정신질환자들의 담배사용장애 치료

나의현¹ · 노성원^{2*}¹국립서울병원 정신건강과,
²국립서울병원 정신보건연구과

Treatment of Tobacco Use Disorders in People with Mental Illness

Euihyeon Na¹, Sungwon Roh^{2*}¹Department of Psychiatry, Seoul National Hospital, ²Department of Mental Health Research, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

People with mental illness have higher smoking prevalence, and less success in stopping smoking compared with the general population. Furthermore, smoking-related medical illness may be the leading cause of death in smokers with mental illness. Though smokers with mental illness have been excluded from most of large clinical trials for tobacco use disorder, there is a growing evidence to guide clinicians in assisting their patients with mental illness to quit smoking. The objective of this review is to summarize the evidence on efficacy and safety of smoking cessation treatments for individuals with psychiatric disorders. Smokers with schizophrenia should receive varenicline or bupropion with or without nicotine replacement therapy (NRT) in combination with psychosocial intervention. Although more research is needed, preliminary evidence suggests that varenicline in combination with behavioral treatment is efficacious and well tolerated for smoking cessation for people with bipolar disorder and depressive disorder. In the treatment of smokers with posttraumatic stress disorder, bupropion and NRT have an effect on increasing smoking cessation rate. However, treatment efficacy of NRT or bupropion is limited in patients with alcohol use disorder. Controlled trials have found no evidence that in individuals with mental illness, the use of pharmacotherapeutic cessation worsens psychiatric symptoms or increases the rate of psychiatric adverse events. Converging evidence indicates that a majority of smokers with mental illness want to quit smoking and that available pharmacotherapies combined with behavioral treatment are both effective for, and well tolerated by, these patients.

Key Words: Tobacco use disorder; Mental illness; Schizophrenia; Bipolar disorder; Depressive disorder; Anxiety disorder; Substance use disorder; Smoking cessation; Pharmacotherapy; Behavioral treatment

Copyright © 2015 by Journal of the Korean Society for Research on Nicotine and Tobacco.

접수일 : 2015년 6월 16일
수정일 : 2015년 7월 2일
승인일 : 2015년 7월 3일*교신저자 : 노성원
국립서울병원 정신보건연구과
서울시 광진구 능동로 398
☎ 143-711
Tel: 02-2204-0292
Fax: 02-2204-0280
E-mail: swroh@korea.kr

서 론

세계적인 추세와 마찬가지로 우리나라 성인 흡연율은 1998년 35.1%에서 2013년 24.1%로 지속적인 감소를 보이

고 있는 반면, 정신질환자의 흡연율은 줄어들지 않고 있으며, 이들의 흡연율은 53%로 일반 인구보다 확연히 높다.(1-3) 최근의 역학연구에서는 조현병, 양극성장애, 혹은 우울장애의 입원력이 있는 환자의 사망원인 중 약 절반 가량

이 미국 질병관리본부에서 발표한 흡연과 인과관계가 있는 19가지 질병 중 하나에 의한 것으로 밝혀졌다.(4) 또한 금연을 중년에 시작해도 흡연관련 사망률을 크게 낮출 수 있음에도 불구하고, 정신질환자에게는 금연치료(니코틴 의존치료)가 일상적으로 제공되지 않는 것이 현실이다.(5-7) 그러나 정신질환자의 대다수는 금연을 원하고 있으며, 약물과 행동요법을 병합한 금연치료는 연구를 통해 이들에게 효과적 이면서 부작용도 크지 않다고 알려져 있다.(8,9)

정신질환자의 높은 흡연율과 흡연관련 질병의 높은 이환율에도 불구하고, 이들은 과거 니코틴 의존 관련 주요 임상 시험에서는 제외되어 왔다.(7,10) 최근 들어 시행한 연구들에서 특정 정신질환에 도움이 되는 금연치료법의 안전성과 효과들이 보고되고 있다. 본고에서는 정신질환자의 금연치료에 대한 무작위대조시험 등을 중심으로 원자와 종설들을 검토하고, 주요 정신질환 별 금연치료 방법 및 치료의 안전성과 효능에 대해 정리하고자 한다.

본 론

1. 정신질환자의 흡연력 평가

대부분의 정신질환에서 흡연율이 일반 인구에 비해 높음에도 불구하고, 임상 현장에서 정신질환자를 진료할 때 흡연력에 대한 평가는 때때로 간과된다.(11,12) 정신질환자가 내원했을 때, 흡연에 대한 기본적인 문진(흡연량, 흡연시작 연령, 매일 흡연을 시작한 시기 등)과 정신질환자를 대상으로 높은 신뢰도(reliability)를 확인한 자가보고식 흡연력 평가를 함께 수행하는 것이 권장되며, 국제적으로 사용되는 Fagerström test for nicotine dependence를 평가 방법 중 하나로 적용할 수 있다.(13-15) 또한 정신질환자의 특수성을 반영하는 흡연하는 이유에 대한 질문들이 평가에 포함되어야 하는데, 임상가는 이러한 질문에 대한 답으로 치료약물의 부작용을 경감시키기 위하여, 강력한 갈망과 금단증세를 경험하는 것을 피하기 위하여, 일시적인 인지기능 향상을 위하여 흡연한다는 이야기를 환자들에게서 들을 수 있다.(16) 이러한 흡연으로 얻는 이익과, 흡연으로 인해 발생할 수 있는 위험을 환자가 주관적으로 어느 정도 느끼는가에 대해 임상가가 내원 초기에 확인하고 비교하는 것이 환자에게 금연의 동기를 부여하고 환자의 개별적인 금연치료 계획을 수립하는 데 도움을 줄 수 있다.

2. 조현병

조현병에서의 흡연률은 일반 인구에 비해 3-4배 이상 높고, 대부분 과도한 흡연자이며, 매 흡연 때마다 더 많은 니코틴을 흡수하는 경향을 보인다.(11,17-21)

조현병 스펙트럼 환자 304명을 대상으로 행한 6개의 무작위 대조 시험을 메타분석한 결과, 부프로피온(bupropion) 단독치료와 부프로피온과 니코틴대체요법(nicotine replacement therapy) 병합치료에서의 치료 종료시점 금연 유지율은 10-38%로, 행동치료만 시행한 위약군의 금연 유지율 0-9%에 비해 치료효과가 높은 것으로 나타났다.(22-28) 비록 치료종료 후 재발률은 전반적으로 높은 편이었으나, 위 연구 중 5개의 무작위대조시험에서 시행한 치료종료 후 3개월 추적 관찰에서도 치료군의 금연 유지율은 13.2%, 위약군에서는 3.7%로 치료군의 금연이 상대적으로 높은 비율로 유지되는 것으로 확인되었다.(22-27) 더불어 주목할 점은 이 연구들 중 기존 증상의 악화를 함께 평가한 연구들에서 치료군이 위약군에 비해 증상악화가 더 나타나지 않았다는 것이다.(22-26) 이 연구들에서는 치료군에서 금연 시작 1-4주 전 부프로피온 150 mg (평균 용량)을 치료 초기 4-7일까지는 하루 1회, 이후 11주 동안은 하루 2회 복용하도록 하였으며, 이는 2010년 발간된 Schizophrenia Patient Outcomes Research Team Guideline의 조현병 환자를 대상으로 하는 금연치료 권고안에서 부프로피온 서방정 150 mg을 10-12주 동안 하루 2회 복용하도록 제시한 것과 유사하다.(22-29)

니코틴수용체에 대한 부분 효현제인 바레니클린(varenicline)의 경우 조현병 환자 137명을 대상으로 12주간 약물치료를 시행한 두 건의 무작위대조시험에 대해 메타분석을 시행한 결과, 치료종료 시 치료군의 금연 유지율은 21%, 행동요법만 시행한 위약군에서는 4%로 바레니클린의 치료효과가 확인되었다.(12,20,21) Williams 등이 시행한 연구에서는 치료종료 후 6개월 추적관찰 결과 위약군의 금연 유지율(2%)에 비해 상대적으로 치료군에서의 금연 유지율이 높았다(12%).(30) 바레니클린의 안전성에 대해서는 현재까지의 연구에서는 정신병적 증상 악화와는 관련성이 없는 것으로 확인되었다.(22,30-33)

조현병 스펙트럼 환자의 금연치료로 현재까지 가장 널리 사용되는 치료방법은 니코틴대체요법으로 알려져 있으나, 조현병 환자군을 대상으로는 니코틴 단독치료에 대한 연구

는 드물며 대부분 인지행동치료나 다른 약물치료와 병행한 연구들에서 치료 효과를 보인 것으로 확인되었다.(24-27)

3. 양극성장애

양극성 정동장애 환자 중 흡연자의 비율은 1/3이 넘는 것으로 알려져 있으나, 이들을 대상으로 시행한 금연치료에 대한 연구는 소수에 불과하여 향후 추가적인 임상 연구가 필요할 것으로 보인다.(17,18,34,35) 2개의 예비 연구에서 양극성장애 환자를 대상으로 부프로피온과 바레니클린의 금연치료 효과를 보고하였으나, 연구 참여 환자수가 5명 밖에 되지 않아 치료 효과를 명확히 확인하는데 제한이 있다.(36,37) 현재까지 가장 대규모로 시행된 연구는 Evins 등이 외래 치료중인 안정기 양극성장애 환자 60명을 대상으로 바레니클린과 위약군에 대해 12주간 금연상담을 병행하며 시행한 무작위대조시험으로, 치료종료 시점에서 치료군의 금연 유율은 36%, 위약군은 10%로 확인되었으며 기존 양극성장애 증상의 악화는 확인되지 않았다.(38)

시행된 연구의 수 자체에 제한이 있어 현재까지 양극성장애 환자에서 가장 효과적인 금연치료를 언급하기엔 어려움이 있으나, 정동의 변화 자체가 환자군에서 금연을 시도하는데 영향을 줄 가능성과 불안장애나 물질사용장애와의 높은 공존율이 양극성장애 환자들의 금연치료에 장애물로 작용할 것이라는 제안들은 주목할 만한 것으로 여겨진다.(34,39)

4. 우울장애

우울증의 병력이 있는 집단은 일반인구에 비해 흡연율과 니코틴 의존율이 높을뿐만 아니라, 매일 흡연하는 양상으로 진행할 가능성이 3배 가량 높은 것으로 보고된 바 있다.(40,41) 또한 우울증 병력이 있는 흡연자들의 경우 흡연이 부정적인 정동과 지루함 및 갈망을 줄여주고, 사회생활을 촉진시키고 자극을 증대시킨다고 더 강하게 믿는 것으로 알려져 있다.(42) 이는 이들 환자에서 금연치료가 우울증 치료와 동시에 진행되는 것이 치료 효율성을 높일 가능성을 시사한다.

현재까지 진행된 연구들은 대부분 우울증의 과거력이 있는 사람들을 대상으로 시행되었으며, 현재 우울증을 앓고 있는 환자를 대상으로 한 연구는 상대적으로 드물 뿐만 아니라 현재 우울삽화 상황인 것 자체가 연구에서 제외기준이 되는 경우도 많아 결과를 해석하는 데에는 제한이 있다.(16,43)

Hall 등은 현재 우울증으로 진단받은 환자 268명을 포함한 외래치료 우울증 환자를 대상으로 시행한 연구에서 니코틴 대체요법 또는 니코틴대체요법과 부프로피온 병합치료 및 정기적인 동기강화상담을 시행한 치료군이 금연 자조(self-help) 책자와 지역 금연상담가 목록을 제공받은 대조군에 비해 상대적으로 높은 금연율(치료 18개월 시점, 18% 대 13%)과 치료종료 시점에서 소량의 흡연 양상을 보였으며, 기분증상과 금연의 연관성은 확인되지 않았다고 보고하였다.(44) 이들의 후속 연구에서도 기분증상의 호전은 금연을 유지하는 군과 흡연을 지속하는 군 간 차이가 없는 것을 확인하였으며, 금연 유지군이 흡연 지속군에 비해 소량의 음주를 하는 점을 주목할 만한 점으로 언급하였다.(45) Evins 등이 부프로피온을 인지행동치료-니코틴 대체요법 병합치료에 추가적으로 사용하였을 때의 치료 효과를 확인하기 위해 시행한 무작위대조시험에서는 부프로피온 추가 치료군과 대조군 간 금연율 차이가 없는 것으로 확인되었다.(46)

Anthenelli 등이 하루 10개비 이상 흡연하는 우울증 환자 525명을 대상으로 바레니클린-행동치료군과 행동치료 단독시행 대조군으로 12주간 무작위대조시험을 시행한 결과, 3차례(12주차, 24주차, 52주차) 금연율 평가에서 바레니클린-행동치료군이 두 배 정도 높은 금연율을 보였다(52주차 금연율; 치료군 20%, 대조군 10%). 대조군에 비해 치료군에서 부작용으로 보고된 증상들은 오심(27% 대 10%), 두통(17% 대 11%), 비정상적인 꿈(11% 대 8%), 과민증세(11% 대 8%), 불면(11% 대 5%)이었으며 자살사고 발생은 확인되지 않았다.(47)

van der Meer 등이 우울증 진단을 받거나 우울증세가 있는 흡연자들의 금연치료 무작위대조연구 49건을 대상으로 시행한 메타분석에서는 연구들의 이질성으로 인해 각 치료 약물들의 결과를 종합하는 결합 효과(pooled effect)는 확인하지 못하였으나, 표준적인 금연치료에 정신사회적 기분 증상 중재기법을 추가하는 것이 금연치료 단독에 비해 긍정적인 영향을 주는 것으로 보고하였다.(48) 또한 우울증세를 경험중인 환자군에서 부프로피온을 사용한 4개의 연구를 분석하였을 때 치료군이 위약군에 비해 장기 금연유지에 효과를 나타낸 것으로 확인되었지만 연구에 할당된 대상자 수가 적어 이 결과는 현재까지는 약한 근거로 평가되고 있다.(48)

5. 불안장애

불안장애 환자에서의 평생 흡연율이 최소 45%에서 최대 77%에 달하고, 흡연은 물론이며 니코틴 금단상태가 기존의 불안증상을 악화시킨다는 증거가 여러 연구에서 보고되어 왔음에도 불구하고 이들을 대상으로 한 금연치료 연구는 매우 소수에 불과하다.(11,43,49,50) 현재까지 가장 대규모로 시행된 연구는 군 관련 외상후스트레스장애(post-traumatic stress disorder, PTSD) 환자 943명을 대상으로 시행한 다기관임상연구인데, 부프로피온과 니코틴대체요법 등을 사용한 약물치료를 외상후스트레스장애 치료와 병행하며 정기적으로 금연상담을 받은 군에서 금연치료만 받은 군에 비해 모든 측정 시기의 금연율이 약 2배 가량 높게 나타났다.(51) 이는 다른 정신질환과 마찬가지로, 외상후스트레스장애에서도 금연치료를 기존 정신질환의 치료와 통합하는 것이 효과적일 가능성을 시사한다.(52)

6. 물질사용장애

물질사용장애군의 흡연율은 80-90%로 정신질환군에서 가장 높은 것으로 알려져 금연치료가 반드시 필요할 것으로 인식되는 반면, 이들 환자군의 치료 초기에 금연치료를 병행할 경우 가중되는 금단증상으로 치료 순응도가 저하될 것을 우려하는 치료진에 의해 금연치료 시기를 놓치기도 한다.(11,52) 그러나 금연치료가 단주를 유지하는 데 악영향을 미치지 않을뿐더러, 오히려 알코올과 다른 물질을 절제(sobriety)하는 것과 연관이 있는 것으로 확인되었다.(53-55)

알코올사용장애에서의 금연치료는 니코틴대체요법, 부프로피온, 바레니클린 등을 치료제로 시도한 연구들이 보고되었다. 이 중 니코틴대체요법의 경우는 일반 인구에 비해 금연치료의 효과 크기가 적은 것으로 확인되었고, Kalman 등이 시행한 고용량의 니코틴대체요법을 사용한 연구에서도 금연치료율은 향상되지 않았다.(56-58) 부프로피온은 단주를 유지하는 환자들만을 대상으로 시행한 연구와 개방표지연구(open-label study)에서 효과가 보고되긴 하였으나 결론을 내리기에는 제한이 있고, 최근 시행된 무작위대조 연구에서는 알코올사용장애 환자에서 부프로피온과 니코틴대체요법, 상담을 병용한 금연치료에서 일시적 금연율은 증가하였으나 지속적인 치료효과는 확인되지 않아 향후 연구들을 통해 결론을 내릴 수 있을 것으로 여겨진다.(59-61)

Michell 등이 시행한 과다음주 흡연자에서의 바레니클린

을 사용한 무작위대조시험에서는 치료군의 뚜렷한 흡연량 저하와 음주량의 감소를 보고하였으나, 알코올사용장애 환자는 연구대상에서 제외되어 있었으므로 이에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.(62)

알코올 외 물질사용장애에서의 금연치료에 대한 연구는 극히 드문데, Poling 등은 오피오이드 의존으로 인한 메타돈(methadone) 유지치료를 병행중인 코카인 남용 환자 31명을 대상으로 바레니클린의 금연치료 효과에 대해 연구를 시행하여 치료종료 시점에서 대조군의 8.0%만 흡연량이 감소한 것에 비해 치료군에서는 52.8%가 흡연량을 줄였음을 확인하였다.(63) 이는 기존 연구에서 메타돈 유지치료에서 다른 금연치료 접근방법(니코틴대체요법, 부프로피온, 인지행동치료 등)이 효과가 부족한 것으로 보고된 것을 고려하면 고무적인 결과로 볼 수 있다.(16,64) 최근 Winhusen 등은 코카인과 메스암페타민을 포함한 정신자극제사용장애 환자 538명을 대상으로 무작위 할당 연구를 시행하여 기존 물질사용장애 치료와 부프로피온과 금연상담을 통한 금연치료를 병행하였을 때의 효과를 평가하였고, 금연치료 병행군이 대조군에 비해 더 높은 금연율(25.5% 대 2.2%)과 더불어 유의미한 단약기간의 증가를 확인하여 정신자극제사용장애 환자에서 금연치료를 병행하는 것이 기저의 정신질환에도 긍정적인 영향을 줄 가능성을 제시하였다.(65)

7. 행동치료

임상진료지침에서는 모든 흡연자들은 약물치료와 함께 정신사회적 혹은 행동치료를 받을 것을 권고하고 있다.(66) 본 논문에서 고찰한 모든 연구들은 표준적인 정신사회적 치료의 상황에서 약물치료의 효과를 분석한 것이다. 이러한 연구들에 의하면 정신사회적 치료를 동시에 시행하는 것이 약물치료의 임상적인 이득을 얻는데 필요하다는 것을 암시한다. 하지만 이 연구들은 정신사회적 개입의 필요성에 대해 직접 평가하지 않았고, 정신질환자의 금연치료에 가장 효과적인 정신사회적 개입이 무엇인지에 관한 정보도 주고 있지 않다. 현재까지 시행된 어떠한 연구에서도 정신사회적 개입의 유무에 따른 금연약물치료의 효과를 비교하지 않았다. Buchanan 등이 고찰한 연구에 의하면 소수의 연구들에서 정신질환자의 금연치료를 위한 정신사회적 개입의 효능을 평가하였고, 약물치료와 병합하였을 때의 이득을 나타내고 있지만, 정신사회적 개입의 주 요소에 대해서는 정확하게 기

술하지 못하고 있다.(29)

정신질환자를 위한 금연행동치료로 다양한 전략들이 행해지며, 교육적인 측면(예, 흡연의 건강위험, 다양한 치료적 접근의 효과성, 흡연과 정신증상의 관계), 동기강화 측면(예, 금연과 관련된 개인적인 이득을 확인하기, 흡연을 계속했을 때의 비용), 인지행동 측면(예, 흡연을 유발하는 것을 알아내기, 유발인자에 대처하는 방법 개발, 고위험 상황 계획, 재발예방) 등이 있다.

8. 안전성

조현병 흡연자에게 부프로피온과 바레니클린은 모두 금연에 효과적이며, 이 두 약물은 금연치료기간 동안 신경정신과적 부작용의 위험성을 증가시키지 않는 것으로 보인다.(28,30,38) 금연약물치료로 인한 조현병 기존증상의 악화 또한 현재까지 보고되지 않았다.(23,25,30) 우울장애 환자의 경우, 최근의 금연치료가 아닌, 우울장애 과거력이 금연치료에 따르는 우울증의 재발위험과 관련이 있는 것으로 알려졌다.(67-69) 양극성장애 환자에 관한 안전성 자료는 수 자체가 적어 결론을 낼 수는 없지만, 초기 대조군 연구에서 금연이나 바레니클린이 정신증상의 심각도를 증가시키거나 질병경과를 악화시킨다는 증거는 확인되지 않았다.(36-38,70)

결 론

정신질환자는 매우 높은 흡연율을 보이며 흡연관련 질환으로 인해 조기에 사망하지만, 금연치료를 받기 원하고, 받을 수 있으며, 받아야 한다. 정신질환자의 경우 일반인구에 비해 흡연율이 높고 의존도가 심할 뿐 아니라 금연약물치료 중단 후 빨리 재발되고 재발을 또한 높아 이들이 금연으로 건강상의 이득을 얻으려면 약물 유지요법이 필요하다는 주장이 제기되어 왔다. 조현병과 양극성장애 환자를 대상으로 한 유지 약물치료는 금연유지를 향상시키는 효과를 보여 이러한 주장을 뒷받침한다.(28) 조현병 환자의 금연치료에 관한 임상진료지침 연구는 많이 이루어졌으나, 양극성장애, 우울증, 불안장애, 물질사용장애 환자의 금연 진료지침을 마련하는 연구들은 앞으로 활발히 시행되어야 할 것으로 보인다. 향후 연구에서는 정신질환을 가진 흡연자를 위한 행동치료 유형, 초기치료 실패 후 치료순서, 적절한 치료기간 등

에 관한 중요한 의문점들을 다루어야 할 것이다. 정신건강의학과 의사나 일차진료 의사는 모든 정신질환 흡연자들에게 금연치료를 권고해야 하며, 기존의 정신증상을 잘 관찰하며 행동치료와 약물치료를 병행함으로써 환자가 효과적으로 금연할 수 있도록 도와야 한다.

감사의 글

이 논문은 2015년 보건복지부 국립서울병원 내부연구과제 연구비(No. 2015-05)의 지원으로 이루어짐(This work was supported by an intramural research grant from Seoul National Hospital, Ministry of Health & Welfare, #2015-05).

요 약

정신질환자들은 일반인구에 비해 높은 흡연율과 낮은 금연 성공률을 보일 뿐만 아니라, 이들에게 담배 관련 질환들은 주된 사인으로 여겨진다. 정신질환을 가진 흡연자들은 대부분의 대규모 니코틴의존 치료연구에서 제외되어 왔지만, 최근 들어 임상가들이 정신질환자의 금연치료를 시행할 수 있는 많은 근거들이 나오고 있다. 본고를 통해 정신질환자를 대상으로 한 금연치료의 안전성과 효능에 대한 근거를 살펴 보았다. 조현병 환자들은 니코틴대체요법 여부에 관계없이 바레니클린이나 부프로피온을 행동치료와 함께 받아야 한다. 아직 연구결과가 충분하지는 않지만, 양극성장애나 우울증환자 역시 바레니클린과 행동요법의 복합치료에 효과가 좋고 부작용 또한 비교적 경하다는 것이 증명되고 있다. 외상후 스트레스장애 환자의 금연치료에서 부프로피온과 니코틴대체요법이 금연율을 높이는 데 효과적이었다. 그러나 알코올사용장애 환자의 경우, 니코틴대체요법이나 부프로피온의 치료효과는 제한적이었다. 대조시험에 의하면 정신질환자들의 경우 금연약물치료로 인해 기존의 정신증상이 악화되거나 정신과적 부작용이 증가한다는 증거는 없다. 정신질환을 가진 흡연자의 대다수가 금연을 원하고 있으며, 이들에게 행동적 지지와 함께 금연약물치료는 효과적이면서도 안전하다는 근거들이 모아지고 있다.

중심단어: 담배사용장애; 정신질환; 조현병; 양극성장애;

우울장애; 불안장애; 물질사용장애; 금연; 약물치료; 행동
치료

References

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2013 Statistics of health behavior and chronic diseases. Cheongju: Ministry of Health & Welfare; 2014.
2. Cook BL, Wayne GF, Kafali EN, Liu Z, Shu C, Flores M. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *JAMA* 2014; 311: 172-82.
3. McClave AK, McKnight-Eily LR, Davis SP, Dube SR. Smoking characteristics of adults with selected lifetime mental illnesses: results from the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health* 2010; 100: 2464-72.
4. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res* 2014; 48: 102-10.
5. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013; 381: 133-41.
6. Jha P, Ramasundaramhettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 341-50.
7. Schroeder SA, Morris CD. Confronting a neglected epidemic: tobacco cessation for persons with mental illnesses and substance abuse problems. *Annu Rev Public Health* 2010; 31: 297-314.
8. Tidey JW, Rohsenow DJ. Smoking expectancies and intention to quit in smokers with schizophrenia, schizoaffective disorder and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2009; 115: 310-6.
9. Evins AE, Cather C, Laffer A. Treatment of tobacco use disorders in smokers with serious mental illness: toward clinical best practices. *Harv Rev Psychiatry*. 2015; 23(2): 90-8.
10. Evins AE. Reassessing the safety of varenicline. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1385-7.
11. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284(20): 2606-10.
12. Montoya ID, Herbeck DM, Svikis DS, Pincus HA. Identification and treatment of patients with nicotine problems in routine clinical psychiatry practice. *Am J Addict* 2005; 14(5): 441-54.
13. Weinberger AH, Reutenauer EL, Allen TM, Termine A, Vessicchio JC, Sacco KA, et al. 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 Alcohol Depend* 2007; 86(2-3): 278-82.
14. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86(9): 1119-27.
15. Rüther T, Bobes J, De Hert M, Svensson TH, Mann K, Batra A, et al. EPA guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *Eur Psychiatry* 2014; 29(2): 65-82.
16. Mackowick KM, Lynch MJ, Weinberger AH, George TP. Treatment of tobacco dependence in people with mental health and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14(5): 478-85.
17. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Schroeder J, et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv* 2013; 64(1): 44-50.
18. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(3): 248-54.
19. de Leon J, Diaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L. Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 2002; 56(1-2): 47-54.
20. Olincy A, Young DA, Freedman R. Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 1997; 42(1): 1-5.
21. Williams JM1, Ziedonis DM, Abanyie F, Steinberg ML, Foulds J, Benowitz NL. Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. *Schizophr Res* 2005; 79(2-3): 323-35.
22. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD007253.
23. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ, et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52(1): 53-61.
24. 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.
25. Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E, et al. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27(4): 380-6.
26. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM, et al. A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 63(11): 1092-6.
27. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 2001; 3(4): 397-403.
28. Weiner E, Ball MP, Buchholz AS, Gold JM, Evins AE, McMahon RP, et al. Bupropion sustained release added to group support for smoking

- cessation in schizophrenia: a new randomized trial and a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(1): 95-102.
29. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36(1): 71-93.
 30. Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(5): 654-60.
 31. Weiner E, Buchholz A, Coffay A, Liu F, McMahon RP, Buchanan RW, et al. *Schizophr Res* 2011; 129(1): 94-5.
 32. Pachas GN, Cather C, Pratt SA, Hoepfner B, Nino J, Carlini SV, et al. Varenicline for Smoking Cessation in Schizophrenia: Safety and Effectiveness in a 12-Week, Open-Label Trial. *J Dual Diagn* 2012; 8(2): 117-25.
 33. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013; 170(12): 1460-7.
 34. George TP, Wu BS, Weinberger AH. A Review of Smoking Cessation in Bipolar Disorder: Implications for Future Research. *J Dual Diagn* 2012; 8(2): 126-30.
 35. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthenelli RM. *Bipolar Disord* 2011; 13(5-6): 439-53.
 36. Weinberger AH, Vessicchio JC, Sacco KA, Creeden CL, Chengappa KN, George TP. A preliminary study of sustained-release bupropion for smoking cessation in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(5): 584-7.
 37. Wu BS, Weinberger AH, Mancuso E, Wing VC, Haji-Khamneh B, Levinson AJ, et al. A Preliminary Feasibility Study of Varenicline for Smoking Cessation in Bipolar Disorder. *J Dual Diagn* 2012; 8(2): 131-2.
 38. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(2): 145-54.
 39. Ostacher MJ, Nierenberg AA, Perlis RH, Eidelman P, Borrelli DJ, Tran TB, et al. The relationship between smoking and suicidal behavior, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(12): 1907-11.
 40. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(11): 1107-15.
 41. Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski P. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(2): 161-6.
 42. Weinberger AH, George TP, McKee SA. Differences in smoking expectancies in smokers with and without a history of major depression. *Addict Behav* 2011; 36(4): 434-7.
 43. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res* 2008; 10(12): 1691-715.
 44. Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ, Eisendrath S, Rossi JS, Redding CA, et al. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial. *Am J Public Health* 2006; 96(10): 1808-14.
 45. Prochaska JJ, Hall SM, Tsoh JY, Eisendrath S, Rossi JS, Redding CA, et al. Treating tobacco dependence in clinically depressed smokers: effect of smoking cessation on mental health functioning. *Am J Public Health* 2008; 98(3): 446-8.
 46. Evins AE, Culhane MA, Alpert JE, Pava J, Liese BS, Farabaugh A, et al. A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(6): 660-6.
 47. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159(6): 390-400.
 48. van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, Cuijpers P. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD006102.
 49. Isensee B, Wittchen HU, Stein MB, Höfler M, Lieb R. Smoking increases the risk of panic: findings from a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(7): 692-700.
 50. Kimbrel NA, Morissette SB, Gulliver SB, Langdon KJ, Zvolensky MJ. The effect of social anxiety on urge and craving among smokers with and without anxiety disorders. *Drug Alcohol Depend* 2014; 135: 59-64.
 51. McFall M, Saxon AJ, Malte CA, Chow B, Bailey S, Baker DG, et al. Integrating tobacco cessation into mental health care for posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(22): 2485-93.
 52. Joseph AM, Willenbring ML, Nugent SM, Nelson DB. A randomized trial of concurrent versus delayed smoking intervention for patients in alcohol dependence treatment. *J Stud Alcohol* 2004; 65(6): 681-91.
 53. Nieva G, Ortega LL, Mondon S, Ballbè M, Gual A. Simultaneous versus delayed treatment of tobacco dependence in alcohol-dependent outpatients. *Eur Addict Res* 2011; 17(1): 1-9.
 54. Prochaska JJ. Ten critical reasons for treating tobacco dependence in inpatient psychiatry. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2009; 15(6): 404-9.
 55. Reid MS, Fallon B, Sonne S, Flammino F, Nunes EV, Jiang H et al. Smoking cessation treatment in community-based substance abuse rehabilitation programs. *J Subst Abuse Treat* 2008; 35(1): 68-77.
 56. Hurt RD, Dale LC, Offord KP, Croghan IT, Hays JT, Gomez-Dahl L. Nicotine patch therapy for smoking cessation in recovering alcoholics. *Addiction* 1995; 90(11): 1541-6.
 57. Hays JT, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, Patten CA, Hurt RD, et al. Response to nicotine dependence treatment in smokers with current and past alcohol problems. *Ann Behav Med* 1999; 21(3): 244-50.

58. Kalman D, Kahler CW, Garvey AJ, Monti PM. High-dose nicotine patch therapy for smokers with a history of alcohol dependence: 36-week outcomes. *J Subst Abuse Treat* 2006; 30(3): 213-7.
59. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 173-8.
60. Karam-Hage M, Robinson JD, Lodhi A, Brower KJ. Bupropion-SR for smoking reduction and cessation in alcohol-dependent outpatients: a naturalistic, open-label study. *CurrClinPharmacol* 2014; 9(2): 123-9.
61. Kalman D, Herz L, Monti P, Kahler CW, Mooney M, Rodrigues S, et al. Incremental efficacy of adding bupropion to the nicotine patch for smoking cessation in smokers with a recent history of alcohol dependence: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2011; 118(2-3): 111-8.
62. Mitchell JM, Teague CH, Kayser AS, Bartlett SE, Fields HL. Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 223(3): 299-306.
63. Poling J, Rounsaville B, Gonsai K, Severino K, Sofuoglu M. The safety and efficacy of varenicline in cocaine using smokers maintained on methadone: a pilot study. *Am J Addict* 2010; 19(5): 401-8.
64. Okoli CT, Khara M, Procyshyn RM, Johnson JL, Barr AM, Greaves L. Smoking cessation interventions among individuals in methadone maintenance: a brief review. *J Subst Abuse Treat* 2010; 38(2): 191-9.
65. Winhusen TM, Brigham GS, Kropp F, Lindblad R, Gardin JG 2nd, Penn P, et al. A randomized trial of concurrent smoking-cessation and substance use disorder treatment in stimulant-dependent smokers. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(4): 336-43.
66. Fiore FC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, 2008.
67. Tsoh JY, Humfleet GL, Munoz RF, Reus VI, Hartz DT, Hall SM. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 368-74.
68. Kahler CW, Brown RA, Ramsey SE, Niaura R, Abrams DB, Goldstein MG, et al. Negative mood, depressive symptoms, and major depression after smoking cessation treatment in smokers with a history of major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 2002; 111: 670-5.
69. Torres LD, Barrera AZ, Delucchi K, Penilla C, Perez-Stable EJ, Munoz RF. Quitting smoking does not increase the risk of major depressive episodes among users of Internet smoking cessation interventions. *Psychol Med* 2010; 40: 441-9.
70. Chengappa KN, Perkins K, Brar JS, Schlicht PJ, Turkin SR, Hetrick ML, et al. Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: a randomised, double blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 765-72.