,4 (18,8)	58,3 (18,5)	58,8 (18,5)	
zakres	25,0-100,0	15,0-90,0	15,0-100,0	
mediana	57,5	60,0	60,0	
95%CI	[53,4;65,4]	[52,5;64,1]	[54,7;62,9]	
SF				0,3497
śr. (SD)	60,3 (20,4)	53,7 (29,1)	56,9 (25,2)	
zakres	25,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	62,5	50,0	62,5	
95%CI	[53,8;66,8]	[44,5;62,8]	[51,4;62,5]	
BP				0,8576
śr. (SD)	72,1 (24,9)	71,2 (29,0)	71,6 (26,9)	
zakres	10,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	72,5	77,5	77,5	
95%CI	[64,1;80,0]	[62,1;80,4]	[65,7;77,6]	
GHP				0,2691
śr. (SD)	61,8 (21,4)	56,5 (21,6)	59,1 (21,5)	
zakres	20,0-100,0	15,0-90,0	15,0-100,0	
mediana	65,0	55,0	60,0	
95%CI	[54,9;68,6]	[49,6;63,3]	[54,3;63,8]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla wszystkich podskal.

Tabela 33a. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem SF-36 z uwzględnieniem podziału na podgrupy RS i HS.

	RS (N=15)	HS (N=25)	Grupa NS (N=41)	P
PF				0,8907
śr. (SD)	85,7 (17,2)	81,8 (21,5)	81,0 (24,3)	
zakres	45,0-100,0	30,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	90,0	90,0	90,0	
95%CI	[76,1;95,2]	[72,9;90,7]	[73,3;88,6]	
RP				0,9833
śr. (SD)	35,0 (43,1)	36,0 (44,5)	37,2 (46,1)	
zakres	0,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	25,0	0,0	0,0	
95%CI	[11,1;58,9]	[17,6;54,4]	[22,6;51,8]	
RE				0,8775
śr. (SD)	37,8 (43,4)	29,3 (43,4)	34,1 (45,6)	
zakres	0,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[13,7;61,8]	[11,4;47,2]	[19,7;48,6]	
EF				0,4420
śr. (SD)	61,3 (21,5)	54,3 (25,4)	53,0 (21,5)	
zakres	12,5-100,0	18,8-100,0	12,5-93,8	
mediana	62,5	56,3	50,0	
95%CI	[49,3;73,2]	[43,8;64,7]	[46,3;59,8]	
EWB				0,8207
śr. (SD)	60,3 (14,9)	58,8 (21,1)	58,3 (18,5)	
zakres	30,0-85,0	25,0-100,0	15,0-90,0	
mediana	60,0	55,0	60,0	
95%CI	[52,1;68,6]	[50,1;67,5]	[52,5;64,1]	
SF				0,5151
śr. (SD)	56,7 (16,9)	62,5 (22,2)	53,7 (29,1)	
zakres	25,0-87,5	25,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	50,0	62,5	50,0	
95%CI	[47,3;66,1]	[53,3;71,7]	[44,5;62,8]	
BP				0,3515
śr. (SD)	65,7 (20,7)	75,9 (26,8)	71,2 (29,0)	
zakres	35,0-100,0	10,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	60,0	87,5	77,5	
95%CI	[54,2;77,1]	[64,8;87,0]	[62,1;80,4]	
GHP				0,3012
śr. (SD)	66,7 (21,0)	58,8 (21,5)	56,5 (21,6)	
zakres	20,0-100,0	20,0-95,0	15,0-90,0	
mediana	65,0	60,0	55,0	
95%CI	[55,0;78,3]	[49,9;67,7]	[49,6;63,3]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla wszystkich podskal.

Tabela 33b. Charakterystyka porównawcza badanych grup pod względem SF-36 z uwzględnieniem podziału na podgrupy UU i CU.

	UU (N=20)	CU (N=20)	Grupa NS (N=41)	<i>P</i>
PF				0,8416
śr. (SD)	85,8 (17,0)	80,8 (22,4)	81,0 (24,3)	
zakres	45,0-100,0	30,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	90,0	87,5	90,0	
95%CI	[77,8;93,7]	[70,2;91,3]	[73,3;88,6]	
RP				0,6676
śr. (SD)	42,5 (46,0)	28,8 (40,8)	37,2 (46,1)	
zakres	0,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	25,0	0,0	0,0	
95%CI	[21,0;64,0]	[9,7;47,8]	[22,6;51,8]	
RE				0,8265
śr. (SD)	36,7 (44,5)	28,3 (42,3)	34,1 (45,6)	
zakres	0,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	0,0	0,0	0,0	
95%CI	[15,9;57,5]	[8,6;48,1]	[19,7;48,6]	
EF				0,6922
śr. (SD)	58,1 (22,4)	55,6 (26,0)	53,0 (21,5)	
zakres	12,5-100,0	18,8-100,0	12,5-93,8	
mediana	59,4	59,4	50,0	
95%CI	[47,6;68,6]	[43,5;67,8]	[46,3;59,8]	
EWB				0,8970
śr. (SD)	57,5 (14,3)	61,3 (22,7)	58,3 (18,5)	
zakres	30,0-85,0	25,0-100,0	15,0-90,0	
mediana	55,0	60,0	60,0	
95%CI	[50,8;64,2]	[50,6;71,9]	[52,5;64,1]	
SF				0,5459
śr. (SD)	58,1 (18,3)	62,5 (22,6)	53,7 (29,1)	
zakres	25,0-100,0	25,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	56,3	62,5	50,0	
95%CI	[49,6;66,7]	[51,9;73,1]	[44,5;62,8]	
BP				0,0486 ¹0,0488
śr. (SD)	62,6 (21,9)	81,5 (24,6)	71,2 (29,0)	
zakres	22,5-100,0	10,0-100,0	0,0-100,0	
mediana	56,3 ¹	90,0 ¹	77,5	
95%CI	[52,4;72,9]	[70,0;93,0]	[62,1;80,4]	
GHP				0,2362
śr. (SD)	66,0 (20,4)	57,5 (22,0)	56,5 (21,6)	
zakres	20,0-100,0	20,0-95,0	15,0-90,0	
mediana	67,5	60,0	55,0	
95%CI	[56,5;75,5]	[47,2;67,8]	[49,6;63,3]	

Tylko wyniki podskali BP były istotnie wyższe u osób CU w porównaniu do palących normalnie.

Tabela 34. Charakterystyka porównawcza pod względem SF-36.

	S (N=40)	NS (N=41)	Łącznie (N=81)	P
PCS				0,6536
śr. (SD)	59,4 (23,2)	56,9 (22,4)	58,1 (22,7)	
zakres	24,4-100,0	14,4-94,4	14,4-100,0	
mediana	59,7	50,3	55,9	
95%CI	[52,0;66,8]	[49,9;64,0]	[53,1;63,1]	
MCS				0,7660
śr. (SD)	56,1 (20,6)	54,3 (22,8)	55,2 (21,6)	
zakres	26,3-100,0	9,4-96,3	9,4-100,0	
mediana	50,7	48,1	49,4	
95%CI	[49,5;62,6]	[47,1;61,5]	[50,4;60,0]	
SF-36				0,6300
śr. (SD)	57,7 (20,9)	55,6 (21,3)	56,7 (21,0)	
zakres	26,3-99,4	18,8-95,3	18,8-99,4	
mediana	55,6	50,5	53,1	
95%CI	[51,0;64,4]	[48,9;62,3]	[52,0;61,3]	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla wszystkich podskal oraz całościowo ze względu na palenie papierosów.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic po wyodrębnieniu podgrup UU, CU, RS, HS.

4.3. Dodatkowe obliczenia

Tabela 35. Korelacje przyjmowanej dawki leków liczonej w CPZE z wybranymi parametrami.

		S (N=40)	NS (N=41)
FTND	R	0,11	-
	P	0,5111	-
Liczba wypalanych papierosów	R	0,04	-
	P	0,7867	-
Czas hospitalizacji	R	0,48	0,34
	P	0,0019	0,0318

Wraz z wydłużeniem czasu hospitalizacji wzrastała dawka leków mierzona CPZE w grupie palących papierosy i w grupie niepalących papierosów. Dla pozostałych parametrów nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji.

Tabela 36. Korelacje przyjmowanej dawki leków liczonej w CPZE z punktacją SAS przy wypisie.

		S (N=40)	NS (N=41)
SAS	R	0,32	0,37
	P	0,0423	0,0177

Wraz ze wzrostem dawki leków CPZE wzrastała punktacja SAS przy wypisie w grupie palących papierosy oraz w grupie niepalących papierosów.

Tabela 37. Określenie zależności między wynikami skali MADRS przy wypisie z wynikami skali PANSS przy wypisie w grupach S i NS.

		S (N=40)	NS (N=41)
Suma PANSS			
	R	0,06	0,26
	P	0,7017	0,0988
Objawy centralne PANSS			
	R	-0,02	0,16
	P	0,9245	0,3037
Współczynnik pozytywny			
	R	-0,28	-0,08
	P	0,0849	0,6278
Współczynnik negatywny			
	R	0,22	0,35
	P	0,1648	0,0232
Współczynnik dezorganizacji			
	R	-0,20	0,14
	P	0,2059	0,3804
Współczynnik pobudzenia			
	R	-0,36	-0,01
	P	0,0244	0,9839
Współczynnik depresji			
	R	0,64	0,55
	P	0,0001	0,0002

W grupie palących wraz ze wzrostem punktacji w skali MADRS malała wartość współczynnika pobudzenia oraz rosła wartość współczynnika depresji.

W grupie niepalących wraz ze wzrostem punktacji skali MADRS rosła wartość współczynnika negatywnego oraz współczynnika depresji.

Tabela 38. Określenie zależności między nasileniem objawów pozapiramidowych mierzonym skalą SAS a nasileniem objawów depresyjnych i negatywnych schizofrenii mierzonych skalą PANSS oraz nasileniem objawów depresyjnych mierzonych skalą MADRS przy przyjęciu i wypisie w grupach palących papierosy i niepalących papierosów.

		S (N=40)	NS (N=41)
Współczynnik depresji - przyjęcie			
	R	-0,02	0,13
	P	0,9047	0,4324
Współczynnik negatywny - przyjęcie			
	R	0,01	0,19
	P	0,9721	0,2220
MADRS - przyjęcie			
	R	-0,04	0,18
	P	0,8286	0,2642
Współczynnik depresji - wypis			
	R	0,05	-0,01
	P	0,7662	0,9267
Współczynnik negatywny - wypis			
	R	0,15	0,24
	P	0,3412	0,1381
MADRS - wypis			
	R	-0,07	0,09
	P	0,6520	0,5725

Nie odnotowano korelacji punktacji skali MADRS ani współczynników depresji i negatywnego skali PANSS z nasileniem objawów pozapiramidowych (zarówno w grupie S, jak i NS).

Tabela 39. Określenie zależności między wynikami skali SF-36 od parametru G12 skali PANSS („brak osądu i wglądu”) w grupie palących papierosy i niepalących papierosów.

		S (N=40)	NS (N=41)
SF całościowo	R	0,06	0,19
	<i>P</i>	0,7339	0,2416
MCS	R	-0,01	0,06
	<i>P</i>	0,9477	0,6869
PCS	R	0,11	0,33
	<i>P</i>	0,5175	0,0532

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności.

Tabela 40. Określenie zależności między stopniem wglądu w istotę choroby (parametr G12 w PANSS przy wypisie) a nasileniem objawów depresyjnych mierzonych skalą MADRS przy wypisie w grupie palących i niepalących papierosów.

		S (N=40)	NS (N=41)
MADRS wypis	R	-0,32	0,02
	<i>P</i>	0,0468	0,8970

Tylko w grupie palących uzyskano istotną statystycznie korelację. Punktacja MADRS rosła wraz ze spadkiem punktacji G12.

5. OMÓWIENIE

5.1. Charakterystyka ogólna

Wszystkie procedury badania przeprowadzono u 81 mężczyzn hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii. Do grupy palących, na podstawie omawianych wyżej kryteriów, zakwalifikowano 40 osób, a do grupy niepalących 41 osób. Obie grupy były jednorodne pod względem danych demograficznych, parametrów biometrycznych, wywiadu rodzinnego, towarzyszących chorób somatycznych i ich leczenia. Średnia wieku pacjentów palących i niepalących w momencie przystąpienia do badania była porównywalna.

Uzyskane wyniki w dużej mierze potwierdzają opisywany we wcześniejszych badaniach silny związek między paleniem papierosów a przebiegiem procesu schizofrenicznego. Dokładniejsza analiza charakteru zaostrzeń choroby z uwzględnieniem ich symptomatologii i działań niepożądanych leczenia wskazuje jednak na bardziej złożoną, wieloczynnikową relację, która nie powinna być oceniana w oderwaniu od prowadzonej farmakoterapii.

Obserwacje dotychczasowego przebiegu schizofrenii w obu grupach nie wykazały różnic w odniesieniu do wieku pierwszego zachorowania. Mogłoby to wskazywać na brak wpływu nikotynizmu na przyspieszenie rozwoju choroby wbrew niektórym sugestiom (Goff, Henderson i Amico, 1992; Weiser *i in.*, 2004; Šagud *i in.*, 2009), ale należy zwrócić uwagę, że w grupie palących aż 27,5% osób zaczęło palić w trakcie lub po wystąpieniu pierwszych objawów psychotycznych, a grupa osób palących przed zachorowaniem była zbyt mała, żeby uzyskać statystycznie istotne wyniki. Zdecydowana większość pacjentów w obu grupach wymagała hospitalizacji podczas pierwszego zachorowania, a w trakcie kolejnych lat choroby zaostrzenia jedynie w niektórych przypadkach udawało się leczyć ambulatoryjnie, znacznie częściej konieczne było leczenie szpitalne (u 75% chorych palących i 80,5% chorych niepalących każde zaostrzenie choroby pociągało za sobą hospitalizację). U pacjentów palących w porównaniu do niepalących obserwowano zdecydowanie więcej zaostrzeń choroby i hospitalizacji (średnio 12,8 i 11,9 vs. 9,5 i 9,1), co potwierdza uzyskane w innych badaniach dane na temat gorszego przebiegu choroby u osób palących (Goff, Henderson i Amico, 1992; Patkar *i in.*, 2002; Aguilar *i in.*, 2005; Salokangas *i in.*, 2006). Co ciekawe, zależność po podziale na podgrupy w zależności od ilości wypalanych papierosów i stopnia uzależnienia pozostawała istotna statystycznie jedynie dla grupy *heavy smokers*. Sugeruje to bezpośredni związek z ilością wypalanych papierosów, a nie z samym faktem palenia, co wskazuje, że udział mogą mieć inne czynniki, niż te warunkujące samo sięganie po nikotynę.

Trudno jednak ustalić przyczynę tej obserwacji. Odpowiedzialna za częste zaostrzenia może być znaczna ilość wypalanych papierosów, ale niewykluczone, że są one jedynie skutkiem bardziej nasilonej dysfunkcji mechanizmów neurobiologicznych (w tym układu nagrody) i gorszego przebiegu choroby (większa ilość wypalanych papierosów mogłaby wówczas być powiązana z próbami samoleczenia niektórych objawów chorobowych) u chorych *heavy smokers*.

W przeprowadzonym badaniu nie uzyskano jednoznacznych wyników potwierdzających podejrzenia, że gorszy dotychczasowy przebieg choroby może wynikać z mniejszego stopnia współpracy (ang. *compliance*) u chorych palących. Zarówno pacjenci uzależnieni od nikotyny, jak i niepalący zgłaszali się do Poradni Zdrowia Psychicznego z taką samą częstotliwością i z podobną częstością korzystali z innych niż farmakoterapia metod leczenia. Zwraca tutaj uwagę fakt, że blisko 50% badanych nie korzystało w czasie trwania choroby z żadnej formy psychoterapii, a w przypadku 30 spośród 42 osób deklarujących uczestnictwo w leczeniu pozafarmakologicznym jedyną formą dodatkowej terapii było branie udziału w zajęciach na oddziale dziennym. Przekładać to się mogło na, jak wspomniano wyżej, mniejszą szansę ambulatoryjnego opanowania zaostrzenia psychozy, podobną w obu grupach. Palenie papierosów nie było tutaj czynnikiem różnicującym. Odsetek pacjentów przerywających leczenie był bardzo wysoki i zbliżony w obu grupach. 80% pacjentów palących w trakcie leczenia schizofrenii co najmniej raz przestało brać leki bez konsultacji z lekarzem lub samowolnie zmniejszyło sobie dawkę leków, z tego 75% wykazało taki brak współpracy przed obecną hospitalizacją. W grupie osób niepalących odsetki te wynoszą odpowiednio 78% i 70,7%. Odnotowane różnice między grupami nie miały charakteru istotności statystycznej. Co ciekawe, u osób palących w porównaniu do niepalących chorych na schizofrenię zdecydowanie częściej w trakcie hospitalizacji leczenie opierano na LAI. Może to wskazywać na istnienie innych, nie objętych tym badaniem, parametrów braku współpracy, które przeważają u osób palących i stanowiły podstawę do wprowadzenia takiego leczenia. Rozważyć należałoby przede wszystkim częstotliwość przerywania terapii i problemy z współpracą w trakcie bieżącej hospitalizacji. Potencjalny wpływ mogło też mieć postrzeganie pacjentów palących przez pryzmat większej ilości hospitalizacji, co w rozumieniu lekarzy prowadzących zmieniałoby wagę informacji o przerwaniu leczenia przed obecnym zaostrzeniem.

Uzyskane wyniki potwierdziły jak istotny jest problem działań niepożądanych LPP. W trakcie dotychczasowego leczenia ponad 90% badanych pacjentów doświadczyła objawów ubocznych stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego, z tego 70% zgłaszało, że wystąpiły

w przeszłości objawy pozapiramidowe. Innymi często zgłaszanymi dolegliwościami po stosowaniu LPP były senność i osłabienie, wzrost łaknienia i/lub masy ciała oraz ślinotok. W odniesieniu do występowania powyżej wymienionych działań niepożądanych, zarówno osobno jak i łącznie, nie obserwowano między grupami różnic istotnych statystycznie. Dotyczy to także występowania EPS w odniesieniu do wyodrębnionych podgrup *heavy smokers* oraz osób ciężko uzależnionych według FTND. Wyjątek wśród działań niepożądanych stanowi objaw suchości w ustach zgłaszany istotnie częściej u chorych niepalących. Można się zastanawiać, czy obserwacja ta ma związek ze wzrostem wydzielania śliny przez ślinianki poprzez wpływ na układy cholinergiczny i noradrenergiczny (Iida *i in.*, 2011), czy też raczej z powodowanym przez nikotynę wzrostem wydzielania ADH i większą retencją wody w organizmie (McEvoy *i in.*, 1995; Finch, Andrus i Curry, 2004). Przeciwno tej pierwszej możliwości przemawia obserwowane w badaniach zmniejszenie wydzielania śliny w miarę trwania uzależnienia od nikotyny (Petrušić *i in.*, 2015).

W grupie osób palących średni wiek rozpoczęcia palenia określono na 19,2 lata, natomiast liczba papierosów wypalanych dziennie w ciągu ostatnich trzech miesięcy wahała się od 7 do 60 sztuk (średnio 22,5). Przy przyjęciu 20 spośród 40 palaczy wykazywało cechy uzależnienia umiarkowanego (FTND=4-5), a 20 osób było ciężko uzależnionych (FTND \geq 6). W trakcie hospitalizacji 2 osoby zmieniły swoje nawyki i przy wypisie proporcje te wynosiły odpowiednio 22 i 18 osób. 15 osób zakwalifikowano do podgrupy palących normalnie, a 25 do podgrupy *heavy smokers*, przy czym dotyczy to jedynie okresu 3 miesięcy przed przyjęciem, nie dopytywano pacjentów o ilość wypalanych papierosów w okresie poprzedzającym wypis. Żaden z pacjentów nie rzucił palenia w trakcie hospitalizacji. Najczęściej stosowanymi używkami poza papierosami były w obu grupach alkohol i marihuana, a sięgali po nie wyraźnie częściej chorzy palący niż niepalący. Jest to zgodne z wcześniejszymi obserwacjami (Patkar *i in.*, 2002; Yee *i in.*, 2015).

Przeprowadzone badania laboratoryjne ujawniły różnice między grupami jedynie w odniesieniu do ilości leukocytów, która była istotnie wyższa u chorych palących, co jest zbieżne z danymi z piśmiennictwa (Hughes *i in.*, 1985; Whitehead *i in.*, 1995). Rozszerzenie analizy wykazało, że obserwowana zależność dotyczy ilości limfocytów i neutrocytów, natomiast nie było różnic między grupami badanymi w ilości monocytów. Jest ona znacznie wyraźniej obserwowana w grupie *heavy smokers*, natomiast stopień uzależnienia od nikotyny mierzony FTND nie ma tutaj znaczenia. Takie obserwacje są zgodne z określonym już 40 lat temu powiązaniem liczby leukocytów z ilością wypalanych papierosów (Helman i Rubenstein, 1975) i wynikają prawdopodobnie z wpływu palenia papierosów na odpowiedź

zapalną miejscową, np. w przebiegu rozedmy płuc (Terashima *i in.*, 1999) lub systemową (Hughes *i in.*, 1985). Inne parametry morfologii, stężenie glukozy, cholesterolu i trójglicerydów nie różniły się istotnie między grupami wbrew większości publikacji (Whitehead, Robinson i Allaway, 1996; Mitchell *i in.*, 2013).

5.2. Przebieg hospitalizacji

Wstępne założenia badawcze dotyczące dłuższego czasu hospitalizacji osób uzależnionych od tytoniu jako efektu konieczności stosowania większych dawek leków nie potwierdziły się. Co więcej, średnia długość leczenia wynosiła 49,2 dni u chorych palących i była nawet niższa niż u niepalących (57,6 dni), chociaż uzyskane wyniki nie spełniały warunków istotności statystycznej.

Najbardziej zaskakującą obserwacją okazało się jednak porównanie obu badanych grup pod kątem stosowanych dawek leków przeciwpsychotycznych liczonych w ekwiwalentach chlorpromazyny. Średnia stosowana dawka CPZE u osób palących okazała się wyraźnie niższa niż u chorych niepalących (689,3 mg vs. 881,1mg, $p=0,0305$), a odsetek chorych, u których trzeba było stosować wysokie dawki leków mierzone jako przekraczające 1000mg CPZE był istotnie niższy w grupie uzależnionych od papierosów (20% vs. 43,9%, $p=0,0212$). Podczas przeszukiwania baz danych nie napotkano badań, w których uzyskane były podobne wyniki. Większość publikacji wskazuje na konieczność stosowania większych dawek leków u chorych palących (Menza *i in.*, 1991; Goff, Henderson i Amico, 1992; Ziedonis *i in.*, 1994; Salokangas *i in.*, 1997; Taiminen *i in.*, 1998; Lyon, 1999; Seppälä *i in.*, 1999), co jest zgodne z obiegową opinią. W pozostałych nie stwierdzano różnic między grupami (Patkar *i in.*, 2002; Barnes *i in.*, 2006; Jiang *i in.*, 2013). Ze względu na nietypowy wynik przeprowadzono dodatkową weryfikację, która wykluczyła błędy na etapie zbierania, wprowadzania i analizy statystycznej danych.

Wydaje się, że jedną z przyczyn uzyskania tak nieoczekiwanych wyników może być fakt uwzględnienia w analizie nowych LPPIIG. Współczesne piśmiennictwo dotyczące nikotynizmu w schizofrenii opiera się na badaniach przeprowadzonych na pacjentach przyjmujących jedynie lub w przeważającym stopniu klasyczne leki przeciwpsychotyczne (Salokangas *i in.*, 1997; Salokangas, 2004; Aguilar *i in.*, 2005), czasami brano pod uwagę także chorych na kłozapinie (Seppälä *i in.*, 1999; van der Weide, Steijns i van Weelden, 2003; Rostami-Hodjegan *i in.*, 2004).

Pierwsze badanie nad paleniem papierosów, w którym uwzględniono inne niż kłozapina leki atypowe opublikowane zostało dopiero w 2000 roku (Combs i Advokat, 2000)

i wykazało ono, że pacjenci palący stosują większe dawki leków mierzone CPZE. Dokładniejsza analiza wyników ujawnia jednak, że zdecydowanie większe dawki były stosowane w grupie przyjmującej neuroleptyki klasyczne, w której zdecydowaną większość stanowili palący chorzy na schizofrenię. Zdecydowanie mniejszy odsetek palących był w grupach przyjmujących klozapinę lub leki atypowe, ale blisko połowa chorych w tych grupach była leczona z powodu zaburzenia schizoafektywnego, co sugeruje możliwą inną interpretację zjawiska. Dodatkowo, ponad połowa spośród przyjmujących leki atypowe przyjmowała risperidon, a więc lek atypowy o silnym antagonizmie wobec D₂. Zastanawiające także, że z badania wykluczono trzy osoby przyjmujące zarówno klasyczne jak i atypowe leki jako powód podając politerapię, a jednego pacjenta, przyjmującego bardzo duże dawki leków, z powodu podejrzenia lekooporności (Combs i Advokat, 2000).

Warto zwrócić uwagę, że nawet późniejsze publikacje podkreślające większe dawki neuroleptyków u osób palących opisują niekiedy badania wykonane tak naprawdę w latach 80. i 90. ubiegłego wieku (Salokangas, 2004; Salokangas *i in.*, 2006), co może utrudniać ocenę problemu. W wielu źródłach podawane są jedynie średnie dawki leków, bez precyzowania o jakie leki chodzi (Menza *i in.*, 1991; Taiminen *i in.*, 1998) oraz bez opisu sposobu przeliczania na ekwiwalenty chlorpromazyny (Taiminen *i in.*, 1998; Aguilar *i in.*, 2005; Strand i Nyback, 2005; Salokangas *i in.*, 2006). W jednym badaniu wykazującym większe dawki leków u chorych palących (w tym hospitalizowanych z powodu zaostrzenia choroby) zastanawiały wyjątkowo niskie średnie wartości CPZE, będące na granicy uznawanej efektywności terapeutycznej: 260 – 336mg CPZE dziennie u pacjentów ze schizofrenią (Strand i Nyback, 2005).

Niezależnie od wymienionych wątpliwości, badania przeprowadzone w ostatnich latach częściej wskazują na zmianę tendencji opisując brak różnic w dawkowaniu między grupami osób palących i niepalących (Liao *i in.*, 2002; Patkar *i in.*, 2002; Barnes *i in.*, 2006; Haslemo *i in.*, 2006; Diehl *i in.*, 2009; Zhang *i in.*, 2011; Krishnadas *i in.*, 2012; Jiang *i in.*, 2013; Yee *i in.*, 2015). W badaniu z 2005 roku (Aguilar *i in.*, 2005) wykazano co prawda, że *heavy smokers* częściej przyjmowali wysokie dawki CPZE w porównaniu do niepalących lub palących umiarkowane ilości papierosów (pacjent zaliczany był do grupy *heavy smokers* jeżeli palił 40 papierosów dziennie lub więcej), ale zastanawiający jest bardzo wysoki odsetek przyjmowania przez tę grupę LPPIG (86%) wobec 62-64% w pozostałych grupach. Nie odnotowano różnicy w dawkowaniu między grupą niepalących i palących umiarkowanie. Ta zmieniająca się tendencja w otrzymywanych wynikach badań może sugerować, że wpływ palenia papierosów na dawkowanie LPP powiązany jest z metabolizmem CYP1A2 lub z silną

blokadą receptora D₂ przez leki, a zastosowanie substancji o odmiennym profilu receptorowym i klinicznym, np. silniejszym wpływie na tzw. objawy negatywne (arypiprazol, amisulpryd) lub depresyjne (kwetiapina, olanzapina) niweluje odmienności w uzyskiwanych wynikach.

W cytowanych powszechnie badaniach na ogół brakuje także informacji ile papierosów palili pacjenci (Salokangas *i in.*, 1997; Taiminen *i in.*, 1998; Patkar *i in.*, 2002; Tsuda, Saruwatari i Yasui-Furukori, 2014), czasami jest to tylko prosty podział na palących i niepalących bez ostrego odgraniczenia stopniem nasilenia uzależnienia według FTQ lub FTND, czy też konkretną liczbą papierosów (Krishnadas *i in.*, 2012). Za pacjentów palących uznaje się też niekiedy takich, którzy wypalają co najmniej jednego papierosa dziennie (Jiang *i in.*, 2013). Rzadko spotyka się także uwzględnianie w kryteriach wykluczających współistniejących uzależnień (de Leon i Diaz, 2005), a badania są na ogół przeprowadzane poprzez jednorazową ocenę chorych w stabilnym stanie psychicznym - ambulatoryjnych (Hall *i in.*, 1995; Salokangas *i in.*, 1997; Taiminen *i in.*, 1998; van der Weide, Steijns i van Weelden, 2003; Aguilar *i in.*, 2005; Krishnadas *i in.*, 2012; Jiang *i in.*, 2013) lub przebywających w domach opieki (Haslemo *i in.*, 2006). W badaniach na pacjentach hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii ocena była przeprowadzona jednorazowo przy przyjęciu (Patkar *i in.*, 2002; de Beaurepaire *i in.*, 2012) lub nawet miesiąc wcześniej (Decina *i in.*, 1990), a więc w okresie kiedy pacjenci mogli nie współpracować przy leczeniu lub otrzymywać niewystarczającą dawkę leków, co ostatecznie doprowadziło do hospitalizacji. Większość z wyżej wymienionych badań obejmowała zarówno mężczyzn, jak i kobiety, ewentualnie przeprowadzane były dodatkowe obliczenia oceniające istotność statystyczną wyników pod kątem płci (Goff, Henderson i Amico, 1992; Salokangas *i in.*, 1997; Taiminen *i in.*, 1998; Patkar *i in.*, 2002; Salokangas, 2004; Yee *i in.*, 2015).

Pacjenci objęci niniejszym badaniem najczęściej wypisywani byli z zaleceniem przyjmowania preparatów olanzapiny i kłozapiny. Olanzapina była zdecydowanie częściej ordynowana u chorych palących niż u niepalących. Dla kłozapiny i pozostałych stosowanych leków nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. W związku z faktem, że metabolizm zarówno kłozapiny, jak i olanzapiny przebiega przede wszystkim za pośrednictwem CYP1A2, a omawiane we wstępie do tej pracy badania wskazywały na istotny wpływ palenia na dawkowanie tych leków wykonano dodatkowe obliczenia wyodrębniając podgrupy leków w zależności od sposobu metabolizmu. W grupie uzależnionych od nikotyny stosowane dawki pozostały niezależne od metabolizmu leków. Wśród chorych niepalących nie było istotnych różnic w dawkowaniu leków metabolizowanych głównie za pośrednictwem CYP1A2 w

porównaniu do pozostałych leków, natomiast po wyodrębnieniu z tej grupy osób przyjmujących leki, które w jakimkolwiek stopniu metabolizowane są przez CYP1A2 (lub przyjmujących leki metabolizowane przez CYP1A2 w politerapii z lekami metabolizowanymi innymi szlakami) okazało się, że stosowane u nich dawki (średnio 945,0mg CPZE) znacznie przewyższają dawki stosowane w podgrupie, która była leczona jedynie preparatami, których metabolizm pomijał CYP1A2 (średnio 571,1mg CPZE, $p=0,0376$). Może to wskazywać na istnienie dodatkowego czynnika przyspieszającego metabolizm przez CYP1A2 w grupie osób niepalących objętych tym badaniem. Żadne z uzyskanych danych, ani informacje z piśmiennictwa nie klaryfikują jednak obserwowanej zależności, a pozostałe obliczenia, w tym porównania między palaczami a osobami niepalącymi pod kątem stosowanych dawek leków w zależności od ich metabolizmu, nie wykazały istotnych statystycznie różnic. Podobnie, poza omawianą wyżej różnicą w stosowaniu LAI, nie wykryto zależności między paleniem papierosów a stosowaną grupą leków przeciwpsychotycznych (klasyczne, atypowe), rodzajem prowadzonej terapii (monoterapia, politerapia), czy też koniecznością stosowania dodatkowych leków psychiatrycznych (przeciwdepresyjnych, stabilizatorów nastroju, leków korygujących polekowe działania niepożądane). Wszystkie powyższe obserwacje wydają się wskazywać, że odmienności w przyjmowanych przez pacjentów dawkach CPZE są niezależne od metabolizmu przez CYP1A2.

Na omawiane wyniki należy patrzeć przez pryzmat stosowanego sposobu wyliczeń ED metodą CPZE ze wszystkimi, omówionymi we wstępie, zastrzeżeniami. Poza CPZE rozważano także wykorzystanie trzech innych metod, które uznawane są obecnie za miarodajne (Patel *i in.*, 2013): DDD (World Health Organization, 2013), metody równań liniowych (Andreasen *i in.*, 2010), oraz międzynarodowego konsensusu (Gardner *i in.*, 2010). Wcześniej omówiono niektóre z przesłanek, które stały za wyborem CPZE. Dodatkowymi czynnikami prowadzącymi do wykluczenia metody równań liniowych i metody opartej na międzynarodowym konsensusie był brak wyliczeń i wskazówek do wyliczenia ED dla niektórych spośród stosowanych przez pacjentów uczestniczących w tym badaniu leków (w zależności od metody: chlorprotiksen, zuklopentiksol, olanzapina LAI, perazyna, lewomepromazyna, amisulpryd, klozapina). Warto odnotować, że spośród leków, które były objęte wszystkimi trzema metodami (CPZE, równania liniowe i consensus) największą, ponad dwukrotną różnicę dawki ekwiwalentnej obserwowano w przypadku kwetiapiny. Kwetiapina stosowana była u 6 spośród 81 pacjentów biorących udział w badaniu, w tym tylko u jednej z tych osób w monoterapii. Wyraźniejsze różnice w wyliczeniach ekwiwalentów obserwowano także w przypadku risperidonu (stosowany u 13 pacjentów, w tym u 3 w monoterapii). 100mg

chlorpromazyny odpowiadało 2mg (CPZE) lub 1,2mg (równania liniowe) risperidonu. Dla pozostałych leków wartości ekwiwalentów wyznaczane przez poszczególne metody są do siebie znacznie bardziej zbliżone.

Pomoc przy wyjaśnieniu obserwowanej różnicy w stosowanych dawkach leków może stanowić analiza symptomatologii chorych w obu grupach. Nie obserwowano, co prawda, istotnych statystycznie różnic między grupami w ogólnej punktacji PANSS przy przyjęciu i wypisie oraz w stopniu obserwowanej poprawy w zakresie objawów schizofrenii. Natomiast, przy dokładniejszej analizie podskal według modelu PANSS-FCTer wykazano kilka interesujących odmienności. Przy przyjęciu średnia punktacja współczynnika negatywnego była istotnie niższa w grupie palących w porównaniu do niepalących (22,2 vs. 25,5, $p=0,0137$), przy czym po wyodrębnieniu podgrup *heavy smokers* i osób ciężko uzależnionych ($FTND \geq 6$) zależność ta pozostała istotna statystycznie jedynie dla palących mniejsze ilości papierosów oraz uzależnionych w stopniu umiarkowanym, co odnotował także Krishnadas (Krishnadas *i in.*, 2012). Powyższe obserwacje są zbieżne z wynikami uzyskiwanymi przez innych badaczy dotyczącymi korelacji palenia z objawami negatywnymi u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii (de Beaurepaire *i in.*, 2012) przy jednoczesnym braku związku z objawami pozytywnymi (Patkar *i in.*, 2002). Przy wypisie wyniki współczynnika negatywnego były porównywalne dla palących (wraz ze wszystkimi podgrupami) oraz niepalących. Być może więc lekarze prowadzący, obserwując gorsze funkcjonowanie pacjentów niepalących w sferze objawów negatywnych, podejmowali próby aktywizacji chorych za pomocą farmakoterapii, co oznaczało konieczność stosowania wyższych dawek leków. W rezultacie, podobne efekty w odniesieniu do stanu psychicznego jakie dawała palącym podaż nikotyny udawałoby się uzyskać w grupie niepalących za pośrednictwem leków. Byłaby to więc druga strona zjawiska, o którym pisał Matthews wskazując, że atypowe neuroleptyki niwelując objawy negatywne prowadzą do zmniejszenia ilości wypalanych papierosów (Matthews, Wilson i Mitchell, 2011). Mniejsze nasilenie objawów negatywnych mogło także tłumaczyć częstsze, bez obaw o działanie sedatywne leku, stosowanie olanzapiny w grupie osób palących. Paradoksalnie, potwierdzeniem tej hipotezy mogą być badania wskazujące na przyspieszające metabolizm CYP1A2 działanie papierosów. Przedstawiały one wyniki, w których (Seppälä *i in.*, 1999; Rostami-Hodjegan *i in.*, 2004) istotnie większe dawki klozapiny przy istotnie niższych poziomach klozapiny i norklozapiny odnotowano w surowicy krwi u chorych palących w porównaniu do niepalących. Badania te przeprowadzane były w grupach osób leczonych ambulatoryjnie, znajdujących się w stabilnym stanie psychicznym. Można więc zastanawiać się (niestety brak

jest w cytowanych badaniach dokładnych danych dotyczących psychopatologii i stopnia nasilenia choroby), dlatego niższe stężenie klozapiny we krwi osób palących daje zbliżony efekt terapeutyczny do większego stężenia u niepalących chorych.

Poza współczynnikiem depresji (co zostanie omówione niżej) nie obserwowano różnic w odniesieniu do przyjęcia, wypisu i w zakresie redukcji punktacji między tymi okresami w żadnych innych podskalach zarówno w ujęciu PANSS-FCTer, jak i klasycznym (objawy pozytywne liczone jako suma elementów P1-P7, a negatywne jako suma N1-N7), chociaż w tym drugim wypadku punktacja objawów negatywnych wykazywała podobne właściwości jak współczynnik negatywny nie osiągając jednak kryterium istotności statystycznej ($p=0,0558$). W obu grupach porównywalna ilość osób spełniała przy wypisie kryteria remisji bez względu na przyjęty model wyliczeń (PANSS FCTer, objawy centralne PANSS, PANSS-TScr). Nie wykazano także różnic między grupami i podgrupami w zakresie osiągnięcia odpowiedzi na leczenie mierzonej jako 50% i 25% redukcja punktacji w skali PANSS. Warto w tym miejscu wspomnieć, że w wielu badaniach kryterium odpowiedzi na leczenie stanowi 20% poprawa w skali PANSS (Lepping *i in.*, 2011), mimo, że odpowiada to jedynie minimalnej poprawie w Skali Poprawy Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. *Clinical Global Impression – Improvement – CGI-I*) (Leucht *i in.*, 2005a). W niniejszej pracy, w celu oceny porównawczej grup zastosowano bardziej restrykcyjne progi poprawy jako wyznaczniki odpowiedzi na leczenie zgodnie z sugestiami Leuchta (Leucht *i in.*, 2005b). Uzyskanie 50% redukcji punktacji PANSS wydaje się bardziej odpowiednie dla pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii, natomiast w populacji chorych lekoopornych nawet 25% poprawa może być uznawana za istotną klinicznie (Leucht *i in.*, 2005b).

W obliczu olbrzymich szkód zdrowotnych wywołanych nikotynizmem i doniesień określających palenie papierosów jako główny powód skrócenia życia chorych psychicznie o 10-20 lat (Burki, 2016), powyższe wyniki wskazują na brak uzasadnienia odraczania interwencji prowadzących do rzucenia palenia przez osoby chorujące na schizofrenię. Tym bardziej, że pojedyncze badania mówią o utrzymywaniu się mniejszego nasilenia objawów negatywnych u pacjentów, którzy rzucili palenie w porównaniu do grupy niepalących (Hall *i in.*, 1995). Autorzy uważali, że lepiej funkcjonujący pacjenci ze schizofrenią byli bardziej predysponowani do rzucenia palenia, ale można się także zastanawiać, czy chorzy o silniejszej skłonności do sięgania po papierosy prezentują inny obraz kliniczny z mniejszym nasileniem niektórych objawów.

We wstępie podkreślano sprzeczności w postrzeganiu relacji między paleniem papierosów a depresją u osób ze schizofrenią, jak również bez psychozy w wywiadzie. W

niniejszej pracy zauważono, że nasilenie objawów depresyjnych przy przyjęciu nie różniło się między grupami. Przy wypisie wyniki skali MADRS były istotnie wyższe w grupie osób niepalących, a obserwowana różnica dotyczyła także wszystkich wyodrębnionych podgrup wśród osób palących. Potwierdzenie tej zależności ujawniły analogiczne wyniki w odniesieniu do współczynnika depresji skali PANSS. Wśród chorych, którzy przy przyjęciu mieli zaznaczone objawy depresyjne ($MADRS \geq 10$ punktów) kryteria remisji znacznie częściej osiągnęli palący (82,9% vs. 39,4%, $p=0,0002$), bez względu na przynależność do podgrupy. Wyniki skali MADRS i współczynnika depresji zmniejszyły się istotnie w podobnym stopniu w obu grupach. Wydaje się więc, że obserwowane większe nasilenie objawów depresyjnych u chorych niepalących mogło przy przyjęciu być przysłonięte przez towarzyszące objawy zaostrzenia psychotycznego (skutkujące wyższą punktacją elementów związanych z lękiem, snem czy zaburzeniami koncentracji w skali MADRS oraz wyższą punktacją lęku jako składowej współczynnika depresji), co powodowało, że uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, a osoby bez klinicznych objawów depresji przekraczały próg 10 punktów w skali MADRS.

W celu wyjaśnienia obserwowanych różnic w przebiegu hospitalizacji wykonano dodatkowe obliczenia. Wykluczono w badanej grupie związek między stosowaną dawką CPZE a stopniem uzależnienia od nikotyny i liczbą wypalanych papierosów. Zgodnie z oczekiwaniami wraz z wydłużeniem czasu hospitalizacji wzrastała dawka stosowanych leków, co wynikało prawdopodobnie z faktu, że pacjenci lekooporni lub charakteryzujący się cięższym przebiegiem choroby wymagali wyższych dawek (lub zastosowania politerapii), do których wprowadzenia potrzeba było więcej czasu.

Ciekawe okazało się porównanie korelacji pomiędzy objawami depresyjnymi mierzonymi punktacją skali MADRS i nasileniem objawów psychopatologicznych według skali PANSS ocenianymi w okresie poprzedzającym wypis. W grupie chorych palących, zgodnie z oczekiwaniami, im wyższa była punktacja MADRS, a więc im bardziej depresyjny był pacjent, tym mniejsza była wartość współczynnika pobudzenia (tym mniejsze pobudzenie) i tym większa wartość współczynnika depresji. U chorych niepalących natomiast, wraz ze wzrostem punktacji w skali MADRS rósł zarówno współczynnik depresji jak i współczynnik negatywny przy niezmiennych wartościach współczynnika pobudzenia. W kontekście obecnej wiedzy i wcześniej opisanych wyników można więc przypuszczać, że nikotyna, dając poprawę w sferze objawów negatywnych, ułatwia różnicowanie między objawami negatywnymi a depresyjnymi. Gdy takiego działania różnicującego brakuje, objawy depresyjne i negatywne mogą się na siebie nakładać i być trudniejsze do rozróżnienia

w praktyce klinicznej. Być może wynika to z faktu, że nikotyna poprawia tzw. pierwotne, a więc wynikające z choroby, objawy negatywne, a nie wpływa na objawy wtórne, które wynikać mogą z depresji, objawów pozytywnych schizofrenii, czy stosowanego leczenia. Ustalenie takiej zależności wymagałoby jednak dalszych, bardziej złożonych, badań po uprzednim dokładnym wyjaśnieniu podłoża negatywnych objawów wtórnych, zagadnienia, które budzi ostatnio dużo kontrowersji (Fervaha *i in.*, 2016; Kirschner, Aleman i Kaiser, 2016). W pewnym stopniu zbliżonej obserwacji dokonał de Beaurepaire (de Beaurepaire *i in.*, 2012), który u palących chorych na schizofrenię z zaburzeniami nastroju zaobserwował korelację palenia z objawami pozytywnymi (podskale aktywności, wrogości), a brak takiego związku z objawami negatywnymi. Szczegółowa analiza elementów BPRS ujawniła, że u pacjentów o wyższym współczynniku ekstrakcji nikotyny (uwzględnia on poziomy kotyniny i kreatyniny w moczu oraz ilość wypalanych papierosów) mniejsze było nasilenie takich objawów jak „poczucie winy”, „obniżony nastrój”, „spowolnienie psychoruchowe”.

W badaniu nie ujawniono zależności między punktacją skali SAS a punktacją skali MADRS, ani też między SAS a współczynnikiem negatywnym i współczynnikiem depresji zarówno przy przyjęciu, jak i przy wypisie w odniesieniu do obu badanych grup. Brak korelacji świadczy o niewielkim ryzyku zaistnienia sytuacji, gdy EPS byłyby mylnie brane za objawy negatywne i depresyjne, co jest szczególnie ważne biorąc pod uwagę współwystępujące większe nasilenie objawów pozapiramidowych, depresyjnych i negatywnych w grupie osób niepalących w porównaniu do palących. Wydaje się to wzmacniać dodatkowo opisaną w akapicie wyżej hipotezę dotyczącą różnicującego działania palenia papierosów.

Kolejnym czynnikiem, który może wspierać takie rozumowanie jest określenie korelacji między punktacją MADRS przy wypisie, a parametrem G12 skali PANSS („brak osądu i wglądu”). Jak wiadomo, po przebytej psychozie często pojawia się zespół objawów depresyjnych zwany depresją popsychotyczną. W praktyce klinicznej obserwuje się większe nasilenie objawów depresyjnych i częstsze występowanie samych zaburzeń nastroju u chorych z większym stopniem wglądu, krytycznych wobec przebytego epizodu psychotycznego (Mintz, Dobson i Romney, 2003; Birchwood, Iqbal i Upthegrove, 2005). Taka zależność w niniejszym badaniu (wzrost punktacji MADRS wraz ze spadkiem punktacji parametru G12) obserwowana była jedynie u chorych palących, natomiast nie odnotowano jej u chorych niepalących, co mogło wynikać ze wspomnianego wyżej nakładania się objawów negatywnych z depresyjnymi (Siris *i in.*, 1988; Stahl i Buckley, 2007) i w następstwie z

zawyżenia punktacji w skali MADRS (zwłaszcza w parametrach oceniających aktywność i zainteresowanie otoczeniem).

5.3. Niepożądane objawy leczenia

W oceniających akatyżję i dyskinezy skalach BARS i AIMS wraz ze wszystkimi ich podskalami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do palenia papierosów, także po wyodrębnieniu podgrup *heavy smokers* i ciężko uzależnionych od nikotyny. W żadnej ze skal wyniki nie zmieniły się istotnie przy wypisie w stosunku do okresu przyjęcia, co nie dziwi w przypadku późnych dyskinez, natomiast zastanawia w odniesieniu do BARS. Punktacja w podskalach BARS TS i BARS GCA malała w porównaniu do okresu przyjęcia dla wszystkich grup i wydaje się, że największa poprawa zachodziła w podgrupie *heavy smokers*, ale żaden z wyników nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Należałoby zweryfikować te dane badaniem, które objęłoby większą grupę chorych i mogłoby wyjaśnić, czy nikotynizm w jakiś sposób łagodzi akatyżję, jak odnotował Barnes (Barnes *i in.*, 2006). Nie potwierdziło się także podkreślane w niektórych publikacjach (Yassa *i in.*, 1987; Dalack, Healy i Meador-Woodruff, 1998; Diehl *i in.*, 2009) częstsze występowanie późnych dyskinez wśród chorych na schizofrenię palących papierosy w stosunku do niepalących. Wyniki te są tożsame z obserwacjami innych badaczy (Menza *i in.*, 1991; Liao *i in.*, 2002; Zhang *i in.*, 2011; Jiang *i in.*, 2013).

Częstotliwość i stopień nasilenia parkinsonizmu mierzonego skalą SAS przy przyjęciu w obu grupach i wszystkich podgrupach chorych palących nie wykazywały istotnych różnic. Wyniki te nie zmieniały się po wykonaniu dodatkowych obliczeń dla grupy chorych, którzy nie brali leków przed obecną hospitalizacją i mogli w związku z tym być bardziej podatni na wprowadzone intensywne leczenie przeciwpsychotyczne (Rupniak, Jenner i Marsden, 1983; Murray, 2016). Różnice pojawiały się przy ocenie EPS w okresie poprzedzającym wypis. Parkinsonizm stwierdzany był wówczas zdecydowanie częściej u osób niepalących w porównaniu do grupy palących niezależnie od przyjętego punktu odcięcia dla skali SAS: 0,3 lub 0,65. Miał także w tej grupie większe nasilenie. Wyniki skali SAS zmniejszyły się istotnie w porównaniu do okresu przyjęcia jedynie w grupie osób palących papierosy. W grupie niepalących nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany wyników. Biorąc pod uwagę fakt, że większość chorych nie brała leków przed obecnym pobytem w szpitalu, można przypuszczać, że pojawiające się przy przyjęciu EPS były podobne w obu grupach ze względu na wprowadzone intensywne leczenie przeciwpsychotyczne, a wraz z czasem trwania hospitalizacji ujawniało się działanie papierosów niwelujące objawy pozapiramidowe,

jak to opisywali m.in. Decina i Goff (Decina *i in.*, 1990; Goff, Henderson i Amico, 1992). Z drugiej strony za większe nasilenie objawów pozapiramidowych w grupie niepalących mogą być odpowiedzialne obserwowane w tym badaniu większe dawki stosowanych LPP. Potwierdza to stwierdzona korelacja między punktacją SAS przy wypisie a stosowaną w tym czasie dawką CPZE zarówno dla palących, jak i dla niepalących papierosów. Dodatkową ciekawą obserwacją jest fakt, że po wyodrębnieniu podgrup wśród osób palących istotne statystycznie różnice dotyczyły łagodniejszych EPS jedynie dla osób palących mniejsze ilości papierosów i mniej uzależnionych. Co więcej, przy szerszej ocenie występowania objawów pozapiramidowych, rozumianej jako osiągnięcie punktu odcięcia 0,3 dla skali SAS przy przyjęciu lub wypisie, bądź też stosowania w dowolnym momencie hospitalizacji leków korygujących pozapiramidowe działania niepożądane, częstotliwość pojawiania się EPS wynosiła 33,3% w podgrupie palących normalnie, wobec 68,0% w podgrupie *heavy smokers* i 70,7% w grupie niepalących i była istotnie mniejsza w obu przypadkach. Stosowane dawki leków w podgrupie palących normalnie i *heavy smokers* nie różniły się, można więc przypuszczać, że wypalanie nadmiernej ilości papierosów jest w jakiś sposób powiązane z większym ryzykiem parkinsonizmu w porównaniu do palenia poniżej 20 papierosów dziennie. Podłoże takiej zależności pozostaje jednak niejasne.

5.4. Jakość życia

W większości dotychczasowych badań wyniki wskazywały na zdecydowanie gorszą jakość życia u chorych na schizofrenię palących papierosy w porównaniu do osób niezależnych od nikotyny (Schmitz, Kruse i Kugler, 2003; Dixon *i in.*, 2007). Ma to przede wszystkim związek z licznymi chorobami somatycznymi związanymi z nikotynizmem. W niniejszym badaniu nie ujawniono zależności od palenia papierosów obecności chorób współistniejących, częstotliwości stosowania leków na schorzenia somatyczne, czy odchyłeń w podstawowych badaniach laboratoryjnych i pomiarach biometrycznych. Podobne wyniki w ocenie powyższych parametrów jakości życia odnotowano także w przeszłości (Medici *i in.*, 2016).

Ma to swoje odzwierciedlenie w samoocenie pacjentów za pośrednictwem kwestionariusza SF-36. Nie zaobserwowano różnic w punktacjach dla żadnej z domen, żadnego z wymiarów, ani skali SF-36 całościowo ze względu na palenie papierosów. Także po wyodrębnieniu podgrup ze względu na ilość wypalanych papierosów i stopień uzależnienia prawie wszystkie wyniki były bardzo zbliżone. Jedyna różnica, która spełniała kryterium istotności statystycznej dotyczyła odczuwania bólu fizycznego u osób ciężko uzależnionych

(FTND \geq 6) w porównaniu do uzależnionych umiarkowanie (FTND=4-5). Może to mieć związek ze znanym, choć nadal niewyjaśnionym zjawiskiem wyższego progu bólowego u chorych palących lub chorujących na schizofrenię w ogóle (Stubbs *i in.*, 2014, 2015). Weryfikacja uzyskanych danych powinna się odbyć na grupach o większej liczebności, tym bardziej, że różnica w domenie BP w odniesieniu do *heavy smokers* w porównaniu do palących mniejsze ilości papierosów nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

W trakcie badania pacjentów obserwowano wiele osób, które mimo ewidentnego złego stanu somatycznego i psychicznego wypełniały formularz SF-36 określając samopoczucie jako bardzo dobre. W celu wyeliminowania możliwego błędu związanego z brakiem krytycyzmu wobec swojego stanu zdrowia wykonano dodatkowe obliczenia określając korelację wyników SF-36 całościowo oraz wymiarów mentalnego i fizycznego z parametrem G12 skali PANSS („brak osądu i wglądu”). Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie zależności między grupami palących i niepalących.

5.5. Ograniczenia i mocne strony badania

Podczas oceny uzyskanych wyników i próby ich interpretacji należy uwzględnić ograniczenia związane z metodologią badania. Największym ograniczeniem wydaje się być stosunkowo niewielka liczebność badanych grup. Utrudnia to bardziej szczegółową ocenę w odniesieniu do osób ciężko uzależnionych (FTND \geq 6) oraz *heavy smokers*. Kwalifikacja pacjenta do grupy palących lub niepalących oraz szacowanie ilości wypalanych papierosów odbywały się na podstawie relacji badanego. Informacji tych nie obiektywizowano, np. za pośrednictwem pomiarów stężenia kotyniny w surowicy lub zawartości tlenu węgla w wydychanym powietrzu. Ilość wypalanych przez pacjenta w ostatnich trzech miesiącach papierosów oceniana była jedynie przy przyjęciu. Ocena przy wypisie była jedynie pośrednia i nieprecyzyjna na podstawie jednego z elementów FTND. Z wyników kwestionariusza FTND wiadomo, że u dwóch osób stopień uzależnienia zmniejszył się w trakcie hospitalizacji. Niewykluczone więc, że u niektórych pacjentów zmniejszyła się też ilość wypalanych papierosów, co mogło by prowadzić do ewentualnych zmian w kwalifikacji do grupy *heavy smokers* w odniesieniu do skal wykonywanych przy wypisie. Z drugiej strony, zmiana nawyków palenia prowadzi do zmian w indukcji metabolizmu dopiero po kilku tygodniach, wobec czego w wielu przypadkach taki efekt nie zdążyłby zaistnieć w trakcie hospitalizacji (de Leon, 2004), a jak wyżej wspomniano do pełnej indukcji CYP1A2 wystarczy wypalanie 7-12 papierosów dziennie (Haslemo *i in.*, 2006). Wśród osób niepalących nie prowadzono rozróżnienia na podgrupy nigdy niepalących oraz osób, które

rzuciły palenie, chociaż na podstawie przeprowadzonych dotychczas dużych badań nie wydaje się, by występowały istotne różnice między tymi podgrupami w odniesieniu do stosowanych dawek leków, psychopatologii czy funkcjonowania społecznego (Krishnadas *i in.*, 2012) wbrew wcześniejszym obserwacjom (Hall *i in.*, 1995).

Oceny używania i nadużywania innych substancji psychoaktywnych, a przede wszystkim alkoholu i marihuany, dokonywano na podstawie wywiadu z pacjentem, a uzyskane informacje weryfikowano danymi z dokumentacji medycznej (gdzie było to możliwe: wywiady rodzinne, obiektywne, dane ze skierowania, wykonane testy na obecność substancji psychoaktywnych w moczu, ilości promili alkoholu w wydychanym powietrzu). Nie u każdego pacjenta udało się uzyskać obiektywizację uzyskanych informacji, testy na obecność narkotyków nie były standardowo wykonywane w ramach tego badania. Nie uwzględniano też ilości wypijanej przez pacjentów kawy. Metabolizm kofeiny jest w dużym stopniu uzależniony od aktywności CYP1A2. Według niektórych badań palacze potrzebują nawet czterokrotnie większej dawki kofeiny do uzyskania tego samego stężenia tej substancji w osoczu. Sama kofeina z kolei może zwiększać stężenie klozapiny i olanzapiny niwelując lub zmniejszając działanie papierosów na CYP1A2, a więc zmniejszając konieczność stosowania wyższych dawek leków (de Leon, 2004).

W badaniu nie uwzględniano także polimorfizmu genetycznego CYP1A2. Może on wpływać na metabolizm leków i, w konsekwencji, na wielkość stosowanych dawek, ale w dotychczasowych badaniach prowadzonych na grupach stabilnych pacjentów ambulatoryjnych nie ujawniono żadnych istotnych klinicznie różnic w tym zakresie między palaczami i niepalącymi (van der Weide, Steijns i van Weelden, 2003). Pominęto także kwestie polimorfizmu CYP2A6 i CYP2D6, które mogą mieć związek z rozwojem uzależnienia od nikotyny i tempem jej metabolizmu (Hukkanen, 2005; Thorgeirsson *i in.*, 2010).

Kolejnym problemem może być przyjęty sposób ewaluacji za pośrednictwem skal. Pierwsza ocena miała miejsce jak najszybciej, jednak nie później niż w ciągu 3 dni od daty przyjęcia do szpitala. PANSS i MADRS odnoszą się do ostatnich 7 dni i posiadana dokumentacja medyczna była na ogół wystarczająca, żeby zweryfikować dane uzyskane od pacjenta w celu prawidłowej oceny punktowej. Więcej zastrzeżeń może budzić przeprowadzanie skal pozapiramidowych.

Wybrany przedział czasowy pierwszej oceny EPS spowodował, że część pacjentów była badana po jednorazowej dawce LPP, a część po 2-3 dniowej kuracji, co mogło istotnie wpływać na punktację w odniesieniu do BARS i SAS przy przyjęciu. Między innymi z tego

powodu zdecydowano się na dodatkową ocenę EPS za pośrednictwem leków korygujących przyjmowanych w trakcie hospitalizacji. Z leków tych wykluczono jednak stosowane niekiedy w omawianych wskazaniach benzodiazepiny ze względu na bardzo częsty brak możliwości weryfikacji uzasadnienia zastosowania leku na podstawie dokumentacji medycznej. Niejasne pozostaje wobec tego, jak kształtowało się nasilenie objawów niepożądanych leczenia w trakcie całej hospitalizacji, między dniami oceny.

Sama skala SAS także bywa często krytykowana, m.in. ze względu na zbyt dużą wagę przykładaną do obserwowanej sztywności mięśni (Loonen *i in.*, 2000), nie uwzględnianie objawów bradykinezji (Friedman, 2014), niepotrzebną ocenę odruchu gładziny (Schott, 2003; Friedman i Abrantes, 2013) czy niewystarczająco zbadane właściwości statystyczne (Janno *i in.*, 2005).

Można się również zastanawiać, czy nie bardziej miarodajne byłoby wykorzystanie w celu oceny objawów depresyjnych Skali Calgary do Oceny Depresji w Schizofrenii (ang. *The Calgary Depression Scale for Schizophrenia – CDSS*) (Addington, Addington i Schissel, 1990). Niektórzy badacze wskazują na jej przewagę nad innymi skalami w zakresie różnicowania objawów depresyjnych oraz wyjątkowo małego ryzyka błędnej diagnozy lub przeoczenia depresji u osób ze schizofrenią (Lako *i in.*, 2012). Z kolei w ocenie remisji według skali PANSS, ze względu na zbyt krótki okres obserwacji, nie zastosowano sugerowanego arbitralnie kryterium czasowego: sześciu miesięcy utrzymywania się objawów na poziomie nie większym od łagodnego (Andreasen *i in.*, 2005). W poprzednich rozdziałach podkreślano także liczne ograniczenia związane z doбором metody oceny dawek ekwiwalentnych. Do najważniejszych z nich należą brak możliwości pełnej weryfikacji danych innymi niż CPZE metodami ze względu na szeroki zakres leków stosowanych u pacjentów w tym badaniu oraz wątpliwości związane z CPZE (przyjmowanie liniowej zależności między dawką i siłą działania, źródła na podstawie których ustalono ekwiwalenty, oparcie metody na sile blokowania receptorów D₂). Naturalistyczny charakter jaki miała obserwacja leczenia przeciwpsychotycznego sprawia, że trudno ocenić, na ile obserwowane zależności w zakresie objawów pozapiramidowych i psychopatologii związane są z dawką leku, siłą jego działania czy czasem trwania leczenia.

Rozpoznanie schizofrenii stawiane było na podstawie kryteriów DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) z późniejszą ich weryfikacją kryteriami DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) uzyskując jej potwierdzenie dla wszystkich badanych, ale nie odbywało się to za pośrednictwem ustrukturyzowanego wywiadu klinicznego.

Mimo powyższych ograniczeń uzyskane wyniki wydają się zasługiwać na uwagę. Warto zauważyć, że osoba przeprowadzająca niniejsze badanie nie była odpowiedzialna za terapię żadnego z pacjentów nim objętych. Wszyscy badani byli leczeni normalnym trybem szpitalnym przez różnych lekarzy prowadzących, którzy pozostawali nieświadomi wyników skal, co wyklucza ryzyko błędu związanego z dostosowywaniem terapii do oczekiwanych wyników (Delgado-Rodriguez, 2004). Przyjęto także nieco bardziej restrykcyjne kryteria włączenia niż w porównywalnych, omawianych wcześniej, publikacjach.

Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów palących niewielkie ilości papierosów, palących nieregularnie lub słabo uzależnionych, co skutkowało silnym rozdziałem między grupą palących i niepalących papierosów. Ustalono w tym celu wypalanie co najmniej siedmiu papierosów jako kryterium zaliczenia do grupy palących ze względu na określenie tej ilości w badaniach jako najmniejszej koniecznej do maksymalnej indukcji metabolizmu leków (Haslemo *i in.*, 2006). Odstąpiono od stosowania kryteriów uzależnienia od nikotyny według DSM i ICD, gdyż celem badania nie była ocena uzależnionych od nikotyny, a chorych palących i wykazanie zbieżności obserwowanych zjawisk z ilością wypalanych papierosów. Stąd też wykorzystanie skali Fagerstroma, która lepiej koreluje ze spożyciem papierosów niż inne dostępne narzędzia lub wspomniane kryteria diagnostyczne (Wellman *i in.*, 2006), chociaż sam związek skali z uzależnieniem bywa niekiedy kwestionowany (Piper, McCarthy i Baker, 2006). Ilość uzyskanych w FTND punktów ma swoje odzwierciedlenie w nasileniu biologicznych markerów uzależnienia, w tym w stężeniu tlenku węgla w wydychanym powietrzu (Buckley *i in.*, 2001; Burling i Burling, 2003; Okuyemi *i in.*, 2007), stężeniu kotyniny w ślinie (Pomerleau *i in.*, 1994; Huang, Lin i Wang, 2006; Okuyemi *i in.*, 2007), a także w stężeniu nikotyny i kotyniny w osoczu (Fagerstrom, Heatherton i Kozlowski, 1990). Mimo pomijania niektórych ważnych aspektów nikotynizmu (Etter, 2005), test ten jest uznawany obecnie jako tzw. „złoty standard” w ocenie stopnia uzależnienia od papierosów (Meneses-Gaya *i in.*, 2009).

Bardzo restrykcyjnie stosowano kryteria wykluczające związane z nadużywaniem innych substancji psychoaktywnych ze względu na ich częste współistnienie z nikotynizmem i potencjalny wpływ na przebieg choroby, metabolizm leków oraz występowanie objawów pozapiramidowych (Buckley, 1998; Potvin, Blanchet i Stip, 2009; Hansen *i in.*, 2013; Samaha, 2014; Simon *i in.*, 2015). Ograniczenie to dotyczyło także marihuany ze względu na niejasny nadal wpływ na przebieg choroby i dawki stosowanych leków (Makkos *i in.*, 2011; Babatope *i in.*, 2016).

Przyjęto stosunkowo wąski przedział wiekowy dla pacjentów uczestniczących w badaniu. Włączano chorych od 25 roku życia, żeby uniknąć stawiania diagnozy przy niewykształconej w pełni osobowości u osób młodych. Dodatkowo wykluczono pacjentów o krótkim (poniżej 5 lat) czasie trwania choroby, ze względu na często pojawiającą się w pierwszym okresie leczenia niepewność diagnostyczną. Z kolei pacjenci w wieku powyżej 55 lat zostali wykluczeni z badania ze względu na fakt, że bardziej zaawansowany wiek stanowi czynnik ryzyka występowania NIP (Thanvi i Treadwell, 2009; Friedman, 2014) i późnych dyskinez (Bhidayasiri *i in.*, 2013) oraz niezwiązanych ze schizofrenią zmian w OUN, które trudno czasami wykryć w badaniu klinicznym. Ponadto u osób palących w wieku podeszłym metabolizm wielu leków wydaje się być szybszy, podczas gdy nie zaobserwowano takiej zależności u chorych niepalących (Salokangas *i in.*, 1997). Może to wynikać ze zmniejszonego u osób powyżej 65 roku życia klirensu nikotyny (Molander, Hansson i Lunell, 2001). Wolniejszy u osób starszych może być natomiast metabolizm leków przez CYP2A6 (Sotaniemi *i in.*, 1997), a niższe dawki leków przeciwpsychotycznych stosowane u osób starszych w porównaniu do chorych w wieku średnim bywają związane z procesami starzenia zachodzącymi w OUN (Salokangas, 2004).

Zastosowano też bardziej bezpośrednie kryteria wykluczające dla zaburzeń związanych z patologią OUN – nie włączano do badania pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku padaczki, poważnych urazów głowy, przebytych neuroinfekcji oraz z obserwowanymi klinicznie i w badaniach dodatkowych zmianami organicznymi (w tym upośledzeniem umysłowym). Tacy pacjenci mogliby mieć większe predyspozycje do rozwijania pozapiramidowych działań niepożądanych, a ich symptomatologia mogłaby się różnić w porównaniu do chorych nieobciążonych zmianami organicznymi (Gabriel, 1974; Ciompi, 1985; Hoffman *i in.*, 1991; Gur *i in.*, 1996).

Wykluczenie chorych z uszkodzeniem wątroby miało na celu zminimalizowanie błędu związanego ze zmienionym metabolizmem i możliwymi innymi dawkami leków stosowanymi u tej grupy pacjentów.

W kryteriach włączenia i wykluczających nie uwzględniano rasy ani pochodzenia, ale ze względu na specyfikę kulturową regionu wszyscy badani należeli do rasy kaukaskiej. Może to być istotne w nawiązaniu do zaobserwowanych różnic w tempie metabolizmu nikotyny pomiędzy osobami różnego pochodzenia, co przekłada się na różnice we wzorcach palenia papierosów (Benowitz, Hukkanen i Jacob, 2009; Ross *i in.*, 2016).

Ilość osób, które przerwały przyjmowanie leków przed hospitalizacją poddawaną ocenie była porównywalna w obu grupach. Jest to ważna obserwacja, która sugeruje, że

wpływ wcześniejszej terapii na różnice obserwowane w tym badaniu jest ograniczony. W przypadku istotnych różnic między badanymi grupami w tym aspekcie zebrane dane dotyczące psychopatologii i działań niepożądanych byłyby niemiernodajne. Zgodnie z protokołem wykonano dwukrotne badanie pacjentów, aby ocenić dynamikę zmian w różnych obszarach symptomatologicznych w zależności od palenia papierosów i stosowanych dawek leków. Wydaje się, że takie podejście pozwala na dokładniejsze wyjaśnienie obserwowanych zjawisk niż pojedyncza ocena, jak to ma miejsce w większości dotychczasowych publikacji dotyczących omawianego zagadnienia.

Uzyskana jednorodność porównywanych grup pod względem płci, rasy, pochodzenia etnicznego i innych parametrów biometrycznych i demograficznych pozwoliła na zmniejszenie wpływu na przeprowadzane oceny powyższych czynników. Z drugiej jednak strony, nakazuje ostrożność przy ekstrapolacji uzyskanych wyników na całą populację chorych na schizofrenię.

5.6. Podsumowanie

Opisywane badanie jest kolejnym spojrzeniem na wybrane aspekty szerokiego zagadnienia nikotynizmu w schizofrenii. Mimo opisywanych wyżej metodologicznych zalet badania i wskazanych w omówieniu różnic między poddanymi ocenie grupami nie udało się jednoznacznie potwierdzić dotychczasowych koncepcji roli palenia papierosów w schizofrenii, choć uzyskane wyniki wskazują na konieczność zastanowienia się nad takimi zagadnieniami, jak np. rola wzajemnego nakładania się objawów negatywnych i depresyjnych schizofrenii w praktyce klinicznej czy niejasny wpływ palenia na objawy pozapiramidowe, który ujawnia się dopiero na dalszym etapie terapii LPP, a nie jest obecny na początku leczenia.

Obecnie głównym problemem przy ustaleniu rzeczywistej roli nikotyny w terapii schizofrenii wydaje się być jednak brak randomizowanych badań o wysokiej jakości, o czym pisali już Punnoose i Belgamwar w 2006r. (Punnoose i Belgamwar, 2006). Badacze ci nie byli w stanie zakwalifikować ani jednego badania do planowanej metaanalizy, co spowodowane było głównie błędami metodologicznymi ocenianych publikacji. W ciągu ostatnich dziesięciu lat sytuacja ta nie uległa niestety dużej zmianie. Nadal brakuje także wielodyscyplinarnych badań w tej dziedzinie, gdzie oprócz funkcjonowania pacjenta w aspekcie psychopatologii (wraz z pominiętym w tym badaniu funkcjonowaniem poznawczym) i polekowych działań niepożądanych, uwzględnione byłyby czynniki genetyczne, biochemiczne, neurofizjologiczne, psychologiczne (osobowościowe), oraz

szerszy kontekst społeczny. Palenie papierosów, jako zjawisko, wpisuje się bowiem w bardziej złożony obraz i jest jedynie elementem funkcjonowania pacjenta chorującego na schizofrenię.

Uzyskane wyniki nie powinny być więc traktowane jako fundament do określenia związków przyczynowo-skutkowych, ale mogą stanowić zachętę do ponownego przyjrzenia się wcześniejszym publikacjom, których tezy na stałe wpisały się w nasze rozumienie zależności palenia papierosów od procesu schizofrenicznego. Niewykluczone, że w przyszłości, wraz z pojawianiem się nowych metod leczenia i rozwojem wiedzy, nawet interpretacje uznawane obecnie za niezaprzeczalne dogmaty mogą wymagać dalszej dyskusji.

6. WNIOSKI

1. Przebieg procesu schizofrenicznego oceniany ilością zaostrzeń i hospitalizacji jest istotnie gorszy w grupie osób palących.
2. Palenie tytoniu ma wpływ na rodzaj stosowanej terapii (częstsze stosowanie olanzapiny i LAI) oraz związane jest ze stosowaniem niższych dawek leków przeciwpsychotycznych.
3. Niepalenie papierosów związane jest z większym nasileniem objawów negatywnych schizofrenii, jednak wdrożenie farmakoterapii w warunkach szpitalnych niweluje ten efekt.
4. U osób palących nasilenie objawów depresyjnych wydaje się być mniejsze w porównaniu do osób niepalących, ale różnice te ujawniają się dopiero po redukcji ostrych objawów psychotycznych.
5. Palenie tytoniu wydaje się mieć wpływ na zmniejszenie nasilenia pozapiramidowych działań niepożądanych występujących podczas farmakoterapii schizofrenii.
6. Uzyskane wyniki wskazują, że związek między paleniem papierosów i schizofrenią jest bardzo złożony i uwarunkowany wieloma czynnikami, w tym prowadzoną farmakoterapią.

7. STRESZCZENIE

Od wielu lat badacze i klinicyści zwracają uwagę na częstsze uzależnienie od nikotyny u pacjentów ze schizofrenią niż w populacji ogólnej. Odsetek palących z rozpoznaniem schizofrenii w zależności od badanej grupy sięga 70-90%. Chorzy na schizofrenię są silniej uzależnieni, palą więcej, mocniej się zaciągają dymem papierosowym, używają papierosów o większej zawartości nikotyny, rzadziej rzucają palenie i jest to dla nich trudniejsze. Z dotychczasowych badań wynika, że osoby uzależnione od nikotyny wymagają w terapii schizofrenii wyższych dawek stosowanych leków, są częściej hospitalizowane, a także charakteryzuje ich młodszy wiek w momencie wystąpienia pierwszej psychozy i gorsze funkcjonowanie w społeczeństwie.

Sami pacjenci podają, że po papierosy sięgają z tych samych powodów co osoby bez zaburzeń psychotycznych, ale także aby zmniejszyć nasilenie objawów negatywnych schizofrenii lub niepożądanych działań leków, co jest zgodne z tzw. hipotezą samoleczenia, sformułowaną w latach 90. ubiegłego wieku. U jej podstawy leży zbiór niezależnych obserwacji, a opisywane działanie nikotyny i innych substancji zawartych w dymie papierosowym odbywa się za pośrednictwem różnych mechanizmów i interakcji. Uzyskiwane wyniki są jednak często sprzeczne, a badane grupy różnią się istotnie w zależności od protokołu. Próba określenia korelacji palenia z symptomatologią schizofrenii napotyka więc wiele przeszkód, a sama SMH budzi kontrowersje, ponieważ, mimo oczywistego szkodliwego działania papierosów, bywa przez niektórych wykorzystywana jako usprawiedliwienie nikotynizmu i zniechęca do podjęcia interwencji terapeutycznej w zakresie uzależnienia. Do najczęściej wymienianych aspektów SMH należy wpływ palenia papierosów na stosowane dawki leków przeciwpsychotycznych, obserwowane pozapiramidowe objawy niepożądane leczenia oraz objawy negatywne, depresyjne i poznawcze schizofrenii.

W przeprowadzonym badaniu podjęto próbę określenia związku między paleniem papierosów a obrazem psychopatologicznym, czasem hospitalizacji, stosowanymi dawkami i rodzajami leków oraz nasileniem objawów niepożądanych u chorych na schizofrenię. Pracę wykonano w Klinice Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz na oddziałach ogólnopsychiatrycznych Wojewódzkiego Szpitala Psychiatrycznego im. Tadeusza Bilikiewicza w Gdańsku w latach 2012-2016. Uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

Wszystkie procedury przewidziane protokołem przeprowadzono u 81 mężczyzn hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii, w tym u 40 chorych palących i 41 chorych niepalących. Wszyscy badani byli w wieku 25 – 55 lat, mieli potwierdzone rozpoznanie schizofrenii kryteriami DSM-IV-TR, a czas trwania ich choroby wynosił minimum 5 lat. Zdecydowano się na wyodrębnienie jedynie chorujących na schizofrenię mężczyzn ze względu na znaczne obserwowane różnice w zależności od płci w większości z badanych aspektów. Kryteria wykluczenia obejmowały rozpoznanie innego zaburzenia psychicznego osi I, poważne schorzenia somatyczne, cechy organicznego uszkodzenia OUN lub przebyte incydenty mózgowe (urazy, neuroinfekcje, napady drgawkowe), nadużywanie lub uzależnienie od innych niż nikotyna substancji psychoaktywnych (minimalny dopuszczalny okres abstynencji to 1 rok) oraz przyjmowanie nikotyny w inny sposób niż przez palenie papierosów (gumy, plastry, palenie fajki, papierosy elektroniczne, samodzielnie skręcane papierosy).

Do grupy pacjentów palących zaliczani byli chorzy, którzy uzyskali wynik FTND wynoszący 4 lub więcej punktów oraz wypalali co najmniej 7 papierosów dziennie w okresie 3 miesięcy poprzedzających hospitalizację. Do grupy niepalących zaliczani byli pacjenci, którzy uzyskali wynik FTND równy 0 oraz nie wypalili ani jednego papierosa w ciągu 3 miesięcy poprzedzających hospitalizację. Obie grupy były jednorodne pod względem danych demograficznych, parametrów biometrycznych, wywiadu rodzinnego, towarzyszących chorób somatycznych i ich leczenia. Średnia wieku pacjentów palących i niepalących w momencie przystąpienia do badania była porównywalna.

Procedura badania polegała na dwukrotnym przeprowadzeniu oceny pacjentów skalami PANSS, MADRS, SAS, BARS, AIMS oraz testem FTND. Pierwsza ocena miała miejsce w ciągu 3 dni po przyjęciu do szpitala, a druga w okresie 7 dni poprzedzających planowany wypis. Ponadto, jedynie w okresie poprzedzającym wypis wykonywany był kwestionariusz SF-36. Uzyskane dane uzupełniono informacjami z autorskiego wywiadu ustrukturyzowanego oraz wynikami rutynowo przeprowadzanych badań laboratoryjnych. Porównano dawki przyjmowanych leków przeliczając je na ekwiwalenty chlorpromazyny.

W grupie mężczyzn niepalących hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii stosowane były znacznie wyższe dawki LPP mierzone CPZE niż w grupie palących papierosy. Nie wykryto zależności między paleniem papierosów a stosowaną grupą leków przeciwpsychotycznych, rodzajem prowadzonej terapii, czy też koniecznością stosowania dodatkowych leków psychiatrycznych.

Nie obserwowano różnic między hospitalizowanymi z powodu zaostrzenia schizofrenii grupami mężczyzn palących papierosy i niepalących w ogólnej punktacji PANSS przy przyjęciu i wypisie, w stopniu obserwowanej poprawy w zakresie objawów schizofrenii, ani w długości trwania hospitalizacji. W obu grupach porównywalna ilość osób spełniała przy wypisie kryteria remisji oraz kryteria odpowiedzi na leczenie bez względu na przyjęte modele wyliczeń. Chorzy palący charakteryzowali się natomiast mniejszym nasileniem objawów negatywnych przy przyjęciu niż chorzy niepalący. Różnica ta nie była obserwowana przy wypisie.

W okresie po przyjęciu do szpitala nie wykazano różnic w nasileniu objawów depresyjnych między grupami mężczyzn palących papierosy i niepalących hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii. W okresie poprzedzającym wypis chorzy niepalący mieli większe nasilenie objawów depresyjnych mierzonych skalą MADRS oraz współczynnikiem depresji PANSS niż chorzy palący. Rzadziej także osiągnęli remisję w zakresie objawów depresyjnych. Wyniki skali MADRS i współczynnika depresji zmniejszyły się istotnie między przyjęciem a wypisem w podobnym stopniu w obu grupach.

Badane grupy mężczyzn palących papierosy i niepalących hospitalizowanych z powodu zaostrzenia schizofrenii nie różniły się pod względem częstości występowania i stopnia nasilenia parkinsonizmu mierzonych skalą SAS w okresie bezpośrednio po przyjęciu do szpitala. W okresie poprzedzającym wypis parkinsonizm miał większe nasilenie i stwierdzany był częściej u osób niepalących w porównaniu do grupy palących. Wyniki skali SAS zmniejszyły się istotnie w porównaniu do okresu przyjęcia jedynie w grupie osób palących papierosy. Częstości występowania i nasilenia akatyzi oraz dyskinez mierzonych skalami BARS i AIMS przy przyjęciu i wypisie nie różniła się w sposób istotny między grupami.

Uzyskane wyniki skal oraz korelacje między nimi mogą sugerować, że nikotyna, niosąc poprawę w sferze objawów negatywnych schizofrenii, ułatwia różnicowanie między objawami negatywnymi a depresyjnymi. Mimo, że palenie papierosów poprawia niektóre z objawów schizofrenii zgodnie z hipotezą samoleczenia, zbliżony efekt można uzyskać stosując bardziej intensywne leczenie przeciwpsychotyczne. W obliczu olbrzymich szkód zdrowotnych wywołanych nikotynizmem, badanie to nie dostarcza dowodów wskazujących na zasadność odraczania interwencji prowadzących do rzucenia palenia przez osoby chorujące na schizofrenię.

8. SUMMARY

For many years researchers and clinicians have pointed out that nicotine addiction is more common in patients with schizophrenia than in general population. The proportion of smokers diagnosed with schizophrenia is as high as 70-90% depending on the study group. Schizophrenic patients are more severely addicted, smoke more cigarettes, take stronger puffs, use high-nicotine cigarettes more frequently and give up smoking less often as it is more difficult for them than for smokers without psychiatric disorders. Past studies have shown that nicotine dependent patients require higher doses of medication in treatment of schizophrenia, are more frequently hospitalized, have a younger age at the onset of their first psychosis and their functioning in society is worse than this of non-smokers.

Patients themselves report that they reach for cigarettes for the same reasons as people without psychotic disorders but also to reduce negative symptoms of schizophrenia or drugs' side effects, which is in line with, so called, self-medication hypothesis (SMH), formulated in the 90s of the last century. At its base lies a collection of independent observations, while described effects of nicotine and other substances contained in cigarette smoke take place through various mechanisms and interactions. However, results are often contradictory and the researched groups differ significantly depending on the protocol. Thus, the attempt to identify smoking correlates with the symptomatology of schizophrenia faces many obstacles, while SMH itself seems controversial as, despite the obvious harmful effects of cigarettes, some tend to use it as a justification for nicotine use and see it as a discouragement in starting therapeutic interventions in tobacco addiction. The most frequently mentioned aspects of SMH are the effects of smoking on doses of antipsychotics, extrapyramidal side effects and the negative, depressive and cognitive symptoms of schizophrenia.

This study attempted to determine the relationship between cigarette smoking and psychopathology, course of hospitalization, doses and types of administered medication, as well as severity of adverse events in patients with schizophrenia. The work was performed in the Department of Developmental Psychiatry, Psychotic Disorders and Old Age Psychiatry at Medical University of Gdansk and in the general psychiatric units of the Tadeusz Bilikiewicz Regional Psychiatric Hospital in Gdańsk in the years 2012-2016. Consent of the Independent Bioethics Commission for Research at the Medical University of Gdansk was obtained.

All protocol procedures were performed in 81 men hospitalized for exacerbation of schizophrenia, including 40 smokers and 41 non-smokers. All subjects were 25-55 years old, had a confirmed diagnosis of schizophrenia with DSM-IV-TR criteria and a duration of their

illness was at least 5 years. Only male schizophrenic patients were included due to significant gender differences observed in most of the studied aspects. Main exclusionary criteria were diagnosis of another axis I mental disorder, severe somatic disorders, features of organic CNS damage or past cerebral incidents (injuries, neuroinfections, seizures), abuse or addiction to psychoactive substances other than nicotine (minimum allowable abstinence period was 1 year) and using nicotine by other means than by smoking cigarettes (gums, patches, smoking pipes, electronic cigarettes, roll-your-own cigarettes).

Smoking patients included patients who scored at least 4 on FTND and have smoked at least 7 cigarettes per day during the 3 months preceding hospitalization. Non-smokers included patients who achieved a FTND score of 0 and have not smoked a single cigarette during the 3 months preceding hospitalization. Both groups were homogeneous in terms of demographic data, biometric parameters, family history, somatic diseases and their treatment. The average age of smokers and non-smokers at the time of the study was comparable.

Study procedure consisted of two assessments of patients with PANSS, MADRS, SAS, BARS, AIMS and FTND. First evaluation took place within 3 days after admission to the hospital and the second assessment within the 7 days preceding the planned discharge. Additionally, SF-36 questionnaire was administered only at discharge. Obtained data were supplemented with information from self-designed structured interview and with the results of laboratory tests routinely performed at the hospital. Medication doses were compared by converting them to chlorpromazine equivalents.

Significantly higher doses of antipsychotics measured in CPZE were administered in the group of non-smoking males hospitalized due to exacerbation of schizophrenia, than in the group of smokers. There was no relationship between smoking and the antipsychotic group, type of therapy being administered or the need for additional psychiatric drugs.

There were no differences in the overall PANSS score on admission and discharge, improvement in symptoms of schizophrenia or in the length of hospitalization between smoking and non-smoking males hospitalized due to exacerbation of schizophrenia. In both groups, a comparable number of patients met the criteria for remission and treatment response criteria irrespective of the models used. Smokers, however, were characterized by less severe negative symptoms than non-smokers. This difference was not observed at discharge.

There were no differences in the severity of depressive symptoms between groups of smokers and non-smokers hospitalized due to exacerbation of schizophrenia in the post-admission period. In the pre-discharge period, non-smokers had more severe depressive symptoms measured by MADRS and PANSS Depressed Factor than smokers. They also

achieved a remission of depressive symptoms less frequently. MADRS and Depressed Factor scores decreased significantly between admission and discharge in a similar manner in both groups.

Evaluated groups of smokers and non-smokers hospitalized due to exacerbation of schizophrenia did not differ in terms of incidence and severity of parkinsonism as measured by the SAS scale in the post-admission period. In the period preceding the discharge, parkinsonism was more severe and appeared more common in non-smokers compared to smokers. SAS scores have decreased significantly compared to the admission period only among smokers. Incidence and severity of akathisia and dyskinesias measured with BARS and AIMS scales at admission and discharge did not differ significantly between groups.

The scales' results and correlations between them may suggest that nicotine, by improving negative symptoms of schizophrenia, helps to differentiate between negative and depressive symptoms. Although cigarette smoking brings improvement to some of the schizophrenia symptoms according to the self-medication hypothesis, a similar effect can be achieved with more intensive antipsychotic treatment. Faced with the huge health damage caused by tobacco use, this study does not support evidence justifying the delay of therapeutic interventions which aim at quitting smoking in nicotine dependent schizophrenic patients.

9. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1. Zgoda Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym

NIEZALEŻNA KOMISJA BIOETYCZNA DO SPRAW BADAŃ NAUKOWYCH
PRZY GDAŃSKIM UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
80-210 Gdańsk, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
telefax 58/349-10-11 - sekretariat, tel. 58/349-12-60 - przewodniczący

NKEBN/257/2011

Gdańsk, 2011-07-12

Pan Profesor
Dr hab. n. med. Leszek Bidzan
Kierownik Kliniki Psychiatrii Rozwojowej,
Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Gdański Uniwersytet Medyczny

W odpowiedzi na zgłoszenie badań z dnia 27.04.2011 r. (wpłynęło do Komisji 2.06.2011 r.) na temat: „Ocena wpływu nikotynizmu na leczenie zaostrzeń schizofrenii” (planowana praca na stopień doktora nauk medycznych lek. n. med. Jakuba Grabowskiego) - Niezależna Komisja Bioetyczna do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym na posiedzeniu w dniu 7 lipca 2011 roku zapoznała się z wyżej wymienionym projektem pracy i wyraża zgodę na jej prowadzenie w zakresie przedstawionym we wniosku, gdyż są to badania poznawcze, nie stanowiące istotnego zagrożenia dla zdrowia badanych osób.

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
NIEZALEŻNA KOMISJA BIOETYCZNA
DO SPRAW BADAŃ NAUKOWYCH
80-210 Gdańsk, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3A
telefax 058 349 10 11

PRZEWODNICZĄCY
Niezależnej Komisji Bioetycznej
do Spraw Badań Naukowych

prof. dr hab. med. Stefan Kaszeja

Załącznik 2. Formularz świadomej zgody na udział w badaniu

Informacja o badaniu

Szanowny Panie

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego prowadzi w ramach działalności naukowej badania wpływu nikotynizmu na przebieg hospitalizacji pacjentów leczonych z powodu schizofrenii. Celem badań jest lepsze poznanie związku między paleniem papierosów a leczeniem schizofrenii, co może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod postępowania w tym schorzeniu.

Badanie polega na wykonaniu kilku skal klinicznych. Część z nich wykona badający w oparciu o informacje uzyskane o Panu, natomiast przy pozostałych będzie Pan proszony o ich samodzielne wypełnienie.

Dla potrzeb badania będą również wykorzystane wyniki badania lekarskiego oraz badań dodatkowych, których przeprowadzenie nie wynika z prowadzonego badania, a jest stałym elementem rutynowego postępowania medycznego.

Wyniki badania pozostaną całkowicie anonimowe, to znaczy, że nazwisko oraz inne dane personalne Pana nigdzie nie będą ujawnione. Wyniki badania posłużą wyłącznie celom naukowym. Badanie jest bezpłatne. Udział w badaniu jest całkowicie dobrowolny i w dowolnym momencie może Pana wycofać zgodę na uczestnictwo w badaniu.

Zarówno wyrażenie zgody jak i nie udzielenie zgody lub wycofanie zgody w dowolnym momencie nie będzie miało żadnego wpływu na Pana dalsze leczenie.

Zgoda na udział w badaniu

Wyrażam zgodę na udział w badaniu.

.....

(czytelny podpis i data)

Załącznik 3. Autorski wywiad ustrukturyzowany

OCENA WPŁYWU NIKOTYNIZMU NA LECZENIE ZAOSTRZEŃ SCHIZOFRENII

Imię i nazwisko:

Data urodzenia:

Rozpoznanie kliniczne:

Rozpoznanie wg DSM IV TR:

Badanie podmiotowe (data):

Stan psychiczny I (data):

Stan psychiczny II (data):

Badanie neurologiczne I (data):

Badanie neurologiczne II (data)

Badanie fizykalne i stan somatyczny (data):

RR:

AS:

masa ciała:

wzrost:

BMI:

KREW					MOCZ				
RBC		MXD		ALT		barwa		bilirubina	
HB		NEU		AST		odczyn		ciała keton.	
HT		LYM%		GGTP		c. własc.		krw	
MCV		MXD%		CHC		Białko		nabl. płaskie	
MCH		NEU%		TAG		glukoza		krw. czerw.	
MCHC		PLT				urobilinogen		krw. białe	
WBC		OB						walczki	
LYM		Glc						bakterie	

Dotychczasowy przebieg choroby

Pierwsze zachorowanie (rok):

Początek leczenia (rok):

Pierwsze zachorowanie (przebieg):

Ilość zaostrzeń choroby:

Ilość hospitalizacji:

Częstotliwość wizyt w PZP:

Przerwy w braniu leków:

Dotychczas stosowane neuroleptyki:

Objawy uboczne po dotychczas stosowanych neuroleptykach:

Leczenie na wypisie:

lek	rano	południe	wieczór	szczegóły

Inne formy terapii:

Stosowanie leków korygujących EPS:

Choroby współistniejące:

Palenie papierosów (od kiedy):

Przeciętna ilość wypalanych papierosów dziennie (w ciągu ostatnich 3 miesięcy):

Inne używki:

Inne ważne informacje:

Dane demograficzne:

Stan cywilny:

- a) kawaler * w stałym związku? tak / nie
- b) żonaty
- c) rozwodnik
- d) wdowiec

Ilość dzieci

Wykształcenie:

- a) wyższe
- b) średnie
- c) zawodowe
- d) podstawowe
- e) szkoła specjalna
- f) brak

Praca zawodowa:

- a) stała praca
- b) praca dorywcza
- c) brak pracy
- d) renta
- e) własna działalność gospodarcza
- f) rolnik
- g) nauka

Miejsce zamieszkania:

- a) wieś
- b) miasto do 50 tys. mieszkańców
- c) miasto 50-100 tys. mieszkańców
- d) miasto powyżej 100 tys. mieszkańców

Zamieszkanie:

- a) z rodziną prokreacyjną
- b) z rodziną pochodzenia
- c) samotnie
- d) w instytucji
- e) inne

Rodzina pochodzenia:

- a) pełna
- b) niepełna
- c) zastępcza
- d) instytucje wychowawcze
- e) dziadkowie / dalsza rodzina

Karalność sądowa:

- a) nie karany
- b) karany
- c) toczy się postępowanie

Występowanie chorób psychicznych w rodzinie:

Alkoholizm w rodzinie:

Przemoc w rodzinie:

Załącznik 4. Kryteria diagnostyczne schizofrenii według DSM-IV-TR (APA, 2000)

A. Charakterystyczne objawy: Dwa (lub więcej) z wymienionych poniżej, pod warunkiem, że każdy z nich występował przez znaczącą część czasu w ciągu jednego miesiąca (krócej, jeśli był skutecznie leczony):

1. Urojenia.
2. Omamy.
3. Dezorganizacja mowy (np. częste ześlizgi lub rozkojarzenie).
4. Poważnie zdezorganizowane lub katatoniczne zachowanie.
5. Objawy negatywne (np. zblednięcie afektu, alogia lub abulia).

Uwaga: Tylko jedno kryterium z grupy A jest wymagane wówczas, gdy urojenia są dziwaczne lub omamy mają charakter głosów komentujących zachowania lub myśli chorego, lub jeśli są dwa głosy lub większa ich liczba rozmawiające ze sobą.

B. Dysfunkcje społeczne/zawodowe: Przez istotną część czasu od momentu wystąpienia zaburzeń, sprawność w jednym lub większej liczbie obszarów funkcjonowania, takich jak praca zawodowa, stosunki interpersonalne lub dbanie o siebie, była istotnie gorsza niż przed wystąpieniem choroby (lub jeśli choroba rozpoczęła się w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, chory nie osiągnął spodziewanego poziomu funkcjonowania interpersonalnego, szkolnego lub zawodowego).

C. Czas trwania: Oznaki zaburzenia utrzymują się stale przez okres 6 miesięcy. W ciągu tego 6-miesięcznego okresu musi występować co najmniej jeden miesiąc (lub krócej jeśli prowadzone jest skuteczne leczenie), w którym spełnione jest Kryterium A (tzn. występują objawy aktywnej fazy). Wspomniany okres (6 miesięcy) obejmuje także fazę prodromalną i rezydualną. W okresie prodromalnym lub rezydualnym zaburzenie może przejawiać się jedynie objawami negatywnymi, dwoma lub więcej objawami wchodzącymi w skład kryterium A, wyrażonymi w osłabionej formie (np. dziwaczne przekonania, niezwykle doświadczenia percepcyjne).

D. Wykluczenie zaburzeń schizoafektywnych i afektywnych: Zaburzenie schizoafektywne i zaburzenia nastroju z objawami psychotycznymi są wykluczone, ponieważ konieczny jest jeden z dwóch warunków: 1) w okresie występowania aktywnych objawów nie stwierdza się epizodów dużej depresji, manii lub epizodów mieszanych, lub też, 2) jeśli w okresie występowania objawów aktywnej fazy pojawiają się zaburzenia nastroju to ich całkowity czas trwania jest krótki w stosunku do czasu trwania aktywnego i rezydualnego okresu choroby.

E. Wykluczenie psychozy indukowanej przyjmowaniem substancji lub ogólnymi chorobami somatycznymi: Zaburzenie nie może być bezpośrednim fizjologicznym następstwem przyjmowania substancji (np. nadużywaniem substancji zabronionych, leków) lub chorobą somatyczną.

F. Związek z zaburzeniami rozwojowymi: jeżeli w przeszłości rozpoznawano autyzm lub inną poważną chorobę rozwojową, to dodatkowe rozpoznanie schizofrenii jest możliwe jedynie wówczas, gdy przez okres co najmniej jednego miesiąca (lub krócej w przypadku skutecznego leczenia) dominujące w obrazie klinicznym są urojenia lub omamy.

Załącznik 5. Kryteria diagnostyczne schizofrenii według DSM-V (APA, 2013)

A. Charakterystyczne objawy: Dwa (lub więcej) z wymienionych poniżej, pod warunkiem, że każdy z nich występował przez znaczącą część czasu w ciągu jednego miesiąca (krócej, jeśli był skutecznie leczony):

1. Urojenia.
2. Omamy.
3. Dezorganizacja mowy (np. częste ześlizgi lub rozkojarzenie).
4. Poważnie zdezorganizowane lub katatoniczne zachowanie.
5. Objawy negatywne (np. zblednięcie afektu, alogia lub abulia).

Uwaga: Co najmniej jednym z tych objawów muszą być urojenia, omamy lub dezorganizacja mowy.

B. Dysfunkcje społeczne/zawodowe: Przez istotną część czasu od momentu wystąpienia zaburzeń, sprawność w jednym lub większej liczbie obszarów funkcjonowania, takich jak praca zawodowa, stosunki interpersonalne lub dbanie o siebie, była istotnie gorsza niż przed wystąpieniem choroby (lub jeśli choroba rozpoczęła się w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, chory nie osiągnął spodziewanego poziomu funkcjonowania interpersonalnego, szkolnego lub zawodowego).

C. Czas trwania: Oznaki zaburzenia utrzymują się stale przez okres 6 miesięcy. W ciągu tego 6-miesięcznego okresu musi występować co najmniej jeden miesiąc (lub krócej jeśli prowadzone jest skuteczne leczenie), w którym spełnione jest Kryterium A (tzn. występują objawy aktywnej fazy). Wspomniany okres (6 miesięcy) obejmuje także fazę prodromalną i rezydualną. W okresie prodromalnym lub rezydualnym zaburzenie może przejawiać się jedynie objawami negatywnymi, dwoma lub więcej objawami wchodzącymi w skład kryterium A, wyrażonymi w osłabionej formie (np. dziwaczne przekonania, niezwykle doświadczenia percepcyjne).

D. Wykluczenie zaburzeń schizoafektywnych i afektywnych: Zaburzenie schizoafektywne i zaburzenia nastroju z objawami psychotycznymi są wykluczone, ponieważ konieczny jest jeden z dwóch warunków: 1) w okresie występowania aktywnych objawów nie stwierdza się epizodów dużej depresji, manii lub epizodów mieszanych, lub też, 2) jeśli w okresie występowania objawów aktywnej fazy pojawiają się zaburzenia nastroju to ich całkowity czas trwania jest krótki w stosunku do czasu trwania aktywnego i rezydualnego okresu choroby.

E. Wykluczenie psychozy indukowanej przyjmowaniem substancji lub ogólnymi chorobami somatycznymi: Zaburzenie nie może być bezpośrednim fizjologicznym następstwem przyjmowania substancji (np. nadużywaniem substancji zabronionych, leków) lub chorobą somatyczną.

F. Związek z zaburzeniami rozwojowymi: jeżeli w przeszłości rozpoznawano autyzm lub inną poważną chorobę rozwojową, to dodatkowe rozpoznanie schizofrenii jest możliwe jedynie wówczas, gdy przez okres co najmniej jednego miesiąca (lub krócej w przypadku skutecznego leczenia) dominujące w obrazie klinicznym są urojenia lub omamy.

Test uzależnienia od nikotyny wg Fagerstroma

Data:.....

Pytanie	Odpowiedź	Punkty
Jak szybko po przebudzeniu zapala Pan/Pani pierwszego papierosa?	do 5 minut 6-30 minut 31-60 minut po 60 minutach	3 2 1 0
Czy ma Pan/Pani trudności z powstrzymaniem się od palenia w miejscach, gdzie to jest zakazane?	tak nie	1 0
Z którego papierosa jest Panu/Pani najtrudniej zrezygnować?	z pierwszego rano z każdego innego	1 0
Ile papierosów wypala Pan/Pani w ciągu dnia?	10 lub mniej 11-20 21-30 31 i więcej	0 1 2 3
Czy częściej pali Pan/Pani papierosy w ciągu pierwszych godzin po przebudzeniu niż w pozostałej części dnia?	tak nie	1 0
Czy pali Pan/Pani papierosy nawet wtedy, gdy jest Pan/Pani tak chory/a, że musi leżeć w łóżku?	tak nie	1 0

Suma punktów.....

Zakres punktowy: 0 – 10: 4 i więcej – uzależnienie od nikotyny
6 i więcej – ciężkie uzależnienie od nikotyny

Załącznik 7. PANSS (Kay, Fiszbein i Opler, 1987)

Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych Schizofrenii (PANSS)

1) Podskala objawów pozytywnych	Brak	Minimalne	Łagodne	Umiarkowane	Umiarkowanie ciężkie	Ciężkie	Skrajnie ciężkie
	1	2	3	4	5	6	7
P1 Urojenia	0	0	0	0	0	0	0
P2 Koncepcyjna dezorganizacja	0	0	0	0	0	0	0
P3 Omamy	0	0	0	0	0	0	0
P4 Pobudzenie	0	0	0	0	0	0	0
P5 Wielkościowość	0	0	0	0	0	0	0
P6 Podejrzliwość	0	0	0	0	0	0	0
P7 Wrogość	0	0	0	0	0	0	0

1) Podskala objawów negatywnych	Brak	Minimalne	Łagodne	Umiarkowane	Umiarkowanie ciężkie	Ciężkie	Skrajnie ciężkie
	1	2	3	4	5	6	7
N1 Jednostajność afektu	0	0	0	0	0	0	0
N2 Wycofanie emocjonalne	0	0	0	0	0	0	0
N3 Zubożenie kontaktu	0	0	0	0	0	0	0
N4 Bierne wycofanie społeczne	0	0	0	0	0	0	0
N5 Trudności w myśleniu abstrakcyjnym	0	0	0	0	0	0	0
N6 Brak spontaniczności i płynności rozmowy	0	0	0	0	0	0	0
N7 Stereotypowe myślenie	0	0	0	0	0	0	0

1) Podskala psychopatologii ogólnej	Brak	Minimalne	Łagodne	Umiarkowane	Umiarkowanie ciężkie	Ciężkie	Skrajnie ciężkie
	1	2	3	4	5	6	7
G1 Troska o stan zdrowia somatycznego	0	0	0	0	0	0	0
G2 Lęk	0	0	0	0	0	0	0
G3 Poczucie winy	0	0	0	0	0	0	0
G4 Napięcie	0	0	0	0	0	0	0
G5 Manieryzmy i pozy	0	0	0	0	0	0	0
G6 Depresja	0	0	0	0	0	0	0
G7 Spowolnienie ruchowe	0	0	0	0	0	0	0
G8 Brak współpracy	0	0	0	0	0	0	0
G9 Niezwykła treść myśli	0	0	0	0	0	0	0
G10 Dezorientacja	0	0	0	0	0	0	0
G11 Deficyt uwagi	0	0	0	0	0	0	0
G12 Brak oceny i wglądu	0	0	0	0	0	0	0
G13 Zaburzenia woli	0	0	0	0	0	0	0
G14 Słaba kontrola impulsów	0	0	0	0	0	0	0
G15 Zaabsorbowanie	0	0	0	0	0	0	0
G16 Aktywne wycofanie społeczne	0	0	0	0	0	0	0

Załącznik 8. MADRS (Montgomery i Asberg, 1979)

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

I. SMUTEK OBSERWOWANY PRZEZ BADAJĄCEGO

- 0. *Nie stwierdza się smutku.*
- 1.
- 2. *Pacjent sprawia wrażenie smutnego, ale bez trudności można go pocieszyć.*
- 3.
- 4. *Przez większość czasu sprawia wrażenie smutnego i nieszczęśliwego.*
- 5.
- 6. *Przez cały czas sprawia wrażenie bardzo smutnego. Skrajnie przygnębiony.*

II. SKARGI NA SMUTEK

- 0. *Sporadycznie występuje smutek, związany z okolicznościami życiowymi.*
- 1.
- 2. *Smutek lub przygnębienie, ale nastrój może bez trudności ulec poprawie.*
- 3.
- 4. *Przenikliwe uczucie smutku lub przygnębienia.*
- 5.
- 6. *Smutek, przygnębienie, cierpienie utrzymują się stale, nie ulegają wahaniom.*

III. POCZUCIE NAPIĘCIA WEWNĘTRZNEGO

- 0. *Pacjent spokojny. Jedynie przelotne poczucie napięcia wewnętrznego.*
- 1.
- 2. *Okresowo występuje Poczucie zdenerwowania i dyskomfortu związanego z chorobą .*
- 3.
- 4. *Stale uczucie napięcia wewnętrznego lub okresowe napady paniki, nad którymi pacjent z trudnością panuje.*
- 5.
- 6. *Ciągłe uczucie lęku lub przerażenia. Przytłaczająca panika.*

IV. SKRÓCENIE SNU

- 0. *Pacjent śpi jak zwykle.*
- 1.
- 2. *Niewielkie trudności w zasypianiu lub niewielkie skrócenie bądź splotnienie snu (sen przerywany).*
- 3.
- 4. *Skrócenie snu o co najmniej 2 godziny lub co najmniej 2- godzinna przerwa we śnie.*
- 5.
- 6. *Mniej niż 2 lub 3 godziny snu.*

V. ZMNIĘSIENIE APETYTU

- 0. *Apetyt normalny lub wzmożony.*
- 1.
- 2. *Apetyt nieznacznie zmniejszony.*
- 3.
- 4. *Brak apetytu. Jedzenie pozbawione smaku.*
- 5.
- 6. *Chory wymaga namawiania do jedzenia.*

VI. TRUDNOŚCI W KONCENTRACJI UWAGI

- 0. *Nie stwierdza się trudności w koncentracji uwagi.*
- 1.
- 2. *Przemijające trudności w skupieniu myśli.*
- 3.
- 4. *Trudności w koncentracji uwagi i skupieniu myśli, zmniejszające zdolność do czytania lub podtrzymywania rozmowy.*
- 5.
- 6. *Czytanie lub prowadzenie rozmowy wymaga wielkiego wysiłku.*

VII. ZNUŻENIE, MĘCZLIWOŚĆ

- 0. *Nie stwierdza się trudności w podejmowaniu działania. Spowolnienie nie występuje.*
- 1.
- 2. *Trudności w rozpoczynaniu czynności.*
- 3.
- 4. *Trudności w rozpoczynaniu prostych, codziennych czynności. Ich wykonywanie wymaga od pacjenta wysiłku.*
- 5.
- 6. *Stałe znużenie. Pacjent nie jest zdolny do wykonywania jakichkolwiek czynności bez pomocy*

VIII. NIEMOŻNOŚĆ PRZEŻYWANIA UCZUĆ

- 0. *Normalne zainteresowanie otoczeniem i innymi ludźmi.*
- 1.
- 2. *Obniżenie zdolności do czerpania radości ze zwykłych zainteresowań.*
- 3.
- 4. *Utrata zainteresowania otoczeniem. Utrata uczuć dla przyjaciół i znajomych.*
- 5.
- 6. *Poczucie braku emocji, niemożność odczuwania gniewu, żalu lub przyjemności i całkowity lub nawet bolesny brak uczuć wobec najbliższej rodziny oraz przyjaciół.*

IX. PESYMISTYCZNE MYŚLI

- 0. *Nie ma pesymistycznych myśli.*
- 1.
- 2. *Przemijające myśli o niepowodzeniach, samooskarżanie się lub deprecjonowanie własnej wartości.*
- 3.
- 4. *Stałe samooskarżanie się lub zdecydowane, ale wciąż mieszczące się w granicach racjonalnych, myśli o winie i grzechu. Pesymistyczna ocena przyszłości.*
- 5.
- 6. *Urojenia klęski materialnej, grzechu, którego nie można odkupić i winy. Samooskarżanie się absurdalne i niezmiennie w treści.*

X. MYŚLI SAMOBÓJCZE

- 0. *Pacjent cieszy się życiem lub przyjmuje je takim, jakie jest.*
- 1.
- 2. *Znużenie życiem. Przelotne myśli o samobójstwie.*
- 3.
- 4. *Prawdopodobnie lepiej byłoby nie żyć. Myśli samobójcze występują często, a samobójstwo jest rozważane jako możliwe rozwiązanie, ale bez dokładnych planów i zamiarów.*
- 5.
- 6. *Plany popełnienia samobójstwa, jeśli nadarzy się okazja. Aktywne przygotowania do popełnienia samobójstwa.*

Skala oceny Simpsona i Angusa (SAS)

<p>1. Chód Pacjent jest oceniany podczas wchodzenia do gabinetu. Chód, machanie ramionami i ogólna postawa ciała razem tworzą podstawę do oceny za ten element.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - normalny [] 0 - zmniejszone machanie ramionami podczas chodu [] 1 - znacząco zmniejszone machanie z wyraźną sztywnością ramion [] 2 - sztywny chód z ramionami trzymanymi sztywno przed brzuchem [] 3 - chód w postawie zgarbionej, drobnymi krokami stooped [] 4
<p>2. Opadanie ramion Pacjent i badający obaj unoszą ramiona na wysokość barków i pozwalają im opaść wzdłuż ciała. W normalnym wypadku słychać wyraźne klapnięcie, gdy ramiona uderzają w bok ciała. U osób z nasilonym zespołem parkinsonowskim ramiona opadają bardzo wolno.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - normalne, opadanie z głośnym klapnięciem i odbiciem [] 0 - opadanie lekko spowolnione z cichszym odgłosem i małym odbiciem [] 1 - opadanie spowolnione, brak odbicia [] 2 - znaczące spowolnienie, brak klapnięcia [] 3 - ramię opada wbrew oporowi; jakby przechodziło przez klej [] 4
<p>3. Drżenie barków Ramiona pacjenta są zginane pod kątem prostym w łokciu. Następnie badający chwytają jedną rękę pacjenta, a swoją drugą dłonią ścisną dookoła łokcia badanego. Ramię pacjenta pociągane jest do- i od badającego, a kość ramienna jest zrotowana do zewnątrz. Następnie bada się drugą kończynę górną. Stopień oporu oceniany jest od normalnego do nasilonej sztywności.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - normalne [] 0 - nieznaczna sztywność i opór [] 1 - umiarkowana sztywność i opór [] 2 - znacząca sztywność z trudnościami przy wykonywaniu ruchu biernego [] 3 - bardzo silna sztywność z praktycznie nieruchomym barkiem [] 4
<p>4. Sztywność łokcia Stawy łokciowe są kolejno zginane pod kątem prostym i biernie rozciągane i napinane. Obserwuje się i jednocześnie bada palpacyjnie mięsień dwugłowy ramienia pacjenta. Oceniany jest opór (obecność objawu „koła zębatego” odnotowywana jest oddzielnie).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - normalna [] 0 - nieznaczna sztywność i opór [] 1 - umiarkowana sztywność i opór [] 2 - znacząca sztywność z trudnościami przy wykonywaniu ruchu biernego [] 3 - bardzo silna sztywność z praktycznie nieruchomym łokciem [] 4
<p>5. Sztywność nadgarstka Nadgarstek jest trzymany w jednej ręce badającego a palce w drugiej. Porusza się nadgarstkiem w stawie zginając go, prostując, przywodząc i odwodząc. Oceniany jest opór.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - normalna [] 0 - nieznaczna sztywność i opór [] 1 - umiarkowana sztywność i opór [] 2 - znacząca sztywność z trudnościami przy wykonywaniu ruchu biernego [] 3 - bardzo silna sztywność z praktycznie nieruchomym nadgarstkiem [] 4

<p>6. Zwisanie kończyn dolnych Badany siedzi na stole z nogami zwisającymi i swobodnie machającymi się. Badający chwytą kostkę i unosi aż kolano jest częściowo wyprostowane, po czym puszcza. Opór w spadaniu kończyny i brak machania są oceniane w tym elemencie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nogi machają się luźno [] 0 - nieznaczne zmniejszenie machania [] 1 - umiarkowany opór przy machaniu [] 2 - znaczący opór i stłumienie machania [] 3 - całkowity brak machania [] 4
<p>7. Rotacja głowy Badany siedzi lub stoi. Badający informuje go, że zamierza poruszać jego głową w boki, że nie będzie to boleć, i że badany powinien spróbować się rozluźnić. (Wcześniej powinno się zadać pytania o ból w okolicy szyi i karku lub trudności w ruszaniu głową, aby uniknąć zadania jakiegokolwiek bólu). Badający obejmuje głowę pacjenta między dwoma dłońmi z palcami umieszczonymi na karku pacjenta. Delikatnie rotuje się głowę w ruchach obrotowych 3 razy i ocenia opór mięśniowy wobec tych ruchów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - mięśnie luźne, bez oporu [] 0 - niewielki opór wobec ruchu, czas rotowania może być normalny [] 1 - opór jest wyraźny a czas rotacji skrócony [] 2 - opór jest znaczący a rotacja jest spowolniona [] 3 - głowa sprawia wrażenie sztywnej, a rotację trudno jest wykonać [] 4
<p>8. Klepnięcie gładzizny Prosi się badanego o otwarcie oczu szeroko i nie mruganie. Okolice gładzizny są delikatnie klepnięte. Ruch jest przeprowadzany w stałym, szybkim tempie. Zapisuje się ilość mrugnięć, które po nim następują.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 0-5 mrugnięć [] 0 - 6-10 mrugnięć [] 1 - 11-15 mrugnięć [] 2 - 16-20 mrugnięć [] 3 - 21 i więcej mrugnięć [] 4
<p>9. Drżenie Badany jest obserwowany jak wchodzi do gabinetu a następnie ponownie oceniany w tym elemencie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - normalne [] 0 - łagodne drżenie palca, wyraźnie widoczne i wyczuwalne [] 1 - drżenie dłoni lub ramienia występujące ze skurczami [] 2 - stałe drżenie jednej lub więcej kończyn [] 3 - drżenie całego ciała [] 4
<p>10. Ślinienie Badany jest obserwowany podczas mówienia, a następnie prosi się go o otwarcie jamy ustnej i podniesienie języka.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - normalne [] 0 - nadmierne ślinienie z tworzeniem się jeziorka śliny po otwarciu jamy ustnej i podniesieniu języka [] 1 - nadmierne ślinienie utrudniające okresowo mowę [] 2 - mówienie jest trudne z powodu nadmiernego ślinienia [] 3 - wypływanie śliny na zewnątrz jamy ustnej [] 4

BARS – Skala Oceny Akatyzi Barnesesa

Instrukcje oceniania:

Pacjent powinien być obserwowany w pozycji siedzącej, a następnie stojąc w trakcie rozmowy na neutralne tematy (minimum 2 minuty w każdej pozycji). Objawy zauważone w innych sytuacjach, np. w trakcie wykonywania zwykłych czynności, również mogą być oceniane. Następnie subiektywne zjawiska powinny być uściślone przez bezpośrednie pytania.

OBIEKTYWNE

- 0 Normalne, okazjonalne, niespokojne ruchy kończyn
- 1 Obecność charakterystycznych, wynikających z niepokoju ruchów: szuranie nogami, tupanie lub machanie jedną nogą w trakcie siedzenia i/lub kołysanie się ze stopy na stopę lub „chodzenie w miejscu” podczas stania. W/w ruchy obecne przez mniej niż połowę czasu obserwacji
- 2 Zjawiska obserwowane jak w (1) powyżej obecne przez co najmniej połowę okresu obserwacji
- 3 Pacjent stale wykonuje charakterystyczne, wynikające z niepokoju ruchy i/lub nie jest w stanie pozostać w pozycji siedzącej lub stojąc bez chodzenia lub stąpania w trakcie okresu obserwacji

SUBIEKTYWNE

Świadomość niepokoju

- 0 Nieobecność wewn. niepokoju
- 1 Niespecyficzne wrażenie wewnętrznego niepokoju
- 2 Pacjent jest świadomy niezdolności do utrzymywania nóg w bezruchu lub odczuwa potrzebę poruszania nogami i/lub zgłasza wewnętrzny niepokój, który nasila się konkretnie, gdy wymaga się od obserwowanego stania lub siedzenia w miejscu.
- 3 Świadomość nasilonego przymusu poruszania się przez większość czasu i/lub zgłoszenie silnej potrzeby chodzenia lub przestępywania przez większość czasu.

Zgłaszane zmartwienie związane z niepokojem

- 0 Bez zmartwienia
- 1 Łagodne
- 2 Umiarkowane
- 3 Znaczne

Globalna kliniczna ocena akatyzi

- 0 Nieobecna. Brak objawów lub świadomości niepokoju. Obserwacja charakterystycznych ruchów akatyzi bez zgłaszania subiektywnego wewnętrznego niepokoju lub stałej potrzeby ruszania nogami powinien być zakwalifikowany jako pseudoakatyza.
- 1 Wątpliwa. Niespecyficzne wewnętrzne napięcie i niespokojne ruchy
- 2 Łagodna akatyza Świadomość niepokoju w nogach i/lub wewnętrzny niepokój nasilający się przy konieczności stania w miejscu. Niespokojne ruchy obecne, ale ruchy charakterystyczne dla akatyzi niekoniecznie muszą być obserwowane. Stan nie powoduje zmartwienia lub powoduje małe zmartwienie.
- 3 Umiark. akatyza Świadomość niepokoju jak w łagodnej akatyzi powiązana z charakterystycznymi, wynikającymi z niepokoju ruchami takimi jak kołysanie się ze stopy na stopę podczas stania. Obserwowany odczuwa ten stan jako martwiący.
- 4 Znacząca akatyza Subiektywne doświadczenie niepokoju wraz z silną potrzebą chodzenia lub przestępywania z nogi na nogę. Jednakże pacjent jest w stanie pozostać w pozycji siedzącej przez co najmniej 5 minut. Stan jest ewidentnie martwiący.
- 5 Ciężka akatyza. Zgłasza silny przymus ruchu przez większość czasu. Niezdolny do usiedzenia lub leżenia przez więcej niż kilka minut. Stały niepokój, który jest powiązany z silnym zmartwieniem i bezsennością.

Załącznik 11. AIMS (Guy, 1976)

SKALA NIEPRAWIDŁOWYCH MIMOWOLNYCH RUCHÓW (AIMS)

Oceniane są zaburzenia o największym nasileniu. Ruchy występujące po aktywacji/prowokacji oceniane są o jeden mniej niż te obserwowane spontanicznie.

A) Ruchy twarzy i jamy ustnej	Żadne 0	Minimalne 1	Łagodne 2	Umiarkowane 3	Znaczne 4
1. Mięśnie mimiczne twarzy (np. ruchy czoła, brwi, okolicy oczodołowej, policzków, wliczając w to marszczenie czoła, mruganie, uśmiechanie się, robienie min)	0	0	0	0	0
2. Usta i okolice jamy ustnej (np. wykrzywanie, cmokanie)	0	0	0	0	0
3. Szczęka (np. gryzienie, ściskanie, żucie, otwieranie buzi, ruchy boczne)	0	0	0	0	0
4. Język (oceniane jest tylko zwiększenie nasilenia ruchów wewnątrz i na zewnątrz jamy ustnej, nie niezdolność do powstrzymania ruchu)	0	0	0	0	0
B) Ruchy kończyn					
5. Kończyna górna (ramię, nadgarstek, dłoń, palce) włączając ruchy płasawicze (nagłe, obiektywnie bezcelowe, nieregularne złożone, wijące). Nie wliczane są drżenia (powtarzalne, regularne, rytmiczne)	0	0	0	0	0
6. Kończyna dolna (uda, kolana, staw skokowy, palce u stóp) (np. ruchy boczne kolan, stukanie stopą, podrzucanie pięty, machanie i wykręcanie stóp)	0	0	0	0	0
C) Ruchy tułowia					
7. Szyja, barki, biodra (np. kołysanie, wykręcanie, wiercenie, skręty miednicy)	0	0	0	0	0
D) Ocena globalna					
	Żadne 0	Minimalne 1	Łagodne 2	Umiarkowane 3	Znaczne 4
8. Nasilenie nieprawidłowych ruchów	0	0	0	0	0
9. Utrudnienie funkcjonowania z powodu nieprawidłowych ruchów	0	0	0	0	0
10. Świadomość nieprawidłowych ruchów (tylko według relacji badanego)	Brak świadomości 0	Świadomy bez niepokoju 0	Świadomość łagodny niepokój 0	Świadomość umiarkowany niepokój 0	Świadomość znaczny niepokój 0
E Stan uzębienia					
			Nie 0	Tak 1	
11. Obecne problemy z uzębieniem lub protezą			0	0	
12. Czy pacjent na ogół nosi protezy			0	0	

Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36

1. Generalnie możesz powiedzieć, że stan twojego zdrowia jest:

Doskonały Bardzo dobry Dobry Niezbyt dobry Zły

2. Jak oceniasz stan swojego zdrowia w porównaniu z analogicznym okresem ubiegłego roku?

- Dużo lepiej niż rok temu
 Trochę lepiej teraz niż rok temu
 Bardzo podobnie jak rok temu
 Trochę gorzej niż rok temu
 Dużo gorzej niż rok temu

Poniżej wymieniono w punktach czynności wykonywane zazwyczaj w ciągu dnia. Czy aktualnie Twoje zdrowie ogranicza Twoje możliwości ich wykonania? Jeżeli tak, to jak bardzo?

	Bardzo ogranicza	Trochę ogranicza	Nie ogranicza
3. czynności wymagające energii, takie jak: bieganie, podnoszenie ciężarów, uczestniczenie w sportach wymagających dużego zaangażowania	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. czynności o umiarkowanej trudności, takie jak: przesuwanie stołu, odkurzanie, gra w kręgle lub golfa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. podnoszenie lub dźwiganie zakupów	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. pokonywanie kilku pięter schodów	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. pokonywanie jednego piętra schodów	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. schylanie się lub przyklęknięcie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. spacer dłuższy niż 1 km	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. spacer ok. 500 m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. spacer ok. 100 m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. kąpiel lub ubieranie się	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Czy w ostatnim miesiącu miałeś(-aś) problemy z pracą lub codzienną aktywnością, które wynikały ze stanu zdrowia fizycznego i powodowały:

	TAK	NIE
13. konieczność skrócenia czasu pracy lub innych czynności	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. osiągnięcie mniej niżby się chciało	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. ograniczenie w rodzaju pracy lub innych czynności	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. wystąpienie utrudnień w wykonywanej pracy lub innych czynności	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Czy w ciągu ostatniego miesiąca miałeś(-aś) problemy związane z wykonywaną pracą lub codziennymi czynnościami wynikające z problemów emocjonalnych (np. depresji, lęku)?

	TAK	NIE
17. skrócenie czasu wykonywanej pracy lub innej aktywności	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. osiągnięcia (rezultaty) mniejsze, niż oczekiwałbyś(-abyś)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. niemożność wykonywania pracy lub innej czynności tak staranie jak zwykle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. Czy w ciągu ostatniego miesiąca twoje problemy zdrowotne lub emocjonalne miały wpływ na Twoje kontakty z rodziną, przyjaciółmi, sąsiadami lub innymi grupami?

Nie, wcale Nieznacznie Średnio W znacznej mierze Bardzo

21. Jak bardzo odczuwałeś(-aś) ból fizyczny w ciągu ostatniego miesiąca?

Żadnego Bardzo łagodny Łagodny Średni Silny Bardzo silny

22. Jak bardzo w ciągu ostatniego miesiąca ból zakłócał normalną pracę (zawodową i domową)?

Wcale Nieznacznie Średnio W znacznej mierze Bardzo

Poniższe pytania dotyczą Twojego samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca. Na każde pytanie proszę udzielić jednej odpowiedzi najbardziej zbliżonej do stanu faktycznego. Ile razy wystąpił dany objaw w ciągu ostatniego miesiąca?

	Cały czas	Większość czasu	Dość dużo czasu	Czasami	Rzadko	Nigdy
23. byłeś(-aś) pełen(-na) życia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. byłeś(-aś) bardzo nerwowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. czułeś(-aś) się taki zdołowany(-a), że nic nie było w stanie cię pocieszyć	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. byłeś(-aś) wyciszony(-a) i spokojny(-a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. byłeś(-aś) pełen(-na) energii	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. byłeś(-aś) zniechęcony(-a) i przygnębiony(-a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. czułeś(-aś) się wyczerpany(-a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. byłeś(-aś) szczęśliwy(-a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. byłeś(-aś) zmęczony(-a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

32. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca Twoje zdrowie fizyczne lub stan emocjonalny wpływały na kontakty towarzyskie (spotkania z rodziną i przyjaciółmi)?

Cały czas Większość czasu Czasami Rzadko Nigdy

Jak bardzo prawdziwe lub fałszywe są dla Ciebie poniższe stwierdzenia?

	Zdecydowanie prawdziwe	Przeważnie prawdziwe	Nie wiem	Przeważnie fałszywe	Zdecydowanie fałszywe
33. wydaję się ulegać chorobom łatwiej niż inni ludzie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. jestem tak samo zdrowa/y jak inne znane mi osoby	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. oczekuję pogorszenia mojego stanu zdrowia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. moje zdrowie jest doskonałe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schemat punktowania (Ware *i in.*, 2001)

1. Przeliczanie punktacji

Numer pytania	Zmiana udzialeonej przez pacjenta odpowiedzi nr	Na wartość punktową
1, 2, 20, 22, 34, 36	1 →	100
	2 →	75
	3 →	50
	4 →	25
	5 →	0
3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	1 →	0
	2 →	50
	3 →	100
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1 →	0
	2 →	100
21, 23, 26, 27, 30	1 →	100
	2 →	80
	3 →	60
	4 →	40
	5 →	20
	6 →	0
24, 25, 28, 29, 31	1 →	0
	2 →	20
	3 →	40
	4 →	60
	5 →	80
	6 →	100
32, 33, 35	1 →	0
	2 →	25
	3 →	50
	4 →	75
	5 →	100

2. Wyliczanie średniej do skal

Skala	Ilość elementów	Po przeliczeniu punktacji wyliczana jest średnia z następujących elementów
PF	10	3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
RP	4	13 14 15 16
RE	3	17 18 19
EF	4	23 27 29 31
EWB	5	24 25 26 28 30
SF	2	20 32
BP	2	21 22
GHP	5	1 33 34 35 36

Załącznik 14. Podział leków przyjmowanych przez pacjentów w badaniu ze względu na ich metabolizm (Tabele 14-15) (Alldredge, 1999; Bozikas *i in.*, 2004; Kroon, 2007; Urichuk *i in.*, 2008)

Leki metabolizowane głównie przez CYP1A2

Klozapina

Olanzapina

Leki metabolizowane częściowo przez CYP1A2

Haloperidol

Lewomepromazyna

Perazyna

Leki metabolizowane innymi szlakami niż CYP1A2

Amisulpryd

Arypiprazol

Chlorprotiksen

Flupentiksol

Kwetiapina

Risperidon

Zuklopentiksol

10. PIŚMIENICTWO

Addington, D. *i in.* (2002) „Clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists.”, *Acta psychiatrica Scandinavica*, 105(3), ss. 189–195.

Addington, D., Addington, J. i Schissel, B. (1990) „A depression rating scale for schizophrenics”, *Schizophrenia Research*, 3(4), ss. 247–251.

Adler, L. E. *i in.* (1993) „Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients”, *American Journal of Psychiatry*, 150(12), ss. 1856–1861.

Aguilar, M. C. *i in.* (2005) „Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: naturalistic study of complex interactions”, *Br J Psychiatry*, 186, ss. 215–221.

Albus, M. *i in.* (2006) „Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. Results of a prospective 5-year follow-up study”, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(7), ss. 442–451.

Allredge, B. K. (1999) „Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations.”, *Neurology*, 53(5 Suppl 2), ss. S68-75.

Allison, D. B. *i in.* (1999) „Antipsychotic-induced weight gain: A comprehensive research synthesis”, *American Journal of Psychiatry*, 156(11), ss. 1686–1696.

American Psychiatric Association (1997) „Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association.”, *The American journal of psychiatry*, 154(4 Suppl), ss. 1–63.

American Psychiatric Association (2000) *DSM-IV-TR, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR.*

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5).* American Psychiatric Publishing.

Andreasen, N. C. *i in.* (1995) „Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms.”, *Archives of general psychiatry*, 52(5), ss. 341–51.

Andreasen, N. C. (1999) „A unitary model of schizophrenia: Bleuler’s «fragmented phrene» as schizencephaly.”, *Archives of general psychiatry*, 56(9), ss. 781–787.

Andreasen, N. C. *i in.* (2005) „Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus”, *American Journal of Psychiatry*, ss. 441–449.

- Andreasen, N. C. *i in.* (2010) „Antipsychotic Dose Equivalents and Dose-Years: A Standardized Method for Comparing Exposure to Different Drugs”, *Biological Psychiatry*, 67(3), ss. 255–262.
- Andreasen, N. C. i Olsen, S. (1982) „Negative v positive schizophrenia. Definition and validation.”, *Archives of general psychiatry*, 39(7), ss. 789–794.
- Andreasen, N. C., Paradiso, S. i O’Leary, D. S. (1998) „«Cognitive dysmetria» as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?”, *Schizophrenia bulletin*, 24(2), ss. 203–218.
- Anfang, M. K. i Pope, H. G. (1997) „Treatment of neuroleptic-induced akathisia with nicotine patches”, *Psychopharmacology*, 134(2), ss. 153–156.
- Arnsten, A. F. T. i Goldman-Rakic, P. S. (1985) „Alpha 2-Adrenergic Mechanisms in Prefrontal Cortex Associated with Cognitive Decline in Aged Nonhuman Primates”, *Science*, 230(4731), ss. 1273–1276.
- Atkins, M. *i in.* (1997) „Chlorpromazine equivalents: a consensus of opinion for both clinical and research applications”, *Psychiatric Bulletin*, 21(4), ss. 224–226.
- Babatope, T. *i in.* (2016) „A Study of the Impact of Cannabis on Doses of Discharge Antipsychotic Medication in Individuals with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder”, *Psychiatric Quarterly*, 87(4), ss. 729–737.
- Bacher, I. *i in.* (2010) „Nicotinic receptor mechanisms in neuropsychiatric disorders: Therapeutic implications”, *Primary Psychiatry*, 17(1), ss. 35–41.
- Bak, M. *i in.* (2014) „Almost all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis”, *PLoS ONE*, 9(4).
- Baker, A. *i in.* (2006) „A Randomized Controlled Trial of a Smoking Cessation Intervention Among People With a Psychotic Disorder”, *American Journal of Psychiatry*, 163(11), ss. 1934–1942.
- Baker, A., Lubman, D. I. i Hides, L. (2010) „Smoking and Schizophrenia: Treatment Approaches within Primary Care”, *Primary Psychiatry*, 17(1), ss. 49–54.
- Balfour, D. (2004) „The neurobiology of tobacco dependence: A preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus”, *Nicotine & Tobacco Research*, 6(6), ss.

899–912.

Barnes, M. *i in.* (2006) „Smoking and schizophrenia: Is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use?“, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(6–7), ss. 575–580.

Barnes, T. i Kerwin, R. (2003) „Mortality and sudden death in schizophrenia.“, w Camm, J. (red.) *Cardiovascular Risk Associated with Schizophrenia and its Treatment*. London: Galliard Healthcare Communications, ss. 7–23.

Barnes, T. R. E. (1989) „A rating scale for drug-induced akathisia“, *British Journal of Psychiatry*, 154(MAY), ss. 672–676.

Barnes, T. R. E. (2003) „The Barnes Akathisia Rating Scale–Revisited“, *Journal of Psychopharmacology*, 17(4), ss. 365–370.

Barr, A. M. *i in.* (2010) „A Comparison of Antipsychotic Drug-Defined Daily Doses Versus Chlorpromazine Equivalent Doses in Patients With or Without Extrapyrimal Motor Symptoms“, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(6), ss. 741–743.

Barr, R. S. *i in.* (2008) „The Effects of Transdermal Nicotine on Cognition in Nonsmokers with Schizophrenia and Nonpsychiatric Controls“, *Neuropsychopharmacology*, 33(3), ss. 480–490.

Bartels, S. J. i Drake, R. (1988) „Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive differential diagnosis.“, *Comprehensive psychiatry*, 29(5), ss. 467–483.

de Beaurepaire, R. *i in.* (2012) „Is smoking linked to positive symptoms in acutely ill psychiatric patients?“, *Nordic Journal of Psychiatry*, 66(4), ss. 225–231.

Bedirhan Üstün, T. *i in.* (1999) „Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries“, *Lancet*, 354(9173), ss. 111–115.

Benowitz, N. L. (2004) „Oral contraceptives induce CYP2A6 activity and accelerate nicotine metabolism“, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 75(2), s. P36.

Benowitz, N. L. *i in.* (2006) „Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism“, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 79(5), ss. 480–488.

Benowitz, N. L. (2008) „Clinical pharmacology of nicotine: Implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction.“, *Clinical pharmacology and Therapeutics*, 83(4),

ss. 531–541.

Benowitz, N. L. (2010) „Nicotine Addiction”, *The New England Journal of Medicine*, 362(24), ss. 2295–2303.

Benowitz, N. L., Hukkanen, J. i Jacob, P. (2009) „Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers”, *Handbook of Experimental Pharmacology*, ss. 29–60.

Bergiannaki JD, K. P. (2016) „Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of psychotropic medications: Differences between sexes”, *Psychiatriki*, 27(2), ss. 118–26.

Berlin, I. i in. (2011) „Duration of smoking abstinence and suicide-related outcomes”, *Nicotine and Tobacco Research*, 13(10), ss. 887–893.

Bhavnani, S. M. i Levin, G. M. (1996) „Antipsychotic agents: A survey of the prevalence, severity and burden of side effects”, *International clinical psychopharmacology*, 11(1), ss. 1–12.

Bhidayasiri, R. i in. (2013) „Evidence-based guideline: Treatment of tardive syndromes: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology”, *Neurology*, 81(5), ss. 463–469.

Bidzan, L. (2009) „Zależność pomiędzy paleniem tytoniu a współistnieniem zaburzeń psychicznych”, *Przegląd lekarski*, 66(9), ss. 525–528.

Bilder, R. M. i in. (1985) „Symptomatic and Neuropsychological Components of Defect States”, *Schizophrenia Bulletin*, 11(3), ss. 409–419.

Binder, R. L. i in. (1987) „Smoking and tardive dyskinesia.”, *Biological psychiatry*, 22(10), ss. 1280–1282.

Birchwood, M., Iqbal, Z. i Upthegrove, R. (2005) „Psychological pathways to depression in schizophrenia: Studies in acute psychosis, post psychotic depression and auditory hallucinations”, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(3), ss. 202–212.

Boden, J. M., Fergusson, D. M. i Horwood, L. J. (2010) „Cigarette smoking and depression: Tests of causal linkages using a longitudinal birth cohort”, *British Journal of Psychiatry*, 196(6), ss. 440–446.

Bogucki, A. (2009) *Psychogenne i polekowe zaburzenia ruchowe*. 1. wyd. Zredagowane przez

A. Bogucki. Gdansk.

Boksa, P. (2012) „Abnormal synaptic pruning in schizophrenia: Urban myth or reality?“, *The Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 37(2), ss. 75–77.

Bondolfi, G. *i in.* (2005) „Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients.“, *Therapeutic drug monitoring*, 27(4), ss. 539–543.

Borkowska, A. i Drózdź, W. (2012) „Znaczenie dysfunkcji poznawczych w schizofrenii.“, w Borkowska, A. (red.) *Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii. Aspekty neuropsychiatryczne i neuropsychologiczne*. Kraków: Komitet Redakcyjno-Wydawniczy PTP, ss. 5–12.

Bozikas, V. P. *i in.* (2004) „Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia“, *European Neuropsychopharmacology*, 14(1), ss. 39–44.

Brody, A. L. *i in.* (2004) „Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities.“, *Biological psychiatry*, 55(1), ss. 77–84.

Broome, M. R. *i in.* (2005) „What causes the onset of psychosis?“, w *Schizophrenia Research*, ss. 23–34.

Brown, S., Inskip, H. i Barraclough, B. (2000) „Causes of the excess mortality of schizophrenia“, *British Journal of Psychiatry*, 177(SEPT), ss. 212–217.

Buccafusco, J. J. i Terry, A. V. (2003) „The potential role of cotinine in the cognitive and neuroprotective actions of nicotine“, *Life Sciences*, ss. 2931–2942.

Buckley, P. F. (1998) „Substance abuse in schizophrenia: a review.“, *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 3, ss. 26–30.

Buckley, P. F. *i in.* (2009) „Psychiatric comorbidities and schizophrenia“, *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), ss. 383–402.

Buckley, T. C. *i in.* (2001) „A psychometric evaluation of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence in PTSD smokers“, *Addictive Behaviors*, 26(5), ss. 1029–1033.

Burgyone, K. *i in.* (2004) „The Use of Antiparkinsonian Agents in the Management of Drug-Induced Extrapiramidal Symptoms“, *Current Pharmaceutical Design*, 10(18), ss. 2239–2248.

Burki, T. K. (2016) „Smoking and mental health“, *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(6), s.

437.

Burling, A. S. i Burling, T. a (2003) „A comparison of self-report measures of nicotine dependence among male drug/alcohol-dependent cigarette smokers.”, *Nicotine & tobacco research*, 5(5), ss. 625–633.

Caponnetto, P. i in. (2013) „Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: A prospective 12-month pilot study”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(2), ss. 446–461.

Carli, M., Calcagno, E., Mainolfi, P., i in. (2011) „Effects of aripiprazole, olanzapine, and haloperidol in a model of cognitive deficit of schizophrenia in rats: Relationship with glutamate release in the medial prefrontal cortex”, *Psychopharmacology*, 214(3), ss. 639–652.

Carli, M., Calcagno, E., Mainini, E., i in. (2011) „Sertindole restores attentional performance and suppresses glutamate release induced by the NMDA receptor antagonist CPP”, *Psychopharmacology*, 214(3), ss. 625–637.

Carlsson, A. i Lindqvist, M. (1963) „Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain.”, *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, (20), ss. 140–144.

Carosella, A. M., Ossip-Klein, D. J. i Owens, C. A. (1999) „Smoking attitudes, beliefs, and readiness to change among acute and long term care inpatients with psychiatric diagnoses”, *Addictive Behaviors*, 24(3), ss. 331–344.

Carrillo, J. A. i in. (2003) „Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine.”, *Journal of clinical psychopharmacology*, 23(2), ss. 119–127.

Casey, D. E. (1994) „Motor and mental aspects of acute extrapyramidal syndromes”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(Suppl. 380), ss. 14–20.

Casey, D. E. i Keepers, G. (1988) „Neuroleptic side effects: acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia.”, w Casey, D. i Christensen, A. (red.) *Psychopharmacology: current trends*. Berlin: Springer, ss. 74–93.

Cataldo, J. K., Prochaska, J. J. i Glantz, S. A. (2010) „Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer’s disease: An analysis controlling for tobacco industry affiliation”, *Journal of Alzheimer’s Disease*, 19(2), ss. 465–480.

- Cem Atbaşoğlu, E., Schultz, S. K. i Andreasen, N. C. (2001) „The Relationship of Akathisia With Suicidality and Depersonalization Among Patients With Schizophrenia”, *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(3), ss. 336–341.
- Chambers, R. A., Krystal, J. H. i Self, D. W. (2001) „A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia”, *Biological Psychiatry*, ss. 71–83.
- Chan, H. i in. (2010) „A randomised controlled study of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced acute dystonia or parkinsonism”, *Journal of Psychopharmacology*, 24(1), ss. 91–98.
- Chong, S. A. i in. (2003) „Smoking and tardive dyskinesia: Lack of involvement of the CYP1A2 gene”, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28(3), ss. 185–189.
- Chue, P. i in. (2005) „Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets”, *European Neuropsychopharmacology*, 15(1), ss. 111–117.
- Ciompi, L. (1985) „Aging and Schizophrenic Psychosis”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71(319 S), ss. 93–105.
- Clemens, P. i in. (1995) „The short-term effect of nicotine chewing gum in patients with Parkinson’s disease”, *Psychopharmacology*, 117(2), ss. 253–256.
- Cloud, L. J., Zutshi, D. i Factor, S. A. (2014) „Tardive Dyskinesia: Therapeutic Options for an Increasingly Common Disorder”, *Neurotherapeutics*, ss. 166–176.
- Cohen, D. i in. (2006) „Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders”, *Diabetes Care*, 29(4), ss. 786–791.
- Cohn, T. A. i in. (2006) „Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report”, *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 51(6), ss. 382–386.
- Combs, D. R. i Advokat, C. (2000) „Antipsychotic medication and smoking prevalence in acutely hospitalized patients with chronic schizophrenia.”, *Schizophrenia research*, 46(2–3), ss. 129–137.
- Conroy, S. K., Rodd, Z. i Chambers, R. A. (2007) „Ethanol sensitization in a neurodevelopmental lesion model of Schizophrenia in rats”, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(2), ss. 386–394.

- Crow, T. J. (1980a) „Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?”, *British Medical Journal*, 280(6207), ss. 66–68.
- Crow, T. J. (1980b) „Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine.”, *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 137, ss. 383–386.
- D’Andrea, M. R. i Nagele, R. G. (2006) „Targeting the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor to reduce amyloid accumulation in Alzheimer’s disease pyramidal neurons.”, *Current pharmaceutical design*, 12(6), ss. 677–684.
- Dalack, G. W., Healy, D. J. i Meador-Woodruff, J. H. (1998) „Nicotine dependence in schizophrenia: Clinical phenomena and laboratory findings”, *American Journal of Psychiatry*, 155(11), ss. 1490–1501.
- Dalack, G. W. i Meador-Woodruff, J. H. (1996) „Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: case reports and a review of the literature.”, *Schizophrenia research*, 22(2), ss. 133–141.
- Dani, J. A. i Harris, R. A. (2005) „Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness”, *Nature Neuroscience*, 8(11), ss. 1465–1470.
- Daumit, G. L. i in. (2008) „Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study”, *Schizophrenia Research*, 105(1–3), ss. 175–187.
- Davis, J. M. (1974) „Dose equivalence of the antipsychotic drugs.”, *Journal of psychiatric research*, 11, ss. 65–69.
- Davis, K. L. i in. (1991) „Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization”, *American Journal of Psychiatry*, 148(11), ss. 1474–1486.
- Dean, C. E. i Thuras, P. D. (2009) „Mortality and tardive dyskinesia: Long-term study using the US national death index”, *British Journal of Psychiatry*, 194(4), ss. 360–364.
- Decina, P. i in. (1990) „Cigarette smoking and neuroleptic-induced parkinsonism”, *Biological Psychiatry*, 28(6), ss. 502–508.
- Delgado-Rodriguez, M. (2004) „Bias”, *Journal of Epidemiology & Community Health*, 58(8), ss. 635–641.
- Dépatie, L. i in. (2002) „Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: A double-

blind, placebo-controlled, cross-over study”, *Neuropsychopharmacology*, 27(6), ss. 1056–1070.

Derenne, J. L. i Baldessarini, R. J. (2005) „Clozapine toxicity associated with smoking cessation: case report.”, *American journal of therapeutics*, 12(5), ss. 469–471.

Desai, H. D., Seabolt, J. i Jann, M. W. (2001) „Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective.”, *CNS drugs*, 15(6), ss. 469–494.

Desmarais, J. E., Beauclair, L. i Margolese, H. C. (2012) „Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment?”, *Journal of Psychopharmacology*, 26(9), ss. 1167–1174.

Detke, H. C. i in. (2011) „Dose correspondence between olanzapine long-acting injection and oral olanzapine”, *International Clinical Psychopharmacology*, 26(1), ss. 35–42.

Deveney, C. M. i Deldin, P. J. (2006) „A preliminary investigation of cognitive flexibility for emotional information in major depressive disorder and non-psychiatric controls.”, *Emotion*, 6(3), ss. 429–437.

Dewan, M. J. i Koss, M. (1995) „The clinical impact of reported variance in potency of antipsychotic agents”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 91(4), ss. 229–232.

Diaz, F. J. i in. (2008) „The association between schizophrenia and smoking: Unexplained by either the illness or the prodromal period”, *Schizophrenia Research*, 104(1–3), ss. 214–219.

Dickerson, T. J. i Janda, K. D. (2003) „Glycation of the amyloid beta-protein by a nicotine metabolite: a fortuitous chemical dynamic between smoking and Alzheimer’s disease.”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14), ss. 8182–8187.

Diehl, A. i in. (2009) „Does the degree of smoking effect the severity of tardive dyskinesia? A longitudinal clinical trial”, *European Psychiatry*, 24(1), ss. 33–40.

Dixon, L. i in. (2007) „Correlates of Severity of Smoking Among Persons with Severe Mental Illness”, *American Journal on Addictions*, 16(2), ss. 101–110.

Doll, R. i in. (2004) „Mortality in relation to smoking: 50 years’ observations on male British doctors.”, *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7455), s. 1519.

Drake, R. i in. (1985) „Suicide among schizophrenics: A review”, *Comprehensive Psychiatry*,

ss. 90–100.

Drake, R. *i in.* (2006) „Ten-year recovery outcomes for clients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders”, *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), ss. 464–473.

Due, D. L. *i in.* (2002) „Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: Evidence from functional magnetic resonance imaging”, *American Journal of Psychiatry*, 159(6), ss. 954–960.

Ebersbach, G. *i in.* (1999) „Worsening of motor performance in patients with Parkinson’s disease following transdermal nicotine administration”, *Movement Disorders*, 14(6), ss. 1011–1013.

Ekblom, K. A. (1960) „Restless legs syndrome.”, *Neurology*, 10, ss. 868–73.

Ellingrod, V. L., Schultz, S. K. i Arndt, S. (2002) „Abnormal movements and tardive dyskinesia in smokers and nonsmokers with schizophrenia genotyped for cytochrome P450 2D6.”, *Pharmacotherapy*, 22(11), ss. 1416–1419.

Emsley, R. *i in.* (2008) „Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: Post hoc comparison of two studies”, *Clinical Therapeutics*, 30(12), ss. 2378–2386.

Ereshefsky, L. *i in.* (1985) „Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients”, *Biological Psychiatry*, 20(3), ss. 329–332.

Erro, R., Bhatia, K. P. i Tinazzi, M. (2015) „Parkinsonism following neuroleptic exposure: A double-hit hypothesis?”, *Movement Disorders*, 30(6), ss. 780–785.

Esterberg, M. L. *i in.* (2007) „Nicotine consumption and schizotypy in first-degree relatives of individuals with schizophrenia and non-psychiatric controls”, *Schizophrenia Research*, 97(1–3), ss. 6–13.

Etter, J. F. (2005) „A comparison of the content-, construct- and predictive validity of the cigarette dependence scale and the Fagerstrom test for nicotine dependence”, *Drug Alcohol Depend*, 77(3), ss. 259–268.

Faber, M. S. i Fuhr, U. (2004) „Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 76(2), ss. 178–184.

Fagerstrom, K. O. (1978) „Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment.”, *Addictive behaviors*, 3(3–4), ss. 235–241.

Fagerstrom, K. O. *i in.* (1994) „Nicotine may relieve symptoms of Parkinson’s disease”, *Psychopharmacology*, 116(1), ss. 117–119.

Fagerstrom, K. O., Heatherton, T. F. i Kozlowski, L. T. (1990) „Nicotine addiction and its assessment.”, *Ear, nose, & throat journal*, 69(11), ss. 763–765.

Fehr, C. *i in.* (2008) „Association of low striatal dopamine D2 receptor availability with nicotine dependence similar to that seen with other drugs of abuse”, *American Journal of Psychiatry*, 165(4), ss. 507–514.

Fervaha, G. *i in.* (2016) „Lack of association between dopaminergic antagonism and negative symptoms in schizophrenia: a positron emission tomography dopamine D2/3 receptor occupancy study”, *Psychopharmacology*, 233(21–22), ss. 3803–3813.

Finch, C. K., Andrus, M. R. i Curry, W. a (2004) „Nicotine replacement therapy-associated syndrome of inappropriate antidiuretic hormone.”, *Southern medical journal*, 97(3), ss. 322–325.

Fitch, K., Iwasaki, K. i Villa, K. F. (2014) „Resource utilization and cost in a commercially insured population with schizophrenia”, *American Health and Drug Benefits*, 7(1), ss. 18–26.

Fleischhacker, W. W., Lemmens, P. i Van Baelen, B. (2001) „A qualitative assessment of the neurological safety of antipsychotic drugs; an analysis of a risperidone database”, *Pharmacopsychiatry*, 34(3), ss. 104–110.

Food and Drug Administration (2016) „Press Announcements - FDA approves first drug to treat hallucinations and delusions associated with Parkinson’s disease”.

Fowler, J. S. *i in.* (2003) „Monoamine oxidase and cigarette smoking.”, *Neurotoxicology*, 24(1), ss. 75–82.

Franowicz, J. S. i Arnsten, A. F. T. (2002) „Actions of alpha-2 noradrenergic agonists on spatial working memory and blood pressure in rhesus monkeys appear to be mediated by the same receptor subtype”, *Psychopharmacology*, 162(3), ss. 304–312.

Freedman, R. *i in.* (1997) „Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus.”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(2), ss. 587–592.

Freedman, R. *i in.* (2008) „Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia”.

American Journal of Psychiatry, 165(8), ss. 1040–1047.

Friedman, J. H. (2014) „Viewpoint: Challenges in our understanding of neuroleptic induced parkinsonism”, *Parkinsonism and Related Disorders*, ss. 1325–1328.

Friedman, J. H. i Abrantes, A. M. (2013) „The Glabellar reflex is a poor measure of Parkinson motor severity”, *International Journal of Neuroscience*, 123(6), ss. 417–419.

Fusar-Poli, P. *i in.* (2015) „Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo trials”, *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), ss. 892–899.

Gabriel, E. (1974) „The influence of psycho-organic impairment in old age on the course of so-called late schizophrenia”, *Psychiatria clinica*, 7(6), ss. 354–358.

Gardner, D. M. *i in.* (2010) „International consensus study of antipsychotic dosing”, *American Journal of Psychiatry*, 167(6), ss. 686–693.

Gee, K. W. *i in.* (2017) „First in human trial of a type I positive allosteric modulator of alpha7-nicotinic acetylcholine receptors: Pharmacokinetics, safety, and evidence for neurocognitive effect of AVL-3288.”, *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(4), ss. 434–441.

Gentry, C. L. i Lukas, R. J. (2002) „Regulation of nicotinic acetylcholine receptor numbers and function by chronic nicotine exposure.”, *Current drug targets. CNS and neurological disorders*, 1(4), ss. 359–385.

George, T. P. *i in.* (1995) „Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients”, *Journal of Clinical Psychiatry*, 56(8), ss. 344–346.

George, T. P. *i in.* (2002) „Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia”, *Neuropsychopharmacology*, 26(1), ss. 75–85.

George, T. P. *i in.* (2008) „A Placebo-Controlled Trial of Bupropion Combined with Nicotine Patch for Smoking Cessation in Schizophrenia”, *Biological Psychiatry*, 63(11), ss. 1092–1096.

Gex-Fabry, M., Balant-Gorgia, A. E. i Balant, L. P. (2003) „Therapeutic drug monitoring of olanzapine: The combined effect of age, gender, smoking, and comedication”, *Therapeutic Drug Monitoring*, 25(1), ss. 46–53.

Glassman, A. H. (1993) „Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness”, *American*

Journal of Psychiatry, ss. 546–553.

Glassman, A. H. *i in.* (2001) „Smoking cessation and the course of major depression: A follow-up study”, *Lancet*, 357(9272), ss. 1929–1932.

Glynn, S. M. i Sussman, S. (1990) „Why patients smoke”, *Hosp Community Psychiatry*, 41(9), ss. 1027–1028.

Goff, D. C., Henderson, D. C. i Amico, E. (1992) „Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects”, *American Journal of Psychiatry*, 149(9), ss. 1189–1194.

Gondek, T. *i in.* (2015) „The European studies on mortality in schizophrenia”, *Psychiatria Polska*, 49(6), ss. 1139–1148.

Gonzales, D. *i in.* (2006) „Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial.”, *JAMA*, 296(1), ss. 47–55.

Goswami, S. *i in.* (2004) „Substance-abusing schizophrenics: do they self-medicate?”, *American Journal on Addictions*, 13(2), ss. 139–150.

Graul, A. I. i Prous, J. R. (2005) „Executive summary: nicotine addiction”, *Drugs of Today*, 41(6), ss. 419–425.

Green, A. I. *i in.* (1999) „Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine?”, *Harvard Review of Psychiatry*, 6(6), ss. 287–296.

Green, A. I. (2006) „Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: Pharmacologic approaches”, *Journal of Clinical Psychiatry*, ss. 31–35.

Green, M. F. (1998) *Schizophrenia from a neurocognitive perspective: Probing the impenetrable darkness*. Needham Heights, CA: Allyn & Bacon.

Green, M. F. (2006) „Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder.”, *The Journal of clinical psychiatry*, 67(10), s. e12.

Gur, R. E. *i in.* (1996) „Schizophrenia throughout life: Sex differences in severity and profile of symptoms”, *Schizophrenia Research*, 21(1), ss. 1–12.

Gurpegui, M. *i in.* (2005) „Smoking initiation and schizophrenia: A replication study in a

Spanish sample”, *Schizophrenia Research*, 76(1), ss. 113–118.

Guy, W. (1976) „Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)”, w *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington, DC: U.S. Department of Health Education and Welfare, ss. 534–537.

De Haan, L. *i in.* (2006) „Occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia”, *Psychopharmacology*, 183(4), ss. 500–505.

Haase, H. J. (1961) „Extrapyramidal modification of fine movements: a «conditio sine qua non» of the fundamental therapeutic action of neuroleptic drugs.”, *Revue canadienne de biologie*, 20, ss. 425–49.

Hall, R. G. *i in.* (1995) „Level of functioning, severity of illness, and smoking status among chronic psychiatric patients”, *J Nerv Ment Dis*, 183(7), ss. 468–471.

Hansen, L. (2001) „A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour”, *Human Psychopharmacology*, ss. 495–505.

Hansen, L. *i in.* (2013) „Movement disorders in patients with schizophrenia and a history of substance abuse”, *Human psychopharmacology*, 28(2), ss. 192–197.

Haring, C. *i in.* (1989) „Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age”, *Psychopharmacology*, 99(1), ss. S38–S40.

Haring, C. *i in.* (1990) „Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels”, w *American Journal of Psychiatry*, ss. 1471–1475.

Harris, J. G. *i in.* (2004) „Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia.”, *Neuropsychopharmacology*, 29(7), ss. 1378–1385.

van Harten, P. N. *i in.* (1996) „The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia The Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study: I.”, *Schizophrenia research*, 19(2–3), ss. 195–203.

Hartwell, K. J., Tolliver, B. i Brady, K. T. (2009) „Biologic Commonalities between Mental Illness and Addiction”, *Primary Psychiatry*, 16(August), ss. 33–39.

Hashimoto, K. (2015) „Targeting of alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Treatment of Schizophrenia and the Use of Auditory Sensory Gating as a Translational

- Biomarker.”, *Current pharmaceutical design*, 21(26), ss. 3797–3806.
- Haslemo, T. *i in.* (2006) „The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine”, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62(12), ss. 1049–1053.
- Hawley, C. J., Gale, T. M. i Sivakumaran, T. (2002) „Defining remission by cut off score on the MADRS: Selecting the optimal value”, *Journal of Affective Disorders*, 72(2), ss. 177–184.
- Hawton, K. i van Heeringen, K. (2009) „Suicide”, *The Lancet*, ss. 1372–1381.
- Hays, J. T., Ebbert, J. O. i Sood, A. (2009) „Treating tobacco dependence in light of the 2008 US Department of Health and Human Services clinical practice guideline.”, *Mayo Clinic proceedings*, 84(8), ss. 730-5-6.
- Hays, R. D. i Shapiro, M. F. (1992) „An overview of generic health-related quality of life measures for HIV research”, *Quality of Life Research*, 1(2), ss. 91–97.
- Hays, R. D., Sherbourne, C. D. i Mazel, R. M. (1993) „The RAND 36-item Health Survey 1.0”, *Health Economics*, 2(3), ss. 217–227.
- Heatherton, T. F. *i in.* (1991) „The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire”, *British Journal of Addiction*, 86(9), ss. 1119–1127.
- Heinrichs, R. W. i Zakzanis, K. K. (1998) „Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence.”, *Neuropsychology*, 12(3), ss. 426–445.
- Helman, N. i Rubenstein, L. S. (1975) „The effects of age, sex, and smoking on erythrocytes and leukocytes”, *American Journal of Clinical Pathology*, 63(1), ss. 35–44.
- Hennekens, C. H. (2007) „Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia.”, *The Journal of clinical psychiatry*, 68 Suppl 4, ss. 4–7.
- Hertel, P., Fagerquist, M. V i Svensson, T. H. (1999) „Enhanced cortical dopamine output and antipsychotic-like effects of raclopride by alpha2 adrenoceptor blockade.”, *Science*, 286(5437), ss. 105–107.
- Hiles, B. W. (1956) „Hyperglycemia and glycosuria following chlorpromazine therapy”, *JAMA*, 162, s. 1651.
- Hill, A. L., Sun, B. i McDonnell, D. P. (2014) „Incidences of extrapyramidal symptoms in

- patients with schizophrenia after treatment with long-acting injection (depot) or oral formulations of olanzapine”, *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses*, 7(4), ss. 216–222.
- Hoffman, W. F. *i in.* (1991) „Three-year follow-up of older schizophrenics: Extrapyramidal syndromes, psychiatric symptoms, and ventricular brain ratio”, *Biological Psychiatry*, 30(9), ss. 913–926.
- Høiberg, M. P. i Nielsen, B. (2006) „Antipsychotic treatment and extrapyramidal symptoms amongst schizophrenic inpatients.”, *Nordic journal of psychiatry*, 60(3), ss. 207–212.
- Holma, I. A. K. *i in.* (2013) „Depression and smoking: A 5-year prospective study of patients with major depressive disorder”, *Depression and Anxiety*, 30(6), ss. 580–588.
- Holt, R. I. G., Bushe, C. i Citrome, L. (2005) „Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link?”, *Journal of Psychopharmacology*, 19(6 suppl), ss. 56–65.
- Hong, D.-P., Fink, A. L. i Uversky, V. N. (2009) „Smoking and Parkinson’s disease: does nicotine affect alpha-synuclein fibrillation?”, *Biochimica et biophysica acta*, 1794(2), ss. 282–290.
- Horacek, J. *i in.* (2006) „Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia”, *CNS Drugs*, ss. 389–409.
- Hori, H. *i in.* (2006) „Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia”, *Schizophrenia Research*, 86(1–3), ss. 138–146.
- Howes, O. D. i Murray, R. M. (2014) „Schizophrenia: An integrated sociodevelopmental-cognitive model”, *The Lancet*, ss. 1677–1687.
- Huang, C. L., Lin, H. H. i Wang, H. H. (2006) „The psychometric properties of the Chinese version of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence”, *Addictive Behaviors*, 31(12), ss. 2324–2327.
- Huang, C. L., Lin, H. H. i Wang, H. H. (2008) „Evaluating screening performances of the Fagerstrom tolerance questionnaire, the Fagerstrom test for nicotine dependence and the heavy smoking index among Taiwanese male smokers”, *Journal of Clinical Nursing*, 17(7), ss. 884–890.
- Hughes, D. A. *i in.* (1985) „Numerical and functional alterations in circulatory lymphocytes in

- cigarette smokers”, *Clinical and experimental Immunology*, 61(2), ss. 459–466.
- Hughes, J. R. (1993) „Possible effects of smoke-free inpatient units on psychiatric diagnosis and treatment”, *Journal of Clinical Psychiatry*, 54(3), ss. 109–114.
- Hughes, J. R. (2007) „Effects of abstinence from tobacco: Valid symptoms and time course”, *Nicotine & Tobacco Research*, 9(3), ss. 315–327.
- Hughes, J. R. (2008) „Smoking and suicide: A brief overview”, *Drug and Alcohol Dependence*, ss. 169–178.
- Hughes, J. R., Helzer, J. E. i Lindberg, S. A. (2006) „Prevalence of DSM/ICD-defined nicotine dependence”, *Drug and Alcohol Dependence*, ss. 91–102.
- Hukkanen, J. (2005) „Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine”, *Pharmacological Reviews*, 57(1), ss. 79–115.
- Husten, C. G. (2009) „How should we define light or intermittent smoking? Does it matter?”, *Nicotine & Tobacco Research*, 11(2), ss. 111–121.
- Iida, T. *i in.* (2011) „Nicotinic receptor agonist-induced salivation and its cellular mechanism in parotid acini of rats”, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 161(1–2), ss. 81–86.
- Ishikawa, A. i Miyatake, T. (1993) „Effects of smoking in patients with early-onset Parkinson’s disease”, *Journal of the Neurological Sciences*, 117(1–2), ss. 28–32.
- Ito, H., Koyama, A. i Higuchi, T. (2005) „Polypharmacy and excessive dosing: Psychiatrists’ perceptions of antipsychotic drug prescription”, *British Journal of Psychiatry*, 187(SEPT.), ss. 243–247.
- Jacobsen, L. K. *i in.* (2004) „Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia”, *Biological Psychiatry*, 55(8), ss. 850–858.
- Jann, M. W. *i in.* (1986) „Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance”, *Psychopharmacology*, 90(4), ss. 468–470.
- Jann, M. W., Ereshefsky, L. i Saklad, S. R. (1985) „Clinical Pharmacokinetics of the Depot Antipsychotics”, *Clinical Pharmacokinetics*, ss. 315–333.
- Janno, S. *i in.* (2004) „Prevalence of Neuroleptic-Induced Movement Disorders in Chronic Schizophrenia Inpatients”, *American Journal of Psychiatry*, 161(1), ss. 160–163.

- Janno, S. *i in.* (2005) „Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population”, *BMC Neurology*, 5(1), s. 5.
- Janowsky, D. S., Davis, J. M., *i in.* (1972) „A CHOLINERGIC-ADRENERGIC HYPOTHESIS OF MANIA AND DEPRESSION”, *The Lancet*, 300(7778), ss. 632–635.
- Janowsky, D. S., El-Yousef, M. K., *i in.* (1972) „Cholinergic reversal of manic symptoms.”, *Lancet (London, England)*, 1(7762), ss. 1236–1237.
- Jeste, D. V i Wyatt, R. J. (1982) „Therapeutic strategies against tardive dyskinesia. Two decades of experience 499”, *Arch.Gen.Psychiatry*, 39(7), ss. 803–816.
- Jiang, J. *i in.* (2013) „Investigation of Cigarette Smoking among Male Schizophrenia Patients”, *PLoS ONE*, 8(8), s. e71343.
- John, U. *i in.* (2007) „Sedative, hypnotic, anxiolytic and opioid medicament use and its co-occurrence with tobacco smoking and alcohol risk drinking in a community sample.”, *BMC public health*, 7(1), s. 337.
- Johnson, D. A. (1981) „Studies of depressive symptoms in schizophrenia.”, *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 139, ss. 89–101.
- Johnstone, E. *i in.* (2006) „Determinants of the rate of nicotine metabolism and effects on smoking behavior”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 80(4), ss. 319–330.
- Jørgensen, A. *i in.* (1985) „Zuclopenthixol decanoate in schizophrenia: Serum levels and clinical state”, *Psychopharmacology*, 87(3), ss. 364–367.
- Kaca-Oryńska, M. i Łoza, B. (2014) „Zaburzenia pozapiramidowe występujące w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego.”, *Neuropsychiatria*, 6, ss. 93–99.
- Kalman, D., Morissette, S. B. i George, T. P. (2005) „Co-Morbidity of Smoking in Patients with Psychiatric and Substance Use Disorders”, *American Journal on Addictions*, 14(2), ss. 106–123.
- Kantrowitz, J. T. i Javitt, D. C. (2010) „Thinking glutamatergically: Changing concepts of schizophrenia based upon changing neurochemical models”, *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses*, ss. 189–200.
- Kao, Y. C. *i in.* (2011) „Cigarette smoking in outpatients with chronic schizophrenia in Taiwan: Relationships to socio-demographic and clinical characteristics”, *Psychiatry*

Research, 190(2–3), ss. 193–199.

Kapur, S. *i in.* (2000) „Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia”, *American Journal of Psychiatry*, 157(4), ss. 514–520.

Kasckow, J. *i in.* (2007) „Suicidality in middle aged and older patients with schizophrenia and depressive symptoms: relationship to functioning and Quality of Life”, *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, 22(12), ss. 1223–1228.

Kawai, N. *i in.* (2006) „High-dose of multiple antipsychotics and cognitive function in schizophrenia: The effect of dose-reduction”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(6), ss. 1009–1014.

Kay, S. R. (1990) „Positive-negative symptom assessment in schizophrenia: Psychometric issues and scale comparison”, *Psychiatric Quarterly*, 61(3), ss. 163–178.

Kay, S. R., Fiszbein, A. i Opler, L. a (1987) „The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia.”, *Schizophrenia bulletin*, 13(2), ss. 261–76.

Kay, S. R., Opler, L. A. i Fiszbein, A. (1987) *Positive and negative syndrome scale (PANSS) rating manual*. San Rafael, CA: Social and Behavioral Sciences Documents.

Keefe, R. S. E. *i in.* (1999) „The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis”, *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), ss. 201–222.

Keefe, R. S. E. *i in.* (2004) „Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol”, *American Journal of Psychiatry*, 161(6), ss. 985–995.

Kelly, D. L. *i in.* (2011) „Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia”, *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), ss. 832–838.

Kelton, M. C. *i in.* (2000) „The effects of nicotine on Parkinson’s disease”, *Brain and Cognition*, 43(1–3), ss. 274–282.

Kendler, K. S. *i in.* (2015) „Smoking and schizophrenia in population cohorts of Swedish women and men: A prospective co-relative control study”, *American Journal of Psychiatry*,

172(11), ss. 1092–1100.

Khaled, S. M. *i in.* (2012) „Persistent heavy smoking as risk factor for major depression (MD) incidence - Evidence from a longitudinal Canadian cohort of the National Population Health Survey”, *Journal of Psychiatric Research*, 46(4), ss. 436–443.

Kiejna, A., Piotrowski, P. i Adamowski, T. (2014) *Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce.*, Wrocław: Fundacja Ochrony Zdrowia Psychicznego.

Kim, S. W. *i in.* (2009) „Effects of switching to long-acting injectable risperidone from oral atypical antipsychotics on cognitive function in patients with schizophrenia”, *Human Psychopharmacology*, 24(7), ss. 565–573.

Kirch, D. G., Alho, a M. i Wyatt, R. J. (1988) „Hypothesis: a nicotine-dopamine interaction linking smoking with Parkinson’s disease and tardive dyskinesia.”, *Cellular and molecular neurobiology*, 8(3), ss. 285–291.

Kirschner, M., Aleman, A. i Kaiser, S. (2016) „Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment.”, *Schizophrenia research*.

Kitagawa, H. *i in.* (2003) „Safety, pharmacokinetics, and effects on cognitive function of multiple doses of GTS-21 in healthy, male volunteers”, *Neuropsychopharmacology*, 28(3), ss. 542–551.

Klawans Jr, H. L., Bergen, D. i Bruyn, G. W. (1973) „Prolonged drug induced parkinsonism”, *Confin. Neurol.*, 35(6), ss. 368–377.

Knable, M. B. i Weinberger, D. R. (1997) „Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia”, *J Psychopharmacol*, 11(2), ss. 123–131.

Kobayashi, M. *i in.* (2010) „Hospital readmission in first-time admitted patients with schizophrenia: smoking patients had higher hospital readmission rate than non-smoking patients.”, *International journal of psychiatry in medicine*, 40(3), ss. 247–257.

Koike, K. *i in.* (2005) „Tropisetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia”, *Schizophrenia Research*, 76(1), ss. 67–72.

Korhonen, T. *i in.* (2007) „Smoking behaviour as a predictor of depression among Finnish men and women: A prospective cohort study of adult twins”, *Psychological medicine*, 37(5), ss. 705–715.

- Korhonen, T. *i in.* (2011) „Cigarette smoking and dimensions of depressive symptoms: Longitudinal analysis among Finnish male and female twins”, *Nicotine and Tobacco Research*, 13(4), ss. 261–272.
- Kotov, R. *i in.* (2010) „Smoking in schizophrenia: Diagnostic specificity, symptom correlates, and illness severity”, *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), ss. 173–181.
- Krishnadas, R. *i in.* (2012) „Nicotine dependence and illness severity in schizophrenia”, *British Journal of Psychiatry*, 201(4), ss. 306–312.
- Kroon, L. A. (2007) „Drug interactions with smoking”, *American Journal of Health-System Pharmacy*, ss. 1917–1921.
- Krzyżanowska, A. i Głogowski, C. (2004) „Nikotynizm na świecie. Następstwa ekonomiczne”, *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs*, 7(3), ss. 98–103.
- Kumari, V. i Postma, P. (2005) „Nicotine use in schizophrenia: The self medication hypotheses”, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, ss. 1021–1034.
- Lako, I. M. *i in.* (2012) „A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia”, *Journal of Affective Disorders*, ss. 38–47.
- Leiser, S. C. *i in.* (2009) „A cog in cognition: how the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor is geared towards improving cognitive deficits.”, *Pharmacology & therapeutics*, 122(3), ss. 302–11.
- de Leon, J. *i in.* (1995) „Schizophrenia and smoking: An epidemiological survey in a state hospital”, *Am J Psychiatry*, 152(3), ss. 453–455.
- de Leon, J. (1996) „Smoking and vulnerability for schizophrenia.”, *Schizophrenia bulletin*, 22(3), ss. 405–409.
- de Leon, J., Tracy, J., *i in.* (2002) „Schizophrenia and tobacco smoking: A replication study in another US psychiatric hospital”, *Schizophrenia Research*, 56(1–2), ss. 55–65.
- de Leon, J., Becoña, E., *i in.* (2002) „The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries”, *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(9), ss. 812–816.
- de Leon, J. *i in.* (2003) „Exploring brief measures of nicotine dependence for epidemiological surveys”, *Addictive Behaviors*, 28(8), ss. 1481–1486.

- de Leon, J. (2004) „Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine.”, *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 55(5), ss. 491–493.
- de Leon, J. i Diaz, F. J. (2005) „A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors”, *Schizophrenia Research*, 76(2–3), ss. 135–157.
- Leonard, S. i in. (2000) „Smoking and schizophrenia: Abnormal nicotinic receptor expression”, w *European Journal of Pharmacology*, ss. 237–242.
- Leonard, S. i in. (2001) „Smoking and mental illness”, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 70(4), ss. 561–570.
- Lepping, P. i in. (2011) „Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: Systematic review”, *British Journal of Psychiatry*, ss. 341–345.
- Leucht, S. i in. (2005a) „Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores”, *British Journal of Psychiatry*, 187(OCT.), ss. 366–371.
- Leucht, S. i in. (2005b) „What does the PANSS mean?”, *Schizophrenia Research*, 79(2–3), ss. 231–238.
- Leucht, S. i in. (2009) „Definitions of response and remission in schizophrenia: Recommendations for their use and their presentation”, w *Acta Psychiatrica Scandinavica*, ss. 7–14.
- Leucht, S. i in. (2013) „Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis”, *The Lancet*, 382(9896), ss. 951–962.
- Leucht, S. i in. (2016) „Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method”, *Schizophrenia Bulletin*, 42, ss. S90–S94.
- Leung, A. i Chue, P. (2000) „Sex differences in schizophrenia, a review of the literature.”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, ss. 3–38.
- Levander, S., Eberhard, J. i Lindström, E. (2007) „Nicotine use and its correlates in patients with psychosis”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(SUPPL. 435), ss. 27–32.
- Levin, E. D. i Rezvani, A. H. (2007) „Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function”, *Biochemical Pharmacology*, 74(8), ss. 1182–1191.

- Liao, D. L. *i in.* (2002) „Smoking in chronic schizophrenic inpatients in Taiwan”, *Neuropsychobiology*, 45(4), ss. 172–175.
- Liddle, P. F. (1987) „The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy”, *British Journal of Psychiatry*, 151(AUG.), ss. 145–151.
- Lieberman, J. A. *i in.* (2005) „Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia”, *New England Journal of Medicine*, 353(12), ss. 1209–1223.
- Lieberman, J. A. *i in.* (2013) „A Randomized Exploratory Trial of an Alpha-7 Nicotinic Receptor Agonist (TC-5619) for Cognitive Enhancement in Schizophrenia”, *Neuropsychopharmacology*, 38(6), ss. 968–975.
- Lindenmayer, J. P. (2010) „Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate.”, *Neuropsychiatric disease and treatment*, 6, ss. 261–267.
- Liston, H. L., Markowitz, J. S. i DeVane, C. L. (2001) „Drug Glucuronidation in Clinical Psychopharmacology”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21(5), ss. 500–515.
- Lohr, J. B. i Flynn, K. (1992) „Smoking and schizophrenia.”, *Schizophrenia research*, 8(2), ss. 93–102.
- Loonen, A. J. M. *i in.* (2000) „The Schedule for the Assessment of Drug-Induced Movement Disorders (SADIMoD): test-retest reliability and concurrent validity.”, *The international journal of neuropsychopharmacology*, 3(4), ss. 285–296.
- López-Gil, X., Artigas, F. i Adell, A. (2010) „Unraveling monoamine receptors involved in the action of typical and atypical antipsychotics on glutamatergic and serotonergic transmission in prefrontal cortex.”, *Current pharmaceutical design*, 16(5), ss. 502–515.
- Lyon, E. R. (1999) „A review of the effects of nicotine on schizophrenia and antipsychotic medications”, *Psychiatric Services*, 50(10), ss. 1346–1350.
- Łoza, B. (2010) „Problemy metaboliczne chorych na schizofrenię i zaburzenia dwubiegunowe.”, w *Mamcarz A (red.). Zespół metaboliczny.*, ss. 587–602.
- MacDonald, A. W. i Schulz, S. C. (2009) „What we know: Findings that every theory of Schizophrenia should explain”, *Schizophrenia Bulletin*, ss. 493–508.
- Makkos, Z. *i in.* (2011) „Psychopharmacological comparison of schizophrenia spectrum disorder with and without cannabis dependency”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology*

and Biological Psychiatry, 35(1), ss. 212–217.

Malone, K. M. *i in.* (2003) „Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders”, *American Journal of Psychiatry*, 160(4), ss. 773–779.

Martin, C. R. *i in.* (2008) „Mood and smoking in schizophrenia”, *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 15(9), ss. 722–727.

Martin, L. F. i Freedman, R. (2007) „Schizophrenia and the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor.”, *International review of neurobiology*, 78(6), ss. 225–246.

Martin, R. L. *i in.* (1985) „Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia”, *Journal of Clinical Psychiatry*, 46(11 II), ss. 9–13.

Matthews, A. M., Wilson, V. B. i Mitchell, S. H. (2011) „The role of antipsychotics in smoking and smoking cessation”, *CNS Drugs*, ss. 299–315.

McCreadie, R. G. (2003) „Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: Descriptive study”, *British Journal of Psychiatry*, 183(DEC.), ss. 534–539.

McCreadie, R. G., Barron, E. T. i Winslow, G. S. (1982) „The Nithsdale schizophrenia survey: II. Abnormal movements”, *British Journal of Psychiatry*, 140(6), ss. 587–590.

McCreadie, R. G., Robertson, L. J. i Wiles, D. H. (1992) „The Nithsdale schizophrenia surveys. IX: Akathisia, Parkinsonism, tardive dyskinesia and plasma neuroleptic levels”, *British Journal of Psychiatry*, 160(JUNE), ss. 793–799.

McEvoy, J. *i in.* (1995) „Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia”, *Biological Psychiatry*, 37(8), ss. 550–552.

McEvoy, J. i Brown, S. (1999) „Smoking in first-episode patients with schizophrenia”, *American Journal of Psychiatry*, ss. 1120–1121.

Medici, C. R. *i in.* (2016) „Quality of life and clinical characteristics in a nonselected sample of patients with schizophrenia.”, *The International journal of social psychiatry*, 62(1), ss. 12–20.

Meltzer, H. Y. *i in.* (2003) „Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT).”, *Archives of general psychiatry*, 60(1), ss. 82–91.

Meltzer, H. Y. *i in.* (2012) „Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT)_{2A}-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2mg/day, but does not enhance efficacy of

haloperidol, 2mg/day: Comparison with reference dose risperidone, 6mg/day”, *Schizophrenia Research*, 141(2–3), ss. 144–152.

Meneses-Gaya, I. C. de *i in.* (2009) „Psychometric properties of the Fagerström Test for Nicotine Dependence.”, *Jornal brasileiro de pneumologia*, 35(1), ss. 73–82.

Menza, M. A. *i in.* (1991) „Smoking and movement disorders in psychiatric patients.”, *Biological psychiatry*, 30(2), ss. 109–115.

Meyer, J. M. (2001) „Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model.”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21(6), ss. 569–574.

Milev, P. *i in.* (2005) „Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: A longitudinal first-episode study with 7-year follow-up”, *American Journal of Psychiatry*, 162(3), ss. 495–506.

Miller, L. G. (1989) „Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics.”, *Clinical pharmacokinetics*, 17(2), ss. 90–108.

Mintz, A. R., Dobson, K. S. i Romney, D. M. (2003) „Insight in schizophrenia: A meta-analysis”, *Schizophrenia Research*, 61(1), ss. 75–88.

Miranda, R. *i in.* (2012) „Cognitive inflexibility as a prospective predictor of suicidal ideation among young adults with a suicide attempt history”, *Depression and Anxiety*, 29(3), ss. 180–186.

Mishara, A. L. i Goldberg, T. E. (2004) „A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: Opening a closed book”, *Biological Psychiatry*, ss. 1013–1022.

Mitchell, A. J. *i in.* (2013) „Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis”, *Schizophrenia Bulletin*, ss. 306–318.

Mitchell, J. E. i Dahlgren, L. A. (1986) „Prevalence of smoking among psychiatric outpatients”, *American Journal of Psychiatry*, 143(8), ss. 993–997.

Modestin, J. *i in.* (2000) „Prevalence of extrapyramidal syndromes in psychiatric inpatients and the relationship of clozapine treatment to tardive dyskinesia”, *Schizophrenia Research*,

42(3), ss. 223–230.

Molander, L., Hansson, A. i Lunell, E. (2001) „Pharmacokinetics of nicotine in healthy elderly people”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69(1), ss. 57–65.

Montgomery, S. A. i Asberg, M. (1979) „A new depression scale designed to be sensitive to change”, *British Journal of Psychiatry*, 134(4), ss. 382–389.

Moolchan, E. T. i in. (2002) „The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and the Diagnostic Interview Schedule: Do they diagnose the same smokers?”, *Addictive Behaviors*, 27(1), ss. 101–113.

Morisano, D. i in. (2009) „Mechanisms underlying the comorbidity of tobacco use in mental health and addictive disorders”, *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 54(6), ss. 356–367.

Mullen, R., Caan, A. W. i Smith, S. (1994) „Perception of equivalent doses of neuroleptic drugs”, *The Psychiatrist*, 18(6), ss. 334–335.

Munetz, M. R. i Benjamin, S. (1988) „How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale.”, *Hospital & community psychiatry*, 39(11), ss. 1172–1177.

Murray, R. M. i in. (1992) „A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia”, *Schizophrenia Bulletin*, 18(2), ss. 319–332.

Murray, R. M. (2016) „Mistakes I Have Made in My Research Career”, *Schizophrenia Bulletin*, 43(2), ss. 253–256.

Murray, R. M. i Lewis, S. W. (1987) „Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?”, *BMJ*, 295(6600), ss. 681–682.

Muscettola, G. i in. (1999) „Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia”, *J Clin Psychopharmacol*, 19, ss. 203–208.

Nakajima, M. i Yokoi, T. (2005) „Interindividual variability in nicotine metabolism: C-oxidation and glucuronidation.”, *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 20(4), ss. 227–235.

Nayak, R. K., Doose, D. R. i Nair, N. P. V. (1987) „The Bioavailability and Pharmacokinetics of Oral and Depot Intramuscular Haloperidol in Schizophrenic Patients”, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 27(2), ss. 144–150.

- NCT01400477 (2017) *Nicotinic receptors and schizophrenia*.
- Newcomer, J. W. (2007) „Metabolic syndrome and mental illness.”, *The American journal of managed care*, 13(November), ss. S170–S177.
- Nilsson, A. *i in.* (1997) „Cigarette smoking is associated with abnormal involuntary movements in the general male population--a study of men born in 1933”, *Biological Psychiatry*, 41(6), ss. 717–723.
- Nizankowska-Mogilnicka, E. *i in.* (2007) „Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region--results from the BOLD study in Poland.”, *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 117(9), ss. 402–10.
- Nosè, M. *i in.* (2008) „Is the Defined Daily Dose system a reliable tool for standardizing antipsychotic dosages?”, *International Clinical Psychopharmacology*, 23(5), ss. 287–290.
- Nowak, D. *i in.* (1996) „Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath of cigarette smokers”, *European Respiratory Journal*, 9(4), ss. 652–657.
- Nuechterlein, K. H. *i in.* (2004) „Identification of separable cognitive factors in schizophrenia”, w *Schizophrenia Research*, ss. 29–39.
- O'Connor, R. C. i Nock, M. K. (2014) „The psychology of suicidal behaviour”, *The Lancet Psychiatry*, ss. 73–85.
- Okuyemi, K. S. *i in.* (2007) „Nicotine dependence among African American light smokers: A comparison of three scales”, *Addictive Behaviors*, 32(10), ss. 1989–2002.
- Olanow, C. W. i Tatton, W. G. (1999) „ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE”, *Annual Review of Neuroscience*, 22(1), ss. 123–144.
- Olincy, A. *i in.* (2006) „Proof-of-Concept Trial of an $\alpha 7$ Nicotinic Agonist in Schizophrenia”, *Archives of General Psychiatry*, 63(6), ss. 630–638.
- Olincy, A. i Stevens, K. E. (2007) „Treating schizophrenia symptoms with an $\alpha 7$ nicotinic agonist, from mice to men”, *Biochemical Pharmacology*, 74(8), ss. 1192–1201.
- Olivier, D., Lubman, D. I. i Fraser, R. (2007) „Tobacco Smoking within Psychiatric Inpatient Settings: Biopsychosocial Perspective”, *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(7), ss. 572–580.
- van Os, J. *i in.* (1999) „A comparison of the utility of dimensional and categorical

- representations of psychosis”, *Psychological medicine*, 29(3), ss. 595–606.
- van Os, J. *i in.* (2006) „Standardized remission criteria in schizophrenia”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, ss. 91–95.
- Osborn, D. P. *i in.* (2007) „Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom’s General Practice Research Database”, *Archives of General Psychiatry*, 64(2), ss. 242–249.
- Pappa, S. i Dazzan, P. (2009) „Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: a systematic review”, *Psychological Medicine*, 39(7), ss. 1065–1076.
- Patel, M. X. *i in.* (2013) „How to compare doses of different antipsychotics: A systematic review of methods”, *Schizophrenia Research*, 149(1–3), ss. 141–148.
- Patkar, A. A. *i in.* (2002) „Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia.”, *Journal of Nervous & Mental Disease*, 190(9), ss. 604–610.
- Patterson, B. D., Swingler, D. i Willows, S. (2005) „Prevalence of and risk factors for tardive dyskinesia in a Xhosa population in the Eastern Cape of South Africa”, *Schizophrenia Research*, 76(1), ss. 89–97.
- Peralta, V. i Cuesta, M. J. (2001) „How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment”, *Schizophrenia Research*, 49(3), ss. 269–285.
- Perkins, K. A. *i in.* (2002) „Sex differences in the subjective and reinforcing effects of cigarette nicotine dose”, *Psychopharmacology*, 163(2), ss. 194–201.
- Perkins, K. A. *i in.* (2006) „Sex differences in the influence of nicotine dose instructions on the reinforcing and self-reported rewarding effects of smoking”, w *Psychopharmacology*, ss. 600–607.
- Perkins, K. A., Gerlach, D. i Ven, J. (2001) „Sex differences in the subjective and reinforcing effects of visual and olfactory cigarette smoke stimuli”, *Nicotine & Tobacco Research*, 3(2), ss. 141–150.
- Perry, P. J. *i in.* (2005) „The Association of Weight Gain and Olanzapine Plasma Concentrations”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(3), ss. 250–254.

- Petanjek, Z. *i in.* (2011) „Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(32), ss. 13281–13286.
- Petrušić, N. *i in.* (2015) „The Effect of Tobacco Smoking on Salivation”, *Acta Stomatologica Croatica*, 49(4), ss. 309–315.
- Pierce, J. P. *i in.* (1987) „Cotinine validation of self-reported smoking in commercially run community surveys”, *Journal of Chronic Diseases*, 40(7), ss. 689–695.
- Pietras, T. i Witusik, A. (2011) *Zespół uzależnienia od nikotyny – ujęcie interdyscyplinarne*. Wrocław: Continuo.
- Pinna, F. *i in.* (2013) „Criteria for symptom remission revisited: a study of patients affected by schizophrenia and schizoaffective disorders”, *BMC Psychiatry*, 13(1), s. 235.
- Pinna, F. *i in.* (2014) „Consensus five factor PANSS for evaluation of clinical remission: Effects on functioning and cognitive performances”, *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(4), ss. 187–192.
- Piper, M., McCarthy, D. i Baker, T. (2006) „Assessing tobacco dependence: A guide to measure evaluation and selection”, *Nicotine & Tobacco Research*, 8(3), ss. 339–351.
- Poirier, M. F. *i in.* (2002) „Prevalence of smoking in psychiatric patients”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26(3), ss. 529–537.
- Pomerleau, C. S. *i in.* (1994) „Reliability of the Fagerström Tolerance Questionnaire and the Fagerström Test for Nicotine Dependence”, *Addictive Behaviors*, 19(1), ss. 33–39.
- Potasiewicz, A. *i in.* (2017) „Stimulation of nicotinic acetylcholine alpha7 receptors rescue schizophrenia-like cognitive impairments in rats”, *Journal of Psychopharmacology*, 31(2), ss. 260–271.
- Potvin, S., Blanchet, P. i Stip, E. (2009) „Substance abuse is associated with increased extrapyramidal symptoms in schizophrenia: A meta-analysis”, *Schizophrenia Research*, 113(2–3), ss. 181–188.
- Priebe, S. (2007) „Social outcomes in schizophrenia”, *British Journal of Psychiatry*.
- Prince, M. *i in.* (2007) „No health without mental health”, *The Lancet*, 370(9590), ss. 859–877.
- Prosser, E. S. *i in.* (1987) „Depression, parkinsonian symptoms, and negative symptoms in

schizophrenics treated with neuroleptics”, *Journal of Nervous and Mental Disease*, 175(2), ss. 100–105.

Punnoose, S. i Belgamwar, M. R. (2006) „Nicotine for schizophrenia”, w *Cochrane Database of Systematic Reviews*, s. CD004838.

Quaak, M. i in. (2009) „Genetic variation as a predictor of smoking cessation success. A promising preventive and intervention tool for chronic respiratory diseases?”, *European Respiratory Journal*, ss. 468–480.

Quik, M. (2004) „Smoking, nicotine and Parkinson’s disease”, *Trends in Neurosciences*, ss. 561–568.

Quik, M., Bordia, T. i O’Leary, K. (2007) „Nicotinic receptors as CNS targets for Parkinson’s disease”, *Biochemical Pharmacology*, 74(8), ss. 1224–1234.

Reichenberg, A. (2010) „The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia”, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), ss. 383–392.

Reichler, H. i in. (2001) „Smoking among inpatients with drug-related problems in an Australian psychiatric hospital”, *Drug and Alcohol Review*, 20(2), ss. 231–237.

Reininghaus, U. i in. (2015) „Mortality in schizophrenia and other psychoses: A 10-year follow-up of the AESOP first-episode cohort”, *Schizophrenia Bulletin*, 41(3), ss. 664–673.

Riala, K. i in. (2005) „Is initiation of smoking associated with the prodromal phase of schizophrenia?”, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(1), ss. 26–32.

Rijcken, C. a W. i in. (2003) „Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses?”, *Journal of clinical psychopharmacology*, 23(6), ss. 657–659.

Rose, R. i in. (2009) „Genetics of smoking behavior.”, w Kim, Y.-K. (red.) *Handbook of Behavior Genetics*. New York: Springer Science, ss. 411–431.

Rosenheck, R. A. i in. (2003) „Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial.”, *JAMA*, 290(20), ss. 2693–2702.

Rosenheck, R. A. i in. (2011) „Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia”, *New England Journal of Medicine*, 364(9), ss. 842–851.

Ross, K. C. i in. (2016) „Racial differences in the relationship between rate of nicotine

metabolism and nicotine intake from cigarette smoking”, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 148, ss. 1–7.

van Rossum, J. M. (1966) „The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs.”, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 160(2), ss. 492–494.

Rostami-Hodjegan, A. *i in.* (2004) „Influence of Dose, Cigarette Smoking, Age, Sex, and Metabolic Activity on Plasma Clozapine Concentrations”, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(1), ss. 70–78.

Roth, B., Hanizavareh, S. M. i Blum, A. (2004) „Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders”, *Psychopharmacology*, 174(1), ss. 17–24.

Rowland, L. (2004) *Neurologia Merrita*. pol. I. Zredagowane przez H. Kwieciński i K. AM. Wrocław: Urban & Partner.

Rund, B. R. *i in.* (2006) „Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113(4), ss. 350–359.

Rupniak, N. M. J., Jenner, P. i Marsden, C. D. (1983) „The effect of chronic neuroleptic administration on cerebral dopamine receptor function”, *Life Sciences*, ss. 2289–2311.

Rush, A., First, M. i Blacker, D. (2000) *Handbook of psychiatric measures*. American Psychiatric Association.

Sacco, K. A. *i in.* (2005) „Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia - Involvement of nicotinic receptor mechanisms”, *Archives Of General Psychiatry*, 62(6), ss. 649–659.

Šagud, M. *i in.* (2009) „Smoking and schizophrenia”, w *Psychiatria Danubina*, ss. 371–375.

Saha, S., Chant, D. i Mcgrath, J. (2007) „A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time?”, *Arch Gen Psychiatry*, 64(10), ss. 1123–1131.

Salín-Pascual, R. J. *i in.* (1996) „Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in nonsmoking patients with major depression”, *Journal of Clinical Psychiatry*, 57(9), ss. 387–389.

- Salokangas, R. K. R. *i in.* (1997) „Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia”, *Schizophrenia Research*, 23(1), ss. 55–60.
- Salokangas, R. K. R. *i in.* (2000) „High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers”, *American Journal of Psychiatry*, 157(4), ss. 632–634.
- Salokangas, R. K. R. (2004) „Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia”, *Schizophrenia Research*, 66(1), ss. 41–49.
- Salokangas, R. K. R. *i in.* (2006) „Cigarette smoking in long-term schizophrenia”, *European Psychiatry*, 21(4), ss. 219–223.
- Samaha, A. N. (2014) „Can antipsychotic treatment contribute to drug addiction in schizophrenia?”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 52, ss. 9–16.
- Sankaranarayanan, A. *i in.* (2016) „Reducing smoking reduces suicidality among individuals with psychosis: Complementary outcomes from a Healthy Lifestyles intervention study”, *Psychiatry Research*, 243, ss. 407–412.
- Schane, R. E., Ling, P. M. i Glantz, S. A. (2010) „Health Effects of Light and Intermittent Smoking”, *Circulation*, 121(13), s. 1518 LP-1522.
- Schmitz, N., Kruse, J. i Kugler, J. (2003) „Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence”, *American Journal of Psychiatry*, 160(9), ss. 1670–1676.
- Schooler, N. R. i Kane, J. M. (1982) „Research Diagnoses for Tardive Dyskinesia”, *Archives of general psychiatry*, ss. 486–487.
- Schott, J. M. (2003) „The grasp and other primitive reflexes”, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(5), ss. 558–560.
- Scott, D. J. *i in.* (2007) „Smoking Modulation of μ -Opioid and Dopamine D2 Receptor-Mediated Neurotransmission in Humans”, *Neuropsychopharmacology*, 32(2), ss. 450–457.
- Seeman, M. V. (2004) „Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs”, *American Journal of Psychiatry*, ss. 1324–1333.
- Seeman, P. i Lee, T. (1975) „Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons”, *Science*, 188(4194), ss. 1217–1219.

- Seppälä, N. H. *i in.* (1999) „Clozapine serum concentrations are lower in smoking than in non-smoking schizophrenic patients.”, *Pharmacology & toxicology*, 85(5), ss. 244–246.
- Sherr, J. D. *i in.* (2002) „The effects of nicotine on specific eye tracking measures in schizophrenia”, *Biological Psychiatry*, 52(7), ss. 721–728.
- Shim, J.-C. *i in.* (2012) „Adjunctive Varenicline Treatment with Antipsychotic Medications for Cognitive Impairments in People with Schizophrenia: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial”, *Neuropsychopharmacology*, 37(3), ss. 660–668.
- Shimoda, K. *i in.* (1999) „Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in nonsmoking schizophrenic patients.”, *Therapeutic drug monitoring*, 21(3), ss. 293–296.
- Shytle, R. D. *i in.* (2002) „Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants.”, *Molecular psychiatry*, 7(6), ss. 525–535.
- Siemińska, A. (2005) „Genetyczne uwarunkowania uzależnienia od tytoniu”, *Alerg. Astma Immunol*, 10, ss. 69–73.
- da Silva Alves, F. *i in.* (2008) „The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication.”, *Psychopharmacology bulletin*, 41(1), ss. 121–32.
- Silverstone, T., Smith, G. i Goodall, E. (1988) „Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics”, *The British Journal of Psychiatry*, 153(2), ss. 214–217.
- Simon, N. *i in.* (2015) „[Negative symptoms in schizophrenia and substance-related disorders].”, *L'Encephale*, 41(6 Suppl 1), s. 6S27-31.
- Simpson, G. M. *i in.* (1970) „A Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 45(212 S), ss. 11–19.
- Siris, S. G. *i in.* (1988) „Postpsychotic depression and negative symptoms: An investigation of syndromal overlap”, *American Journal of Psychiatry*, 145(12), ss. 1532–1537.
- Smith, R. C. *i in.* (2001) „Effects of Cigarette Smoking on Psychopathology Scores in Patients With Schizophrenia: An Experimental Study.”, *Substance abuse*, 22(3), ss. 175–186.
- Smith, R. C. *i in.* (2002) „Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia.”, *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 27(3), ss. 479–497.

- Smith, R. C. *i in.* (2006) „Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia”, *Neuropsychopharmacology*, 31(3), ss. 637–643.
- Soares-Weiser, K. i Fernandez, H. H. (2007) „Tardive dyskinesia”, w *Seminars in neurology*. New York: Theme Medical Publishers, ss. 159–169.
- Soares-Weiser, K. i Rathbone, J. (2006) „Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Sotaniemi, E. A. *i in.* (1997) „Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 61(3), ss. 331–339.
- Spring, B. *i in.* (2008) „Nicotine effects on affective response in depression-prone smokers”, *Psychopharmacology*, 196(3), ss. 461–471.
- Stage, K. B., Glassman, A. H. i Covey, L. S. (1996) „Depression after smoking cessation: Case reports”, *Journal of Clinical Psychiatry*, 57(10), ss. 467–469.
- Stahl, S. M. (2013) *Stahl's Essential Psychopharmacology*, Cambridge University Press.
- Stahl, S. M. i Buckley, P. F. (2007) „Negative symptoms of schizophrenia: A problem that will not go away”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, ss. 4–11.
- Stevenson, C. *i in.* (2000) „Australia's health 2000: the seventh biennial report of the Australian Institute of Health and Welfare”.
- Stewart, A. *i in.* (1992) *Summary and discussion of MOS measures, Measuring functioning and well-being: the Medical Outcomes Study approach*. Zredagowane przez A. L. Stewart i J. E. Ware. Durham, NC: Duke University Press.
- Strand, J. E. i Nyback, H. (2005) „Tobacco use in schizophrenia: A study of cotinine concentrations in the saliva of patients and controls”, *European Psychiatry*, 20(1), ss. 50–54.
- Stubbs, B. *i in.* (2014) „The prevalence and moderators of clinical pain in people with schizophrenia: A systematic review and large scale meta-analysis”, *Schizophrenia Research*, ss. 1–8.
- Stubbs, B. *i in.* (2015) „Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: a meta-analysis of experimental pain induction studies.”, *Pain*, 156(11), ss. 2121–2131.

Suttajit, S. *i in.* (2013) „Reliability and validity of the Thai version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia”, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, ss. 113–118.

Suzuki, H. i Gen, K. (2012) „The influence of switching from haloperidol decanoate depot to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia”, *Human Psychopharmacology*, 27(5), ss. 470–475.

Svensson, T. H. (2003) „Alpha-Adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(7), ss. 1145–1158.

Sweet, R. A., DeSensi, E. G. i Zubenko, G. S. (1993) „Reliability and applicability of movement disorder rating scales in the elderly”, *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 5(1), ss. 56–60.

Taiminen, T. J. *i in.* (1998) „Smoking and cognitive deficits in schizophrenia: a pilot study”, *Addict Behav*, 23(2), ss. 263–266.

Tan, E. J. i Rossell, S. L. (2016) „Comparing how co-morbid depression affects individual domains of functioning and life satisfaction in schizophrenia”, *Comprehensive Psychiatry*, 66, ss. 53–58.

Taylor, D., Paton, C. i Kapur, S. (red.) (2009) *The Maudsley Prescribing Guidelines*. London: Informa Healthcare.

Taylor, G. *i in.* (2014) „Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis”, *BMJ (British Medical Journal)*, s. 12.

Tenback, D. *i in.* (2012) „All-cause mortality and medication risk factors in schizophrenia: a prospective cohort study”, *J Clin Psychopharmacol*, 32(1), ss. 31–35.

Terashima, T. *i in.* (1999) „Cigarette smoking causes sequestration of polymorphonuclear leukocytes released from the bone marrow in lung microvessels”, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 20(1), ss. 171–177.

Thanvi, B. i Treadwell, S. (2009) „Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people”, *Postgraduate Medical Journal*, 85(1004), ss. 322–326.

Thomsen, M. S. *i in.* (2010) „Cognitive improvement by activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors: from animal models to human pathophysiology”, *Curr. Pharm. Des.*,

16(3), ss. 323–343.

Thorgeirsson, T. E. *i in.* (2010) „Sequence variants at CHRNA3–CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior”, *Nature Genetics*, 42(5), ss. 448–453.

Tiihonen, J. *i in.* (2009) „11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study)”, *Lancet*, 374(9690), ss. 620–627.

Tollefson, G. D. i Sanger, T. M. (1997) „Negative symptoms: A path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine”, *American Journal of Psychiatry*, 154(4), ss. 466–474.

Tsuda, Y., Saruwatari, J. i Yasui-Furukori, N. (2014) „Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine.”, *BMJ open*, 4(3), s. e004216.

Uggerby, P. *i in.* (2011) „Characteristics and predictors of long-term institutionalization in patients with schizophrenia”, *Schizophrenia Research*, 131(1–3), ss. 120–126.

Urichuk, L. *i in.* (2008) „Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions.”, *Current drug metabolism*, 9(5), ss. 410–418.

Vierregge, A. *i in.* (2001) „Transdermal nicotine in PD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study”, *Neurology*, 57(6), ss. 1032–1035.

Wallwork, R. S. *i in.* (2012) „Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia”, *Schizophrenia Research*, 137(1–3), ss. 246–250.

Ware, J. E. *i in.* (1993) *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston: Boston: The Health Institute, New England Medical Center.

Ware, J. E. *i in.* (2000) *SF-36 Health Survey Manual & Interpretation Guide*. Lincoln, RI: QualityMetric.

Ware, J. E. *i in.* (2001) *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales : A Manual for Users of Version 1. 2.* wyd. Lincoln, RI: QualityMetric.

Ware, J. E. i Sherbourne, C. (1992) „The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.”, *Medical Care*, 30(6), ss. 473–483.

Warnke, I. *i in.* (2010) „[Clinical and social risk factors for the readmission of patients with schizophrenia to psychiatric inpatient care: a long-term analysis].”, *Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation*, 24(4), ss. 243–51.

Waśkiewicz, A. *i in.* (2008) „Quality of nutrition and health knowledge in subjects with diagnosed cardio-vascular diseases in the Polish population - National Multicentre Health Survey (WOBASZ)”, *Kardiologia Polska*, 66(5), ss. 507–513.

Wehring, H. J. *i in.* (2012) „Clinical characteristics of heavy and non-heavy smokers with schizophrenia”, *Schizophrenia Research*, 138(2–3), ss. 285–289.

van der Weide, J., Steijns, L. S. i van Weelden, M. J. (2003) „The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement.”, *Pharmacogenetics*, 13, ss. 169–172.

Weiden, P. J. (2007) „EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same.”, *Journal of psychiatric practice*, 13(1), ss. 13–24.

Weinberger, A. H. *i in.* (2007) „Reliability of the Fagerström Test for Nicotine Dependence, Minnesota Nicotine Withdrawal Scale, and Tiffany Questionnaire for Smoking Urges in smokers with and without schizophrenia.”, *Drug and alcohol dependence*, 86(2–3), ss. 278–282.

Weinberger, D. R. (1995) „From neuropathology to neurodevelopment.”, *Lancet*, 346(8974), ss. 552–557.

Weinmann, S., Read, J. i Aderhold, V. (2009) „Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: Systematic review”, *Schizophrenia Research*, 113(1), ss. 1–11.

Weiser, M. *i in.* (2004) „Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: A historical-prospective cohort study”, *American Journal of Psychiatry*, 161(7), ss. 1219–1223.

Weiss, A. P. *i in.* (2006) „Treatment of Cardiac Risk Factors Among Patients With Schizophrenia and Diabetes”, *Psychiatric Services*, 57(8), ss. 1145–1152.

Wellman, R. *i in.* (2006) „A comparison of the Hooked on Nicotine Checklist and the Fagerström Test for Nicotine Dependence in adult smokers”, *Nicotine & Tobacco Research*, 8(4), ss. 575–580.

Wesnes, K. A. *i in.* (2013) „Effects of nicotine withdrawal on cognition in a clinical trial setting”, *Psychopharmacology*, 229(1), ss. 133–140.

Whiteford, H. A. *i in.* (2013) „Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010.”, *Lancet*, 382(9904), ss. 1575–1586.

Whitehead, T. P. *i in.* (1995) „The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on blood haemoglobin, erythrocytes and leucocytes: a dose related study on male subjects”, *Clinical and laboratory haematology*, 17(2), ss. 131–138.

Whitehead, T. P., Robinson, D. i Allaway, S. L. (1996) „The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on blood lipids: a dose-related study on men.”, *Annals of clinical biochemistry*, 33(2), ss. 99–106.

Wijesundera, H., Hanwella, R. i de Silva, V. A. (2014) „Antipsychotic medication and tobacco use among outpatients with schizophrenia: A cross-sectional study.”, *Annals of General Psychiatry*.

Williams, J. M. *i in.* (2010) „Higher nicotine levels in schizophrenia compared with controls after smoking a single cigarette.”, *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 12(8), ss. 855–859.

Williams, J. M. i Foulds, J. (2007) „Successful tobacco dependence treatment in schizophrenia.”, *The American Journal of Psychiatry*, ss. 222–227.

Williams, J. M. i Ziedonis, D. (2004) „Addressing tobacco among individuals with a mental illness or an addiction”, *Addictive Behaviors*, ss. 1067–1083.

Wium-Andersen, M. K. *i in.* (2015) „Tobacco smoking is causally associated with antipsychotic medication use and schizophrenia, but not with antidepressant medication use or depression.”, *International Journal of Epidemiology*, 44(2), ss. 566–577.

Wolfe, R. M. *i in.* (2017) „Attenuated positive psychotic symptoms in relation to cigarette smoking in a nonclinical population”, *Nicotine and Tobacco Research*, 19(1), ss. 124–128.

Wong, D. F. *i in.* (1986) „Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics [published erratum appears in Science 1987 Feb 6;235(4789):623]”, *Science.*, 234(4783), ss. 1558–1563.

- Woods, S. W. (2003) „Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics”, *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), ss. 663–667.
- World Health Organization (2013) *Guidelines of ATC Classification and DDD Assignment 2014*. Oslo.
- World Health Organization (2015) „WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015”, *WHO Magazine*, s. 359.
- Woroń, J. i Marcin, S. (2011) „Interakcje leków psychotropowych z alkoholem i składnikami dymu tytoniowego”, *MP Psychiatria*, 3(20), ss. 56–58.
- Xiang, Y.-T. *i in.* (2010) „Sex differences in patients with schizophrenia: A prospective, multi-center study”, *Psychiatry Research*, 177(3), ss. 294–298.
- Yang, Y. K. *i in.* (2008) „Decreased dopamine transporter availability in male smokers - A dual isotope SPECT study”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(1), ss. 274–279.
- Yassa, R. *i in.* (1987) „Nicotine exposure and tardive dyskinesia.”, *Biological psychiatry*, 22(1), ss. 67–72.
- Yee, A. *i in.* (2015) „The Effect of Nicotine Dependence on Psychopathology in Patients with Schizophrenia”, *BioMed Research International*, 2015, ss. 1–6.
- Zammit, S. *i in.* (2003) „Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study”, *American Journal of Psychiatry*, 160(12), ss. 2216–2221.
- Zevin, S. i Benowitz, N. L. (1999) „Drug interactions with tobacco smoking. An update”, *Clinical Pharmacokinetics*, 36(6), ss. 425–438.
- Zhang, X. Y. *i in.* (2010) „Sex difference in the prevalence of smoking in Chinese schizophrenia”, *Journal of Psychiatric Research*, 44(14), ss. 986–988.
- Zhang, X. Y. *i in.* (2011) „Smoking and tardive dyskinesia in male patients with chronic schizophrenia”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(7), ss. 1765–1769.
- Ziedonis, D. M. *i in.* (1994) „Nicotine dependence and schizophrenia.”, w *Hospital & community psychiatry*, ss. 204–206.
- Ziedonis, D. M. i George, T. P. (1997) „Schizophrenia and Nicotine Use: Report of a Pilot

Smoking Cessation Program and Review of Neurobiological and Clinical Issues”, *Schizophrenia Bulletin*, 23(2), ss. 247–254.

Ziedonis, D. M. i Nickou, C. (2001) „Substance abuse in patients with schizophrenia”, w Hwang, M. i Bermanzohn, P. (red.) *Schizophrenia and Comorbid Conditions: Diagnosis and Treatment*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, ss. 187–221.

Zullino, D. F. *i in.* (2002) „Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine.”, *International clinical psychopharmacology*, 17(3), ss. 141–143.

Zyss, T., Banach, M. i Zieba, A. (2009) „Akutyzja--diagnoza, patofizjologia i terapia.”, *Psychiatria Polska*, 43(4), ss. 387–402.