

Titolo originale dell'opera:

In Sostanza - Manuale sulle dipendenze patologiche - Volume 2

A cura di:

Fabio Lugoboni & Lorenzo Zamboni

Pubblicazione sostenuta da C.L.A.D. (Centro Lotta alle Dipendenze) e Medicina delle Dipendenze Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona: Verona, 2018.

Edizioni CLAD Onlus

Via Albere, 86 - 37138 Verona

codice fiscale 93224410238

info: fabio.lugoboni@aovr.veneto.it - lorenzo.zamboni88@gmail.com

www.medicinadipendenze.it

Codice ISBN: 978-88-943422-0-8

Comitato editoriale:

- **Carli Silvia**
- **Casari Rebecca**
- **Faccini Marco**
- **Federico Angela**
- **Giordano Rosaria**
- **Michencigh Giulia**
- **Morbioli Laura**
- **Muraro Francesca**
- **Saugo Elena**

I edizione - aprile 2018

Foto di copertina

Laocoonte e i suoi due figli lottano coi serpenti. Scultura greca della scuola di Rodi (I secolo), Museo Pio-Clementino, musei Vaticani

A cura di Fabio Lugoboni e Lorenzo Zamboni

In Sostanza

Manuale sulle dipendenze patologiche

Volume 2



Medicina delle Dipendenze

8.10 Il tabagismo nei pazienti con malattie mentali

Fiammetta Cosci¹, Fabio Lugoboni²

¹Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

²Unità di Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera Integrata Verona

Punti chiave

- I pazienti con malattia mentale (MM) fumano 2-3 volte di più senza alcuna tendenza alla diminuzione come segnalato nella popolazione generale
- I fumatori con MM si ammalano e muoiono di malattie fumo-correlate in modo significativamente maggiore dei fumatori della popolazione generale ma ricevono meno attenzione e supporto
- È un fatto che il fumo venga accettato come connaturale in molti ambienti psichiatrici. Il personale sanitario operante in ambito psichiatrico tende a fumare in proporzione maggiore rispetto ad altri ambiti. Il fumo, in realtà, rappresenta per questi pazienti una barriera per le relazioni sociali, per la convivenza comunitaria ed un serio ostacolo all'attività lavorativa
- La maggioranza dei fumatori con MM vorrebbe smettere ma non lo fa per timore degli effetti negativi legati all'astinenza
- L'auto efficacia è un punto cruciale in questi pazienti e quindi l'individuazione di un adeguato counseling ha un ruolo centrale ma deve essere necessariamente associato ad un trattamento farmacologico adeguato nei tempi, nelle dosi ed applicato al tipo di psicopatologia.
- Trattamenti dimostratisi validi per ridurre i sintomi astinenziali ed aumentare le probabilità di successo sono la vareniclina, il bupropione e gli NRT (nicotine replacement treatment). Anche nei soggetti con MM questi farmaci sono stati riconosciuti efficaci e ben tollerati.
- La citisina, ancora pochissimo studiata nei fumatori con MM, potrebbe essere il farmaco ideale in questi pazienti in quanto ha un costo basso
- Smettere di fumare non è stato correlato significativamente ad un peggioramento della malattia mentale di base. Al contrario, smettere di fumare può portare netti miglioramenti in questi soggetti, sia dal punto di vista clinico che sociale.

Introduzione

L'associazione che lega la dipendenza da nicotina con le malattie mentali è nota, ben descritta, spiegabile scientificamente e clinicamente significativa. La dipendenza da tabacco ha molto in comune con la dipendenza da sostanze illegali ma differisce in modo significativo da queste per il fattore letalità: infatti l'80% dei decessi da dipendenza da sostanze psicotrope risulta causato dal tabacco e ogni fumatore che non smette di fumare perde 13 anni circa di vita (Single, 1999; Fiore, 2008). Tuttavia, i fumatori con patologia psichiatrica presentano una sopravvivenza ancor più diminuita. Essi rappresentano una proporzione minori-

taria della popolazione generale ma consumano il 44% di tutte le sigarette fumate nei paesi economicamente sviluppati. Se comparati con la popolazione generale i pazienti con malattia mentale fumano 2-3 volte di più e in questa popolazione non è stata notata alcuna tendenza alla riduzione nel tempo della prevalenza dei fumatori come invece è stato riscontrato nella popolazione generale. Questi soggetti, di conseguenza, si ammalano e muoiono di malattie fumo-correlate in modo significativamente maggiore dei fumatori della popolazione generale ma, paradossalmente, sono scarsamente informati sul rischio legato al fumo dai loro medici di riferimento (Davidson, 2004; Ziedonis, 2005; Els, 2007).

Cenni epidemiologici, neurobiologici e psico-sociali

La nicotina interagisce di fatto con tutti i neurotrasmettitori del cervello (Balfour, 2002). Ogni disturbo psichico, sia appartenente alla sfera dell'ansia, dell'umore, ai disturbi di personalità o ai disturbi psicotici si correla ad una prevalenza di consumo di nicotina nettamente più alta di quella osservata nella popolazione di riferimento (TAB A).

Dal punto di vista neurobiologico la nicotina sembra agire positivamente, almeno nelle fasi iniziali, sull'ansia e lo fa in modo bifasico; mentre l'effetto piacevole del fumo si ottiene ai dosaggi minori (ossia fumando lentamente), l'effetto ansiolitico si raggiunge a livelli di nicotinememia superiori. Il soggetto con disturbi d'ansia tende quindi a fumare più degli altri fumatori già in età giovanile, sviluppando un grado maggiore di dipendenza, tolleranza e di sintomi astinenziali in situazioni di astensione o carenza di nicotina. È stato da tempo dimostrato che al crescere dei livelli d'ansia aumenta in modo esponenziale la probabilità di essere fumatore (Johnson, 2000). Tra gli adolescenti è soprattutto il Disturbo di Panico a correlarsi con un più alto rischio di fumare, rispetto ad altri disturbi ansiosi (Patton, 1998; McKenzie, 2010). La modulazione degli stati ansiosi è una delle possibili spiegazioni della popolarità della sigaretta tra gli adolescenti o, perlomeno, è il movente principale tra coloro che fumano con maggior intensità. La sigaretta dà, in effetti, la possibilità al fumatore di acquisire un perfetto drug control molto più efficiente rispetto alle altre sostanze d'abuso; ciò significa che il fumatore, attraverso il numero, la frequenza e l'intensità delle boccate, si può autosoddisfare perfettamente la sostanza secondo le sue esigenze psicofisiche. Sul tono dell'umore la nicotina si comporta come un vero e proprio antidepressivo, combinando un'azione diretta sui neuro modulatori attivi nella regolazione delle varie componenti del tono affettivo (principalmente serotonina, noradrenalina e dopamina) ad un'inibizione sulle monoamino-ossidasi, svolta da composti non nicotinici del fumo di sigaretta (Klimek, 2001; Fowler, 2003). L'azione sul tono dell'umore esercitata dal fumo è nota e rilevante, ma non può in nessun modo essere considerata alla stregua di un trattamento farmacologico per la breve emivita della nicotina ed a causa del fenomeno della tolleranza. Può sembrare assurdo o pleonastico puntualizzare queste cose, parlando di una noxa che è causa diretta in Italia di oltre 80.000 decessi all'anno, ma nella mente di non pochi psichiatri spesso rimane l'idea che il fumo non sia un

problema per i pazienti con disturbi d'ansia quando invece lo è (Lugoboni, 2007). Più complesso è poi il quadro dei soggetti con disturbi psicotici e dei soggetti con Disturbo Bipolare poiché presentano prevalenze di fumo attivo tra le più elevate in questa popolazione clinica (Williams, 2004; Ziedonis, 2008).

Sono rilevanti gli aspetti psico-sociali associati ai disturbi psichiatrici. È un fatto che il fumo di sigaretta venga accettato come connaturale in molti ambienti psichiatrici, spesso in deroga a precisi divieti ambientali. Il fumo viene visto spesso come attività socializzante in questi pazienti, che di solito hanno una socialità più coartata e problematica. Il personale sanitario operante in ambito psichiatrico tende a fumare in proporzione maggiore rispetto ad altri ambiti. Il fumo, in realtà, rappresenta per questi pazienti una barriera per le relazioni sociali, per la convivenza comunitaria, spesso necessaria, e un serio ostacolo all'attività lavorativa (Ziedonis, 2008). I pazienti schizofrenici spendono, mediamente negli Stati Uniti, il 27,4% del loro reddito mensile nell'acquisto di sigarette (Steiberg, 2004). Non dimentichiamo poi che, come è noto da molto tempo, questi pazienti fumano per ridurre gli effetti negativi delle terapie antipsicotiche, specialmente degli antipsicotici tipici. Fumando il paziente riequilibra il tono dopaminergico e colinergico con ricadute positive sull'attenzione e la concentrazione, oltre che all'ansia ed al tono dell'umore (Williams, 2004). È stato dimostrato, a questo proposito, un netto calo del fumo in uno studio dove si procedeva alla sospensione dell'aloiperidolo in una coorte di pazienti psicotici (McEvoy, 1995). Un altro aspetto poco valutato è l'interferenza che gli idrocarburi policiclici (quindi non la nicotina) contenuti nel fumo di sigaretta abbia con molti farmaci comunemente in uso nei pazienti psichiatrici. Tali composti agiscono come induttori metabolici a livello del citocromo CYP1A2 riducendo l'azione farmacologica di aloiperidolo, clorpromazina, diazepam, flufenazina, olanzapina. Altre sostanze coinvolte dall'azione farmacodinamica del fumo sono gli antidepressivi triciclici, la fluvoxamina, il trazodone e la duloxetina (Desai, 2001).

Farmacoterapia

Il menu di opzioni per trovare un adeguato trattamento di supporto alla cessazione del fumo nei soggetti con malattia mentale è analogo a quanto proposto per i fumatori della popolazione generale e prevede, in Italia, 7 farmaci di prima linea, in alcuni casi associabili efficacemente tra loro. Questi farmaci hanno ampiamente dimostrato efficacia e, generalmente, sono ben tollerati anche nei pazienti con patologia psichiatrica (Ziedonis, 2008; Anthenelli, 2016). L'atteggiamento più corretto, nei confronti della tipologia di pazienti considerata, è la flessibilità, accompagnata da un'intensa attività di supporto al fine di ottimizzare dosi e tempi della farmacoterapia e sorvegliare su possibili uso improprio o inefficaci.

Nicotine replacement therapy

NRT comprende cerotti, gomme, compresse sublinguali e gli inhaler alla nicotina. I pazienti con patologia psichiatrica presentano generalmente livelli molto elevati di dipen-

denza da nicotina, facilmente dimostrabili con Fagerstrom test for Cigarette Dependence (FTCD). Sono quindi indicati alti livelli di nicotina sostitutiva per trattare in maniera adeguata la sintomatologia astinenziale. La scelta che pare dare migliori risultati è la terapia combinata che prevede solitamente un cerotto con nicotina come base su cui il paziente associa, secondo bisogno o preferenze, le gomme oppure le compresse o gli inhaler (Els, 2004; Selby, 2006). Anche l'inizio della terapia prevede un approccio più flessibile rispetto ai fumatori tradizionali, dove si consiglia solitamente di smettere di fumare quando si inizia la terapia NRT. Invece, nei pazienti con disturbo psichiatrico è spesso da considerare un uso del cerotto con nicotina per ridurre il numero di sigarette fumate, avvicinando il paziente gradualmente alla cessazione. La durata del trattamento può essere quella raccomandata di 10 settimane ma è bene considerare anche tempi più lunghi, sebbene i costi di questi trattamenti incidano in modo sensibile su soggetti economicamente deboli. Non è da dimenticare, tuttavia, che il trattamento farmacologico tende a raddoppiare o triplicare le possibilità di successo (Ziedonis, 2008).

Bupropione

Questo farmaco è un inibitore della ricaptazione della dopamina e, in grado minore, della noradrenalina e per questo viene utilizzato anche come antidepressivo. Può essere usato con successo ed in modo sicuro nei pazienti con malattia mentale, sia da solo che in associazione con NRT. Il farmaco riduce significativamente il craving per la nicotina e riduce la gratificazione al fumo. Il farmaco è provvisto di un apprezzato effetto anoressizzante, utile in pazienti che spesso assumono farmaci fortemente oressizzanti. L'uso di bupropione non è stato mai associato con rischi significativi di psicosi e può essere efficacemente usato nei pazienti schizofrenici (Evis, 2005; Anthenelli, 2016). Esiste un rischio di switch maniacale nei pazienti con disturbo bipolare ma è da rimarcare che il bupropione è considerato l'antidepressivo meno a rischio in tal senso se confrontato con gli altri antidepressivi (Leverich, 2006; Dhillon, 2008). Un altro aspetto da considerare (almeno nel contesto italiano e senza entrare nel contenzioso, spesso capzioso, delle modalità prescrittive del farmaco) è la possibilità di prescrivere il farmaco in regime SSN anche se, paradossalmente, l'indicazione per smettere di fumare non è riportata sul foglietto illustrativo del prodotto mutuabile. Quando prescriviamo bupropione, è bene effettuare un attento monitoraggio della pressione arteriosa ma, ancor più importante, è necessario raccogliere un'attenta anamnesi del paziente escludendo dalla somministrazione tutti i soggetti con storia di eventi convulsivi, anche remoti. Il bupropione ha dimostrato un marcato effetto pro-convulsivante (con una prevalenza tra 0,1-0,4%) associato però ai prodotti a rilascio immediato ed a dosaggi di 450 mg/die, preparati e dosaggi solitamente non impiegati nel tabagismo (Beyens, 2008). Una revisione della letteratura ed un recente trial controllato e randomizzato hanno escluso un aumento di tendenza suicidaria rispetto al placebo nei pazienti che hanno assunto, per qualsiasi motivo, bupropione (Wightman, 2010; Anthenelli, 2016).

Vareniclina

Nei fumatori appartenenti alla popolazione generale la vareniclina, un agonista parziale dei recettori alfa4-beta2 della nicotina, ha mostrato i più alti livelli di efficacia per la cessazione del fumo se confrontato singolarmente con gli altri farmaci di prima scelta. Ai dosaggi raccomandati (2 mg/die per 12 settimane) il farmaco ha triplicato la probabilità di essere astinente dal fumo a 6 mesi (Cahill, 2005). Nei pazienti con malattia mentale l'uso del farmaco è stato accolto con cautela poiché associato ad alcuni casi di suicidio. Studi specifici hanno ridimensionato questo rischio dimostrando, nei fumatori della popolazione generale, che gli effetti collaterali di tipo depressivo (eventi suicidari compresi) del farmaco erano sovrapponibili al placebo (Tonstad, 2010). Altri studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del farmaco anche negli specifici contesti psichiatrici (Stapleton, 2008; Anthenelli 2016).

Citisina

Anche se poco studiata nelle popolazioni psichiatriche, la citisina ha le potenzialità per divenire un farmaco elettivo. Questo essenzialmente per i seguenti motivi: 1. gli studi sui fumatori ne hanno testato l'efficacia come superiore anche alla vareniclina; 2. presenta lo stesso profilo di sicurezza e di mancanza di interazioni farmacodinamiche (ma sono necessari più studi in pazienti che assumono politerapie con psicofarmaci); 3. ha un basso costo che consente di tenere regimi di somministrazione ad alte dosi per tempi più lunghi, anche come riduzione del danno; 4. Ha breve emivita che favorisce, rispetto alla vareniclina, la personalizzazione terapeutica. Per questi motivi la citisina ha le potenzialità per divenire il farmaco di riferimento per tutti quei pazienti in difficoltà economica, che la letteratura ci dice fumare più degli altri e con più difficoltà a smettere (Walker, 2016).

Considerazioni specifiche differenziali

Pazienti schizofrenici o con altri disturbi psicotici. Questi sono probabilmente i soggetti che meno ricevono informazioni riguardo la dannosità del fumo, meno raccomandazioni e sostegno a smettere. Vi sono forti evidenze scientifiche che la cessazione del fumo non peggiora la malattia di base mentre può portare a sensibili miglioramenti sotto molti punti di vista: cognitivi, psichici, lavorativi ed economici (Ziedonis, 2008). Il trattamento utilizzato per la cessazione deve considerare le limitate capacità cognitive di questi pazienti, prevedendo necessariamente tempi e copertura farmacologica adeguatamente lunghi con un arrivo graduale alla cessazione. I trattamenti NRT combinati e l'associazione NRT e bupropione hanno mostrato maggiori evidenze di successo (Ziedonis, 2008; Selby, 2006). Va sottolineata ancora una volta l'importanza del sostegno con counseling adeguati (Els, 2007).

Pazienti con disturbi d'ansia

Come già discusso vi è una forte associazione tra fumo e disturbi d'ansia, in particolare il Disturbo di Panico ed il Disturbo Post-Traumatico da Stress. Questi pazienti sperimentano una sintomatologia astinenziale molto più violenta

di altre tipologie di pazienti (Madden, 1997). Anche se i livelli d'ansia tendono a decrescere notevolmente dopo 2-3 settimane dalla cessazione del fumo, il rischio di una ricaduta già nei primi giorni di astinenza è molto elevato. Vareniclina e una terapia combinata NRT sono i trattamenti farmacologici di riferimento per questi pazienti, ma il sostegno psicologico tramite colloqui, gruppi, hot-line telefoniche e l'uso della rete possono aumentare la probabilità di successo. Un consiglio aggiuntivo, soprattutto per questi pazienti, è la risorsa di un buddy, inteso come la spalla di sostegno: una persona fidata e disponibile ad essere chiamata nei momenti di difficoltà più intensi.

Pazienti con disturbi dell'umore. Il legame che unisce il fumo ai disturbi depressivi, anche se noto da molto tempo, è complesso e non del tutto chiaro. A fronte di studi che non segnalano significative ricadute durante la cessazione nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi dell'umore, altri evidenziano un aumentato rischio di episodi maniacali e/o depressivi nei 6 mesi successivi all'abbandono del fumo (Lugoboni, 2017, Ziedonis, 2008). Inoltre, è evidente in questi pazienti il problema dell'incremento ponderale dovuto alla cessazione che può peggiorare un quadro di sovrappeso o obesità già esistente. I fumatori hanno un rischio di 3-4 volte maggiore, indipendentemente dal trattamento, di atti auto lesivi rispetto alla popolazione generale (Miller, 2000). Abbiamo già discusso dell'ideazione suicidaria. Tuttavia, la comparsa di un'ideazione suicidaria non deve imporre, tout court, un abbandono del tentativo di smettere di fumare ma necessita di essere gestita in maniera appropriata con un collegamento con le reti di salute già attive (Gunnell, 2009), di utilizzare un livello adeguato di terapia sostitutiva (NRT combinato), di evitare la terapia con vareniclina, di effettuare un follow-up attento ed assiduo. Un trattamento con bupropione o nortriptilina (antidepressivo con potenzialità antifumo, riconosciuto come farmaco di seconda linea) può trovare indicazione elettiva (Fiore, 2008). Il bupropione è utile anche come augmentation farmacologica di preesistenti terapie antidepressive. Ovviamente il tono dell'umore dovrà essere monitorizzato routinariamente in tutti quei fumatori che chiedono un supporto per smettere di fumare. A tale scopo possono essere proposte scale auto- o etero-valutative di rapida e facile compilazione (Lugoboni, 2007).

Particolare attenzione va posta ai sintomi depressivi, a volte sotto-soglia, nei soggetti fumatori con infarto del miocardio o ictus recenti poiché in questi casi tutte le terapie di prima linea possono essere efficacemente impiegate (Anthenelli, 2016).

Conclusioni

La maggioranza dei fumatori vorrebbe smettere ma ha timore degli effetti negativi legati all'astinenza. Questo aspetto, frequente in tutti i fumatori, diventa addirittura cruciale in presenza con comorbilità psichiatrica. La sindrome astinenziale, se grave e non trattata, correla con probabilità di successo minime. È paradossale come i soggetti con comorbilità psichica, in assoluto tra i più forti fumatori sia come prevalenza che come consumo pro-capite di sigarette, ricevano in assoluto meno informazioni

sui rischi fumo-correlati, meno consigli su come smettere e meno supporto nel farlo. L'auto efficacia è un punto cruciale in questi pazienti e quindi l'individuazione di un adeguato counseling ha un ruolo centrale ma deve essere necessariamente associato ad un trattamento farmacologico adeguato nei tempi, nelle dosi ed applicato al tipo di psicopatologia. Trattamenti dimostratisi efficaci e ben tollerabili per ridurre i sintomi astinenziali ed aumentare le probabilità di successo sono la vareniclina, il bupropione e la terapia sostitutiva con nicotina. Smettere di fumare non è necessariamente e sempre associato ad un peggioramento della malattia di base, sebbene nei pazienti con disturbi

dell'umore debbano essere applicate soluzioni specifiche ed efficaci. Smettere di fumare può portare netti miglioramenti nei soggetti con malattia mentale sia dal punto di vista clinico che sociale. Pazienti ed operatori sanitaria che lavorano nell'ambito della psichiatria e della psicologia clinica potrebbero davvero beneficiare di una consapevolezza su questo problema in modo tale da ridurre e, possibilmente, eliminare la falsa credenza di molti che ritengono il fumo un problema minore e temono ripercussioni sulla gestibilità di questi pazienti, soprattutto in termini di ostilità ed aggressività (Lugoboni, 2011), qualora cessino le sigarette.

Bibliografia

- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with or without psychiatric disorders (EAGLEAS): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016; 18: 2507-20.
- Balfour DJ. The neurobiology of tobacco dependence: a commentary. *Respiration* 2002; 69:7-11.
- Beyens MN, Guy C, Mounier G, Laporte S, Ollagnier M. Serious adverse reactions of bupropion for smoking cessation: analysis of the French Pharmacovigilance Database from 2001 to 2004. *Drug Saf.* 2008;31(11):1017-26.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD006103.
- Davidson S, Judd F, Jolley D et al. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *Aus N Z J Psychiatry* 2004;35:196-202.
- Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications. A pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001;15:469-494.
- Dhillon S, Yang LPH, Curran M. Bupropion. A review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008;68:653-689.
- Els C & Kunyk D. Management of Tobacco Addiction in Patients with Mental Illness. www.smokingcessationrounds.ca
- Els C. What is the role of pharmacotherapy in tobacco cessation in patients with schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:240.
- Evens AE, Cather C, Deckersbach T et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained released for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:318-325.
- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB et al. Treating tobacco use and dependence. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2008.
- Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND et al. Low monoamine oxidase B in peripheral organs in smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:11600-5.
- Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009;339:b3805.
- Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S, Brook JS. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* 2000;284:2348-51.
- Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict.* 2005;14:106-23.
- Klimek V, Zhu MY, Dille G, Konick L, Overholser JC, Meltzer HY, May WL, Stockmeier CA, Ordway GA. Effects of long-term cigarette smoking on the human locus coeruleus. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:821-7.
- Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline and bupropione as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163:232-239.
- Lugoboni F, Faccini M, Casari R, Guadagnini P, Gamba F, Figli di un Dio minore: il trattamento del tabagismo nei pazienti con malattie mentali. *Tabacologia* 2011;2:37-43.
- Lugoboni F, Quaglio GL, Pajusco B, Mezzelani P, Lechi A. Association between depressive mood and cigarette smoking in a large Italian sample of smokers intending to quit: implications for treatment. *Intern Emerg Med* 2007; 2:196-201
- Madden PA, Bucholz KK, Dinwiddie SH et al. Nicotine withdrawal in women. *Addiction.* 1997;92:889-902.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995;119:124-6.
- McKenzie M, Olsson CA, Jorm AF, Romaniuk H, Patton GC. Association of adolescent symptoms of depression and anxiety with daily smoking and nicotine dependence in young adulthood: findings from a 10-year longitudinal study. *Addiction.* 2010;105:1652-9.
- Miller M, Hemenway D, Rimm E. Cigarettes and suicide: a prospective study of 50,000 men. *Am J Public Health.* 2000;90:768-73.
- Miller WR. Motivational interviewing: research, practice, and puzzles. *Addict Behav* 1996;21:835-42.
- Patton GC, Carlin JB, Coffey C, Wolfe R, Hibbert M, Bowes G. Depression, anxiety, and smoking initiation: a prospective study over 3 years. *Am J Public Health.* 1998;88:1518-22.
- Selby P. Psychopharmacology of smoking cessation in patients with mental illness. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:360.
- Single E, Robson L, Rehm J, Xie X. Morbidity and mortality attributable to alcohol, tobacco, and illicit drug use in Canada. *Am J Public Health* 1999; 89:385-390.
- Stapleton J, Watson L, Spiraling LI et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: A pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction* 2008; 103:146-154.
- Steinberg ML, Williams JM, Ziedonis DM. Financial implications of cigarette smoking among individuals with schizophrenia. *Tob Control* 2004;13:206.
- Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010;33:289-301.
- Walker N, Bullen C, Barnes J, et al. Getting cytosine licensed for use world-wide: a call to action. *Addiction.* 2016; 111: 1895-98.
- Wightman DS, Foster VJ, Krishen A, Richard NE, Modell JG. Meta-Analysis of suicidality in placebo-controlled clinical trials of adults taking bupropion. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12:PCC.09m00894.
- Williams JM, Ziedonis D. Addressing tobacco among individuals with a mental illness or an addiction. *Addict Behav* 2004;1067-83.
- Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res* 2008;10:1691-715.
- Ziedonis DM, Smelson D, Rosenthal RN, Batki SL, Green AI, Henry RJ, Montoya I, Parks J, Weiss RD. Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations. *J Psychiatr Pract.* 2005;11:315-39.