

Cambios en el patrón de consumo de cigarrillos y la apetencia a la nicotina en pacientes esquizofrénicos con parches de nicotina transdérmica

Salín-Pascual Rafael J,¹ Delgado-Parra Verónica²

RESUMEN

Antecedentes: La adicción a la nicotina es un problema frecuente en pacientes psiquiátricos especialmente esquizofrénicos, en los cuales aproximadamente 70% es dependiente de nicotina. Las cifras de abstinencia en el fumar son inferiores en adictos a la nicotina con esquizofrenia contra la población general. El objetivo principal del estudio fue evaluar si es posible la reducción de cigarrillos en pacientes esquizofrénicos mediante el empleo de parches de nicotina transdérmica y determinar si esta manipulación terapéutica tenía un impacto en la manifestación clínica de los pacientes. **Método:** Los pacientes esquizofrénicos fumadores fueron invitados a participar en el estudio en el cual se ofreció parches de nicotina a fin de reducir el número de cigarrillos o dejar de fumar. Los pacientes fueron evaluados con la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (Brief Psychiatric Evaluation Scale = BPRS), a principios del estudio y después de la quinta y la décima semanas de estudio con parches de nicotina. Las dosis de parches de nicotina se decidieron en función del número de cigarrillos que se consumían: menos de 15 cigarrillo/día, parches de nicotina de 17.5 mg nicotina, si los pacientes fumaban más de 16 cigarrillos por día, se emplearon parches de 35 mg de nicotina. Los parches activos fueron usados durante cinco semanas, y esto fue seguido de otras cinco semanas de parches de placebo. **Resultados:** Un total de 30 pacientes esquizofrénicos fueron estudiados, veinte eran del sexo masculino. La administración de parches de nicotina produjo una reducción de cigarrillos más pronunciado en el grupo de 17.5 mg. Diecisiete pacientes, con parches de nicotina de 17.5 mg (100%) redujeron el número de cigarrillos debajo de la mitad (50%), y cuatro de 17 pacientes dejan de fumar del todo (23.5%). Diez pacientes en el grupo de 35 mg redujeron el fumar por debajo de 50% durante las cinco semanas con parches de nicotina, pero ninguno de ellos deja de fumar en absoluto. Cuando los pacientes cambiaron a parches de placebo, catorce y cuatro de 17.5 mg y 35 mg, respectivamente, persistió debajo de 50% de la línea basal en el consumo de cigarrillos, pero sólo el primer grupo dejó de fumar en absoluto. Una disminución de la apetencia a nicotina a partir de la primera semana y las semanas siguientes a nicotina fue observada cuando los pacientes estaban en parches activos, sin diferencias significativas entre grupos, la apetencia por fumar aumentó cuando los pacientes estaban en parches de placebo, otra vez sin diferencias entre ambos grupos. En ambos grupos de parches de nicotina, la escala de severidad BPRS no mostró una reducción significativa. Pero cuando los pacientes recibieron placebo hubo un aumento significativo de la escala de BPRS total. **Conclusión:** El presente estudio demostró que las terapias sustitutivas con parches de nicotina pueden ser útiles en pacientes con un perfil bajo en el fumar, y también que fumadores severos son más susceptibles a cualquier cambio de su dosis media de nicotina. El añadir otro tipo de medicación como bupropión o antipsicóticos atípicos puede reducir aún más el consumo del tabaco y disminuir al estado de abstinencia. Hay necesidad de más de esta clase de estudios en el futuro.

Palabras clave: adicción de nicotina, esquizofrenia, sustitución de nicotina, tabaco.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(3): 200-205

Change in the profile of smoking and nicotine addiction in schizophrenic patients using transdermal nicotine patches

ABSTRACT

Background: Nicotine addiction is a common problem in psychiatric patients specially schizophrenics, in which approximately 70% are nicotine dependent. Cessation rates were lower in schizophrenia smokers versus the general population. The main goal of the present study was to reduced cigarette smoking in schizophrenic patients using transdermal nicotine patches and to determine if this therapeutic manipulations had some impact in their clinical manifestation. **Method:** Schizophrenic patients who smoke were invited to participate in the present study in which nicotine-patches were offer in order to reduce the number of cigarettes or even to quit smoking. Patients were assessed with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), at the beginning of the protocol and after the fifth and the tenth week with nicotine patches. Two doses of nicotine patches were administered depending on the daily amount of cigarettes that each patient use to smoke: less than 15 cigarette/day, 17.5 mg of nicotine-patch, if patients whom smoke more than 16 cigarettes per day, a 35 mg patches were used. Active patches were used during five weeks, and that was followed by another five weeks of placebo patches. **Results:** A total of 30 schizophrenic patients were studied, twenty were males. The administration of nicotine patches produced a reduction of cigarette smoking more pronounced in 17.5 mg group. Seventeen patients, from 17.5 mg nicotine-patches (100%) reduced the number of cigarettes below the half (50%), and four out of 17 patients stop smoking at all (23.5%). Ten patients in the 35 mg group reduced smoking below 50% during the five weeks with nicotine patches, but none of them stop smoking at all. When patients shift to placebo patches, fourteen and four of the 17.5 mg and 35 mg respectively, persisted below 50% of baseline smoking cigarettes, but only one in the first group stop smoking at all. A decrease of craving from the first week and the following nicotine weeks was observed when patients were on active patches, without significant differences between groups, smoking appetite increase when patients were on placebo patches, again without differences between both groups. In both nicotine-patches groups, BPRS showed a non significant reduction when patients were in active patches. But when patients were on placebo there was a significant increase in the overall BPRS scale. **Conclusion:** The present study demonstrated that substitute therapy with nicotine patches could be useful in patients with low profile of smoking, and also that heavy smokers, are more susceptible to any change in their average dose. The addition of other type of medication like bupropion or atypical antipsychotics could reduce even more the consumption of tobacco and conduce to abstinent status. There is need for more of this kind of studies in the future.

Key words: Nicotine addiction, schizophrenia, nicotine substitution, tobacco.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(3): 200-205

1. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.
2. Hospital Psiquiátrico Fray "Bernardino Álvarez". Secretaría de Salud.

Correspondencia:

Dr. Rafael J. Salín-Pascual

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México

Apartado Postal 21-238. Coyoacán 04021 México, D.F. México. Correo electrónico: salin@servidor.unam.mx

INTRODUCCIÓN

Los pacientes psiquiátricos tienen trastornos adictivos con mucha frecuencia. La nicotina, el alcohol, la marihuana y la cocaína son sustancias que se abusan en las alteraciones psiquiátricas y llegan a un patrón de comorbilidad. Hynowitz y cols. (1997)¹ encontraron que un cuarto de la población en Estados Unidos de América son fumadores, y que 70% de éstos son pacientes con esquizofrenia y por lo tanto son dependientes a la nicotina.² Los pacientes psiquiátricos con desórdenes adictivos a sustancias diferentes a la nicotina, tienen además una mayor probabilidad de fumar cigarrillos (88.9%), comparado con pacientes no adictos (49.6%), y los primeros también tienen unas historias considerablemente más prolongadas en cuanto al tiempo de fumar nicotina (19.1 contra 11.5 por año, a favor de los adictos). Algunos autores³⁻⁶ informan en un metaanálisis con cuarenta y dos estudios, que la dependencia de nicotina y el índice de personas que fuman con mucha intensidad, es mucho más severa en la esquizofrenia comparando a la población general.

Además de los problemas de salud serios relacionados con la adicción de nicotina, el que fumen los pacientes psiquiátricos resultó ser una complicación terapéutica porque los fumadores pueden metabolizar y eliminar sus medicamentos más rápido y de esta forma no alcanzar a tener niveles terapéuticos adecuados en el sitio de acción cerebral (biodisponibilidad). El humo de tabaco aumenta el metabolismo de las moléculas antipsicóticas, por la inducción de los citocromos hepáticos (CYP) P450 enzima y sobre todo CYP450 1A2.⁷

El predominio del fumar entre individuos con esquizofrenia apoya la posibilidad intrigante que la coocurrencia común de uso de nicotina y esquizofrenia es una manifestación de la neurobiología subyacente compartida entre esquizofrenia y vulnerabilidad al uso de nicotina.⁸⁻¹⁰ Una hipótesis en esta dirección apoya que el consumo de la nicotina es un rasgo genético, donde una característica genéticamente vinculada a la esquizofrenia es una disminución en las capacidades de filtrado sensorial, evaluado por la alteración de la respuesta evocada auditiva P50 a los estímulos repetidos.¹¹ Este filtro auditivo se observa en personas no esquizofrénicas, caracterizada por una respuesta disminuida a dos estímulos auditivos consecutivamente administrados. Este déficit de compuerta, en donde cada estímulo sensorial se procesa como novedoso, es encontrado en 75% de sujetos esquizofrénicos y en 50% de miembros de la familia, sin que ellos presenten dicha enfermedad.¹¹ Estos autores¹² han mostrado que este defecto en la respuesta de habituación

es corregido inmediatamente después de fumar, sugiriendo que los esquizofrénicos puedan intentar algún tipo de la automedicación con el uso de nicotina para filtrar la información sensorial que los inunda.

Los estudios del cese de fumar con pacientes esquizofrénicos son pocos. En los que existen, se ha utilizado bupropión con buenos resultados. El tratamiento con bupropión se relacionó con una mayor reducción del fumar (66%, contra el grupo que recibió placebo de 11%), durante los periodos activos y periodos de continuación.^{13,14}

Algunos estudios previos con parches de nicotina, como estrategia para cesar de fumar, se presentan a continuación. En uno de estos estudios,¹⁵ mostraron una reducción significativa de la dependencia a nicotina de los enfermos estudiados (Cuestionario de Tolerancia de Fagèrstrom), el número de cigarrillos por día y niveles de monóxido de carbono durante un periodo de ocho semanas de terapia con parches de nicotina y seguimiento de tres meses. Los índices de abstinencia en el fumar fueron de 26.9% en ocho semanas y 26.9% en el periodo de seguimiento de tres meses. En el seguimiento de tres meses, el índice de persistencia de la abstinencia con parches activos de nicotina fue de 23.1%.

El presente estudio fue diseñado a fin de estimular el cese en el fumar, en una muestra de pacientes esquizofrénicos no hospitalizados, que asistían diariamente "al hospital de día", del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez". El objetivo principal fue el observar si la administración de parches de nicotina transdérmica en una dosis equivalente a la cantidad de cigarrillos que se consumen, modificaba la apetencia y el consumo de cigarrillo de estos enfermos y con esto lograr reducir o inhibir la utilización de nicotina. Además, fue de interés saber si este tipo de administración de nicotina modifica las manifestaciones del cuadro clínico de los enfermos.

MÉTODO

Los pacientes esquizofrénicos fueron diagnosticados según los criterios del DSM-IV, mediante la entrevista clínica estructurada (SCID-I). Los pacientes permanecen en el "hospital de día" durante los siete días de la semana, con una estancia crónica de 8:00 a 17:00 horas. Los pacientes esquizofrénicos que fumaban fueron invitados a participar en el estudio en el cual los parches de nicotina les fueron ofrecidos sin costo, y se les explicó que esto tendría la finalidad de reducir el número de cigarrillos o dejar de fumar. Se les mostró una carta de consentimiento informado, en presencia de uno de sus familiares responsables y se obtuvo su consentimiento, después de que el protocolo les fue

explicado en detalle. Una vez que los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio, se hizo una reevaluación clínica para tener los diagnósticos completos y consensuados en los tres ejes del DSM-IV: Diagnóstico Psiquiátrico (Eje I); Diagnóstico Médico (Eje II) y diagnóstico de Personalidad (Eje III). Además, los pacientes fueron evaluados por la Escala Breve de Síntomas Psiquiátrica (BPRS), a principios del protocolo y después de la quinta semana de los parches de nicotina. El BPRS es un instrumento clínico diseñado para evaluar el cambio en la severidad de la psicopatología.¹⁶ Una evaluación semanal del número de cigarrillos y de los niveles de apetencia ("craving") fue realizada por uno de los investigadores (VDP). La evaluación de la apetencia para fumar se hizo con una escala análoga visual. Dos dosis de parches de nicotina fueron administradas según la cantidad diaria de cigarrillos que cada uno de los pacientes fuma:

1. Menos de 15 cigarrillos/día, 17.5 mg del parche de nicotina.

2. Si los pacientes fumaban más de 16 cigarrillos por día, se utilizó el parche de 37.5 mg.

También se utilizaron parches placebo al final del estudio para evaluar la apetencia y el mantenimiento de la abstinencia. Los parches activos fueron usados durante cinco semanas, esto fue seguido de otras cinco semanas de parches de placebo. Ambos parches, activos o placebo, eran similares, entonces los pacientes no fueron capaces de distinguir entre unos y otros. Los parches de nicotina transdérmica se colocaron en la región deltoidea de los pacientes, alternando el sitio de colocación de los parches a lo largo del estudio, con el objetivo de minimizar algunas reacciones dérmicas que se han informado con el uso crónico de los parches.

RESULTADOS

Un total de 30 pacientes esquizofrénicos fueron estudiados, veinte eran del sexo masculino. Las variables demográficas y la clase de medicaciones que recibieron los pacientes a lo largo del estudio son representadas en la tabla 1. Veintidós

Tabla 1

Paciente	Edad (años)	Género	Diagnóstico	Medicación
1	45	Hombre	Eschiz- Indf	Haloperidol-Biperiden
2	28	Mujer	Esquiz-Para	Haloperidol-Carbamazepina-Clonacepam
3	46	Mujer	Esquiz-Para	Haloperidol-Clonazepam
4	37	Hombre	Esquiz-Para	Risperidona-Biperiden-Clonacepam-Amitriptiline
5	25	Hombre	Esquiz-Para	Haloperidol
6	34	Mujer	Eschizoafective	Penfluridol-Clomipramina-Clonazepam
7	43	Hombre	Esquiz-Para	Haloperidol-Biperiden
8	38	Mujer	Esquiz-Para	Haloperidol-Biperiden
9	36	Hombre	Esquiz-Para	Perphenazina-Clonazepam
10	29	Mujer	Esquiz-Para	Trifluoperazina - Trihexiphenidil - Clonacepam
11	30	Hombre	Esquiz-Para	Haloperidol-Biperiden
12	41	Hombre	Esquiz-Para	Perfenazine-Biperiden-Clonazepam
13	19	Mujer	Esquiz-Para	Perfenazina-Amitriptilina
14	23	Hombre	Esquiz-Para	Perfenazina- Carbamazepina- Biperiden-Triazolam
15	26	Mujer	Eschizoafective	Perfenazina-Biperiden-Alprazolam-Clonacepam
16	25	Hombre	Esquiz-Para	Risperidona-Biperiden-Clonacepam
17	34	Hombre	Esquiz-Para	Trifluoperazina - Biperiden - Clonacepam
18	27	Hombre	Esquiz-Para	Perfenazina-Trihexifenidil
19	25	Hombre	Esquiz-Indf	Perfenazina-Clonazepam
20	28	Hombre	Esquiz-Para	Tiotixeno - Clonazepam
21	40	Hombre	Eschi Indf	Haldol - Biperiden
22	27	Hombre	Eschi-Indife	Risperidona- Clonacepam- Oxcarbacepina
23	36	Hombre	Esquiz-Para	Perfenazine-Clonacepam
24	29	Mujer	Esquiz-Para	Trifluoperazina, Trihexifenil - Clonacepam
25	30	Hombre	Esquiz-Para	Haloperidol-Biperiden
26	41	Hombre	Esquiz-Para	Perfenazine-Biperiden-Clonacepam
27	19	Mujer	Esquiz-Para	Perfenazina-Amitriptilina
28	23	Hombre	Esquiz-Para	Perfenacina- Carbamazepina- Biperiden-Triazolam
29	46	Mujer	Esquiz-Para	Haloperidol-Carbamazepina-Clonacepam
30	37	Hombre	Esquiz-Para	Risperidona-Biperiden-Clonacepam-Amitriptilina

pacientes terminaron el protocolo de 10 semanas. Los otros siete pacientes no siguieron en el estudio por motivos diferentes, que no están relacionados con el uso de la nicotina. Los pacientes que terminaron la primera parte con nicotina, también finalizaron la fase de placebo. La distribución final de pacientes para la fase placebo fue: catorce y cuatro de 17.5 mg y 35 mg, respectivamente, los cuales persistieron por debajo de 50% de la línea de base previa al ingreso del estudio, en el patrón de fumar cigarrillos (prueba exacta de Fisher $p < 0.024$), pero sólo el primer grupo se mantuvo en abstinencia de nicotina.

El porcentaje del cambio del número de cigarrillos es mostrado en la figura 1. Una reducción significativa de los niveles basales de consumo de cigarrillo fue observada en ambos grupos con los parches activos de nicotina, sin unas diferencias significativas entre los dos grupos con dosis diferentes de nicotina (Friedman ANOVA, $p < 0.00001$ con post-hoc de prueba de Wilcoxon, significativo, $p < 0.001$ cada semana con parches activos o parches de placebo

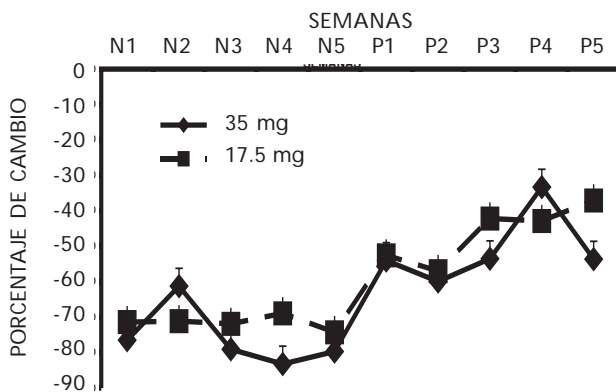


Figura 1. CAMBIOS EN EL CONSUMO DE NICOTINA. Una reducción del consumo de cigarrillos fue observada en ambos grupos con los parches activos de nicotina, sin unas diferencias significativas entre ambos grupos.

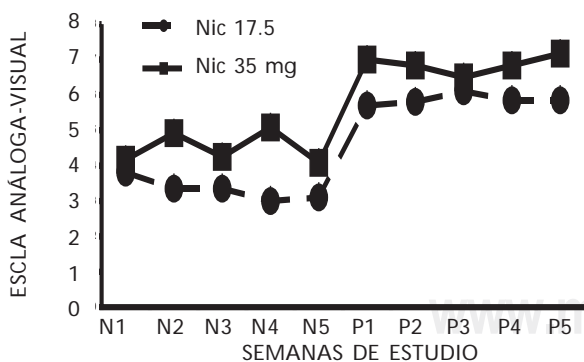


Figura 2. APETENCIA POR NICOTINA. Una disminución de la apetencia a partir de la primera semana y las semanas subsiguientes, mientras los pacientes estuvieron en parches activos, sin lograr una diferencia significativa dependiendo de la dosis recibida.

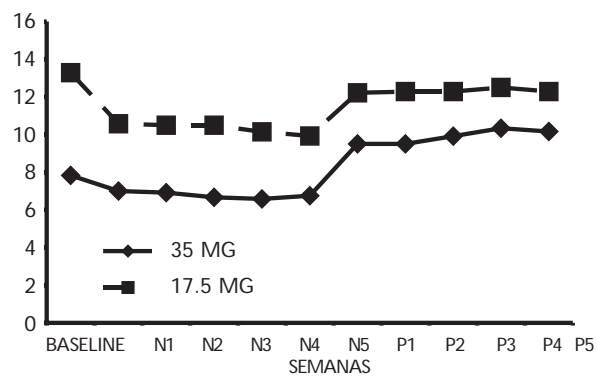


Figura 3. CALIFICACIÓN TOTAL DEL BPRS. El BPRS no mostró reducción significativa cuando los pacientes estuvieron en parches activos con 17.5 mg o 35 mg.

comparado con los niveles basales). Una vez que los parches activos fueron sustituidos, los pacientes aumentaron el número de cigarrillos cada día.

La figura 2 muestra la apetencia para la nicotina en ambos grupos que siguió el mismo modelo que ha sido descrito: una disminución de la apetencia a partir de la primera semana y las semanas subsiguientes, mientras los pacientes estuvieron en parches activos, sin lograr una diferencia significativa (Friedman ANOVA, $p = 0.50$); sin embargo, se observó un aumento en la apetencia, durante la segunda etapa con placebo (Friedman ANOVA, $p < 0.01$, con Wilcoxon emparejó la prueba de pares, 1a. semana con parches de nicotina contra cada semana de placebo, $p < 0.001$). Ningunas diferencias significativas fueron observadas entre las dos dosis de parches de nicotina comparadas contra ella, en la baja en consumo de nicotina y en la disminución en la apetencia.

El BPRS no mostró reducción significativa cuando los pacientes estaban en parches activos con 17.5 mg o 35 mg (Figura 3). No hubo cambio significativo de los reactivos individuales en BPRS debido a la nicotina (Friedman ANOVA, $p = 0.89$). Pero cuando los pacientes estuvieron en el placebo hubo un aumento significativo de la escala de BPRS total (Friedman ANOVA, $p < 0.0001$, con la prueba de Wilcoxon, línea basal contra la semana de placebo, al menos $p < 0.01$). El grupo con 17.5 mg tuvo una reducción en BPRS cuando estuvieron en parches de nicotina (Friedman ANOVA, $p < 0.01$, la prueba de Wilcoxon para cada semana de la nicotina era al menos $p < 0.01$), comparados contra sí mismos, cuando los pacientes fueron cambiados a parches de placebo, se observó un aumento de la calificación del BPRS moderado (Friedman ANOVA, $p < 0.04$).

DISCUSIÓN

Las principales conclusiones del presente estudio fueron que una reducción del fumar es posible

con la sustitución de nicotina en forma de parches, ya que no se observó un aumento en la severidad del cuadro clínico (es decir, aumento del resultado de BPRS) durante el uso de las formas sustitutas de nicotina. Esto fue más válido para el grupo que fuma menos de 15 cigarrillos por día, quien recibió parches de nicotina de 17.5 mg, estos pacientes persistieron en su bajo consumo de nicotina aun con los parches de placebo. Mientras que los pacientes que fuman más que 15 cigarrillos por día tuvieron más dificultades en reducir y mantener esa reducción en la fase de parches placebo, lo cual se correlaciona con la severidad del consumo de nicotina. Finalmente, los cambios moderados de BPRS estuvieron relacionados con el número de cigarrillos y la dosis de nicotina que estaban utilizando, sobre todo en la fase de uso de placebo. Los pacientes que estaban en la dosis más alta de la nicotina mostraron un aumento de algunas manifestaciones psiquiátricas. Mientras que lo opuesto fue observado en el grupo que fuma menos que 15 cigarrillos por día.

El presente estudio propone que la terapia sustitutiva con parches de nicotina puede ser útil en pacientes con perfil de fumador bajo (esto es menos de 15 cigarrillos por día), y también que fumadores de cantidades elevadas de cigarrillos son más susceptibles a cualquier cambio de las dosis de nicotina que consumen.

Los fumadores con desórdenes psiquiátricos han mostrado ser más dependientes de la nicotina y con menor probabilidad para detener su consumo, que el resto de la población de fumadores sin problemas psiquiátricos. Los fumadores más severos pueden necesitar dosis más altas de terapia sustitutiva con parches de nicotina (Valle et al. 2000). La terapia con parches de nicotina tiene índices de éxito a largo plazo bastante modestos, reportadas entre 16-35% (Valle et al. 2000). Pero en pacientes esquizofrénicos la reducción es más baja.¹⁷ Como en el presente estudio, en el cual aunque algunos pacientes tuvieron una reducción del total fumado, sólo uno de 29 detuvo el fumar después de 10 semanas. Es importante mencionar que en el presente estudio se observó que entre más elevado es el número de cigarrillos por día, más dificultades hay en reducir o dejar de fumar, lo cual indica que el reemplazo de nicotina puede no ser suficiente para el tratamiento de estos pacientes. Los pacientes esquizofrénicos que fueron tratados con unas combinaciones de terapias de reemplazos (es decir, parches de nicotina y goma de nicotina) más terapia de grupo conductual, tres de 24 pacientes (13%), permaneció completamente en abstinencia durante al menos seis meses.¹⁸

La conclusión principal del presente estudio es que los parches de nicotina produjeron una reduc-

ción significativa del número de cigarrillos en los pacientes, que fue más pronunciada en pacientes que fuman menos de 15 cigarrillos por día. El añadir otro tipo de la medicación como bupropión, otro tipo de antidepresivos o antipsicóticos atípicos (ninguno de los pacientes en el estudio recibía este tipo de medicamentos), podría reducir más el consumo del tabaco en estos pacientes y conducir a un estado de abstinencia que beneficiará su salud y de los seres que le rodean. Hay necesidad de este tipo de estudios en el futuro.

REFERENCIAS

1. Hymowitz N, Jaffe FE, Grupta A, Feuerman M. Cigarette smoking among patients with mental retardation and mental illness. *Psychiatr Serv* 1997; 48: 100-2.
2. Zeidonis DM, George TP. Schizophrenia and smoking: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull* 1997; 23: 247-54.
3. Margolese HC, Malchya L, Negrete JC, Tempierc R, Gill K. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophrenia Research* 2004; 67: 157-66.
4. Salin-Pascual RJ. Effects of nicotine replacement therapies on sleep. *Sleep Med* 2006; 7(2): 105-6.
5. Salin-Pascual RJ, Alcocer-Castillejos NV, Alejo-Galarza G. Nicotine dependence and psychiatric disorders. *Rev Invest Clin* 2003; 55: 677-93.
6. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research* 2005; 76: 135-57.
7. Van Der WJ, Steijns LS. Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 722-9.
8. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in Schizophrenia: Clinical Phenomena and Laboratory Findings. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1490-1501.
9. Selzer JA, Lieberman JA. Schizophrenia and substance abuse. *Psychiatric Clin N A* 1993; 16: 401-12.
10. Buckley PF. Substance in schizophrenia: A review. *J Clin Psychiatry* 1998; 26-30.
11. Adler R, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo MC, Freemantle N. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in relatives of schizophrenics. *Biological Psychiatry* 1992; 32: 607-16.
12. Adler LE, Olincy A, Waldo MC, Harris JG, Griffith J, Stevens K, et al. Schizophrenia, sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998; 24: 189-202.
13. Fatemi SH, Stary JM, Hatsukami DK. A double-blind placebo-controlled cross over trial of bupropion in smoking reduction in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005; 76: 353-6.
14. Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, et al. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(3): 218-25.

15. Kuei-Ru C, Ruey C, Jia-Fu L, Chih-Hung K, Ru-Band L. The effectiveness of nicotine-patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *Int J Nurs Stud* 2004; 41: 321-30.
16. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent development in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 97-9.
17. Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2000; 160(20): 3128-34.
18. Ziedonis DM, George TP. Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of Neurobiological and clinical issues. *Schizophrenia Bulletin* 1997; 23(2): 247-54.
19. Dale LC, Ebbert JO, Hays JT, Hurt RD. Treatment of nicotine dependence. *Mayo Clinical Protocol* 2000; 75(12): 1311-16.

