

# Fajčenie tabaku a depresia

MUDr. Michal Turček, PhD.

Psychiatrická klinika LF UK a UN Bratislava

V predkladanej práci podávame prehľad o súvislostiach medzi fajčením tabaku (závislosťou od tabaku) a depresiou (monopolárnu depresívnu poruchu). Ľudia trpiaci afektívnymi poruchami sú častejší fajčiari tabaku ako ostatná populácia, denné fajčenie tabaku a pokusy o abstinenciu sú prospektívne asociované s rizikom výskytu depresívneho syndrómu. Fajčenie môže rôznymi cestami ovplyvňovať odpoveď pacientov na liečbu základnej psychickej poruchy. Významnú rolu pritom zohrávajú zložky tabakového dymu (nikotín, inhibítory monoaminoxidáz, polycyklické aromatické uhľovodíky, voľné radikály). Tabak síce môže predstavovať samoliečebnú anti-depresívnu modalitu u pacientov s afektívnymi poruchami, ale v dlhodobom kontexte je pre priebeh ochorenia rizikovým faktorom a je možné, že u predisponovaných jedincov dokonca funguje ako spúšťač prvých epizód depresie.

**Kľúčové slová:** fajčenie, tabak, nikotín, inhibítory monoaminoxidázy, polycyklické aromatické uhľovodíky, stres, depresia, komorbidita.

## Tobacco smoking and depression

In the present paper we review the links between tobacco smoking (tobacco dependence) and depression (monopolar depressive disorder). People suffering from affective disorders are more likely to be daily tobacco smokers than the rest of the population, moreover daily tobacco smoking and smoking cessation are prospectively associated with the risk of developing depressive syndrome. Smoking can influence the therapy outcome of the underlying disorder in different ways. The components of tobacco smoke (nicotine, monoamine oxidase inhibitors, polycyclic aromatic hydrocarbons, free radicals) play important role here. Tobacco may represent attempts of anti-depressant self-medication modality in patients with affective disorders, but in the long-term context it increases the risk of failure in treatment. It is also possible that tobacco smoking also acts as a trigger of the first episodes of depression in susceptible individuals.

**Key words:** smoking, tobacco, nicotine, monoamine oxidase inhibitors, polycyclic aromatic hydrocarbons, stress, depression, comorbidity.

Psychiatr. prax; 2013; 14(2): 52–55

## Úvod

Podiel závislých od tabaku v dospeljej populácii na Slovensku je podľa jedinej dostupnej reprezentatívnej epidemiologickej štúdie až 28 % (20). Približne polovica závislých od tabaku súčasne trpí nejakou psychickou poruchou a celoživotné riziko jej rozvoja je viac ako 5-násobné oproti nefajčiarom (11, 32). Na druhej strane, pacienti s (inou) psychickou poruchou sú až 3-krát častejší fajčiari ako ostatná populácia, s ohľadom na špecifickú poruchu (10, 31). V našej práci sa zaoberáme komorbiditou denného fajčenia resp. závislosti od tabaku a depresie. Zameriavame sa pritom na monopolárnu depresívnu poruchu (MDP), ktorej celoživotný výskyt vo všeobecnej populácii sa odhaduje približne na 20 % (39). U depresívnych pacientov je tabak najčastejšie nadužívanou látkou spomedzi všetkých drog (53). Zároveň celoživotná prevalencia depresívnej poruchy je takmer dvojnásobne vyššia u tých, ktorí niekedy v živote cigarety aspoň raz fajčili ako u tých, ktorí nikdy nefajčili (16).

## Epidemiológia komorbidity

Výber z nám známych štúdií zaoberajúcich sa problematikou epidemiológie komorbidity denného fajčenia tabaku ( $\geq 5$  cigariet denne) resp. tabakovej závislosti pri depresívnej poruche a *vice versa* zobrazujú tabuľky 1 a 2. Súčasné

**Tabuľka 1.** Fajčenie tabaku pri monopolárnej depresívnej poruche (5, 19, 31, 32, 49, 52, 53)

Autori	Rok publikácie	N	Cieľová populácia	Diagnostické kritériá	Súčasná prevalencia	Celoživotná prevalencia
Lasser a kol.	2000	4 411	P	DSM-III-R	44,7 % (DF)	60,4 % (DF)
Zimmerman – Chelminski – Mc Dermut	2002	479	A	DSM-IV	27,3 % (Z)	38,2 % (Z)
Vanable a kol.	2003	2 774	H	DSM-IV	59,5 % (DF)	
Hasin a kol.	2005	43 093	P	DSM-IV	30,0 % (Z)	
Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8 841	P	ICD-10	38,4 % (DF)	
Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	32 675	P	DSM-IV	41,3 % (DF)	
Botega a kol.	2010	4 352	H	ICD-10	21,4 % (Z)	
Yun a kol.	2012	1 288	P	ICD-10	19,8 % (DF)	

**Tabuľka 2.** Monopolárna depresívna porucha pri fajčení tabaku (5, 11, 15, 18, 23, 26, 32, 46)

Autori	Rok publikácie	N	Cieľová populácia	Diagnostické kritériá	Súčasná prevalencia	Celoživotná prevalencia
Glassman a kol.	1988	71	H	DSM-III		60,6 % (Z)
Tsoh a kol.	2000	304	A	DSM-III-R	14,1 % (Z)	
Kandel – Huang – Davies	2001	39 994	P	DSM-IV	14,9 % (Z)	
Farrel a kol.	2001	10 018	P	ICD-10	3,7 % (Z)	
Grant a kol.	2004	43 093	P	DSM-IV	16,6 % (Z)	
Khaled a kol.	2009	10 236	P	DSM-III-R	11,4 % (DF)	
Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	9 282	P	DSM-IV	5,6 % (DF)	
Lawrence – Mitrou – Zubrick	2009	8 841	P	ICD-10	7,0 % (DF)	
Botega a kol.	2010	4 352	H	ICD-10	17,7 % (Z)	

DF – denné fajčenie, Z – závislosť, H – hospitalizovaní pacienti, A – ambulantní pacienti, P – všeobecná populácia

prevalencia denného fajčenia tabaku pri MDP sa pohybuje v rozpätí 20 – 60 %; súčasná prevalencia MDP pri dennom fajčení tabaku je približne 10 – 20 %.

### Tabak ako modifikátor klinického obrazu afektívnych porúch

Najvýznamnejšou psychoaktívnou látkou v tabakovom dyme podieľajúcou sa na závislosti je psychostimulačne účinkujúci nikotín (44), ktorý je agonistom nikotínových acetylcholínových receptorov (nAChR) v mozgu, ale aj v iných tkanivách. Abstinenciálny syndróm u pacientov závislých od tabaku trvá 1 – 5 týždňov (7). Za povšimnutie stojí, že zoznam možných abstinenciálnych symptómov zahŕňa v podstate viaceré jadrové a prídavné známky depresie: depresívnu alebo dysforickú náladu, úzkosť, poruchu koncentrácie, hyposomni, hyperorexiu, hypobúliu, podráždenosť (51). Nie je preto nezrozumiteľné, že otázka spojitosti závislosti od tabaku a depresie sa (ne)priamo sama ponúka.

Nápadná podobnosť uvedenej symptomatiky môže spôsobovať problémy pri klinickom hodnotení pacientov a stanovovaní diagnózy. Pacient, ktorý v rámci afektívnej poruchy fajčiť prestane alebo ho významne obmedzí, môže vykazovať zvýraznenú depresívnu symptomatiku – determinovanú sumáciou prejavov základnej poruchy a abstinenciálneho syndrómu. V prípadoch afektívnych syndrómov navodených psychoaktívnou látkou by stanovenie duálnej diagnózy bolo zaťažené falošne pozitívnou chybou. Literatúra nás upozorňuje na situácie, keď nejde o pravú komorbiditu a indukovaný depresívny syndróm časom spontánne odznie (45). Ak však depresívna symptomatika pretrváva, je nutné zvážiť duálnu diagnózu afektívnej poruchy a závislosti (29). V animálnych štúdiách sa ukázalo, že abstinenciálny syndróm od psychostimulancí môže byť u predisponovaných jedincov predobrazom „pravej“ depresívnej epizódy (3).

### Tabak ako antidepresívum

Tabakový dym účinkuje v CNS rôznymi cestami, ktorých aktivácia vedie k zvýšenej hladine sérotonínu, noradrenalinu i dopamínu – mediátorov, ktorých nedostatočnú aktivitu považujeme za kľúčovú v patogenéze depresie (37).

Nikotín spôsobuje v CNS zvýšené vyplavovanie dopamínu, noradrenalinu, sérotonínu, ale aj  $\beta$ -endorfinu, glutamátu a GABA (4). Deje sa to najmä prostredníctvom účinku na presynaptické  $\alpha_4\beta_2$  a  $\alpha_7$  subtypy nAChR v mozgu (10).

Stres je významnou súčasťou patogenézy afektívnych porúch, najmä depresie (36). Akútna

stresová odpoveď je cestou aktivácie hypotalamo-hypofyzárnno-nadobličkovej osi spojená s vylučovaním kortizolu, ktorý vedie v CNS k zvýšenej sérotonínergickej a noradrenergetickej neurotransmisii. Chronická stresová odpoveď však súvisí s desenzitizáciou glukokortikoidových receptorov v CNS, a tým následne k znižovaniu hladín sérotonínu a noradrenalinu (14). Podnet, ktorý v akútnej fáze zlepšuje emotivitu, sa pri svojom chronickom pôsobení stáva týmto mechanizmom škodlivým. Nikotínom sprostredkovaná aktivácia cholinergickej protizápalovej dráhy (cestou stimulácie  $\alpha_7$  nAChR v periférii) môže významne redukovať vplyv stresu na znižovanie hladín sérotonínu a noradrenalinu. Ide o účinky, ktoré môžeme bez nadsadzovania pomenovať ako antidepresívne (22).

Okrem nikotínu je však v tabakovom dyme prítomných aj niekoľko identifikovaných inhibítorov monoaminoxidáz – IMAO (21, 28), ktoré pri (dlhodobom) fajčení inhibíciou odbúravania monoamínov spôsobujú zvýšenie hladín sérotonínu, noradrenalinu a dopamínu v mozgu. Fajčenie tabakového dymu aj touto cestou navodzuje neurobiologické zmeny, ktoré sú analogické účinkom antidepresív.

Zdá sa teda, že časť depresívnych pacientov môže fajčiť tabak za účelom samoliečby ako antidepresívum (42). Túto skúsenosť aj spontánne referujú niektorí závislí od tabaku, u ktorých sa v súvislosti s pokusmi o abstinenciu objavujú depresívne symptómy (33). Využitie tabaku ako antidepresíva však komplikujú viaceré skutočnosti. Po prvé, nikotínová závislosť vedie pri stabilizovanom počte vyfajčených cigariet k pozvoľnému znižovaniu hladín najmä sérotonínu a noradrenalinu v CNS (30). Po druhé, množstvo voľných radikálov a látok s vysokým oxidačným potenciálom v tabakovom dyme sú v skutočnosti stresorom, ktorý (antagonisticky oproti nikotínom sprostredkovej cholinergickej protizápalovej dráhe) pri chronickom pôsobení prispieva k zníženiu hladín neuromediátorov (1). Po tretie, na antidepresívnom účinku tabaku sa môže významne podieľať aj presvedčenie o ňom u pacientov s depresívnou poruchou – tento placebo efekt je významne silnejší ako u pacientov-nefajčiarov (50).

### Tabak ako faktor zhoršujúci prognózu afektívnych porúch

Denní fajčiari tabaku sú náchylnejší k častejším a výraznejším prejavom rôznych alterácií emotivity ako je anhedónia, depresívna nálada i úzkosť (2). Zaujímavé je, že napriek tomu depresívni pacienti, ktorí v minulosti fajčili, sa v období zhoršenia afektívnej poruchy skôr vracajú

k fajčeniu tabaku ako pacienti so stabilizovanou MDP (27). Tento vzťah je užší u žien ako u mužov a môže byť odrazom snahy o úľavu depresívnych symptómov (41).

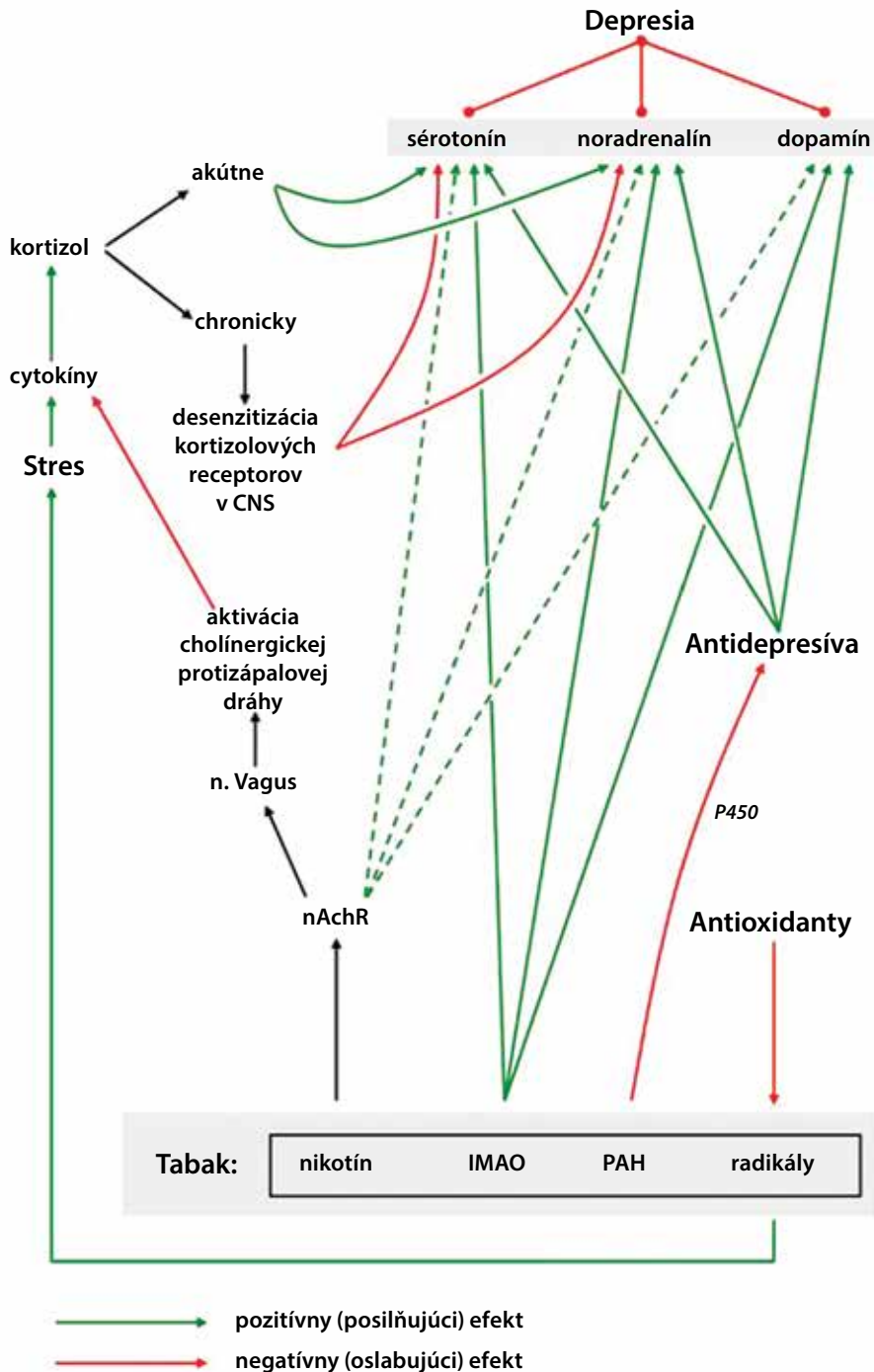
Závislí od tabaku majú až 3-násobné riziko výskytu suicidií oproti nefajčiarom, zvlášť ohrozenou podskupinou sú pacienti zároveň liečení pre MDP (25, 35). Najplauzibilnejším vysvetlením tejto súvislosti sa javí prepojenie suicidalít na dekompenzáciu základnej psychickej poruchy u fajčiarov tabaku (10).

V našich podmienkach sme uskutočnili follow-up štúdiu hospitalizovaných pacientov s afektívnou poruchou a sledovali sme súčasne sa vyskytujúce nadužívanie psychoaktívnych látok (47). Zistili sme, že pacienti liečení pre depresívnu epizódu afektívnej poruchy a súčasne závislí od tabaku majú už v krátkodobom horizonte 4 týždňov po prepustení z hospitalizácie signifikantne vyšší počet depresívnych symptómov ako nefajčiari, hoci pri prepustení z nemocnice sa v miere depresivity obe skupiny signifikantne nelíšili.

### Tabak ako faktor súvisiaci s novými epizodami afektívnych porúch

V epidemiologických štúdiách sa opakovane zistila časová nadväznosť objavenia sa klinicky závažnej depresívnej symptomatológie u pacientov závislých od tabaku pokúšajúcich sa o ukončenie fajčenia (16), keď sa už v prvých 3 mesiacoch od ukončenia fajčenia 7-násobne zvyšuje riziko relapsu depresívnej epizódy (17). U signifikantnej časti fajčiarov sa aj bez anamnézy depresívnej poruchy rozvíja depresívna symptomatológia počas abstinencie, kvôli ktorej títo často zlyhávajú pri pokusoch o liečbu vlastnej závislosti (8). Rozvoj depresívnej symptomatológie pri odvykaní od fajčenia je navyše výraznejší u pacientov s anamnézou depresívnej poruchy ako u pacientov bez predchádzajúcej depresívnej epizódy (46). Fajčiari s príznakmi depresívnej poruchy sa oveľa ťažšie zbavujú svojej závislosti a potrebujú viac pokusov na dosiahnutie abstinencie ako pacienti bez príznakov depresie (38).

Dánska longitudinálna štúdia preukázala, že existuje lineárna závislosť rizika hospitalizácie pre depresívnu poruchu od množstva denne vyfajčeného tabaku, pričom pri dlhodobom (> 20 rokov) fajčení aspoň 20 cigariet denne je toto riziko (oproti nefajčiarom) približne dvojnásobné (12). Epidemiologické výskumy vzájomnej komorbidity nadužívania tabaku a afektívnych porúch tradične implikujú predpoklad, že pozorovaná zmena (zvýšenie) komorbídnej prevalencie odráža zmenu **frekvencie** objavovania sa epizód

**Obrázok 1.** Interakcie medzi fajčením tabaku a depresiou

uvažovanej psychickej poruchy. Menej sa venuje pozornosti testovaniu hypotéz, či k pozorovanému fenoménu aspoň do istej miery neprispieva zvýšenie *incidencie* novovzniknutých porúch. Jedným z prelomových zistení v tejto otázke môžu byť výsledky austrálskej štúdie, v ktorej denné fajčenie tabaku u žien súviselo s 2-krát častejším rizikom objavenia *de novo* depresívnych epizód ako u nefajčiacich kontrol (40). Na doplnenie sa tu žiada uviesť, že v štúdiách dvojčiat sa zistilo zdieľanie spoločnej genetickej predispozície ovplyvňujúcej vzájomnú komorbiditu závislosti od tabaku a veľkej depresívnej poruchy (34).

### Interakcie tabakového dymu s antidepresívami

V tabakovom dyme sa nachádza približne 500 rôznych polycyklických aromatických uhľovodíkov – PAH (43), ktoré po prieniku do organizmu dokážu v pečeni zrýchliť odbúvanie (biotransformáciu a elimináciu) metabolizovaných antidepresív cestou indukcie izoenzymov cytochrómu P450: CYP1A1, CYP1A2 a CYP2E1, resp. konjugáčnych enzýmov. Tento účinok bol doposiaľ klinicky preukázaný pri imipramíne (6), fluvoxamíne (24), duloxetíne (13), venlafaxíne (48) a trazodóne (9); pri mnohých liečivách doposiaľ

chýbajú štúdie. Spoločným výstupom farmakokinetických interakcií je zrýchlené odbúvanie, zníženie plazmatickej koncentrácie liečiva a tým potenciálne zníženie jeho účinnosti (i vedľajších účinkov) pri súčasnom fajčení tabaku.

### Záver

Náš integratívny pohľad na vzťahy medzi fajčením tabaku a depresiou načrtávame na obrázku 1. Súvislosť depresie s fajčením tabaku je pomerne komplikovaná. Fajčenie tabaku na jednej strane preukázateľne účinkuje ako anti-depresívum – pôsobením nikotínu a inhibítorov monoaminoxidáz. Na strane druhej vznikajúca tolerancia na nikotín a oxidačné zložky tabakového dymu antidepresívny efekt tabaku zoslabujú. Polycyklické aromatické uhľovodíky v tabakovom dyme môžu navyše spôsobovať zrýchlené odbúvanie niektorých antidepresív a tým znižovanie ich účinnosti. Fajčenie tabaku síce môže predstavovať samoliečebnú antidepresívnu modalitu u pacientov s afektívnymi poruchami (najmä pri sebareflexii zhoršujúcej sa nálady), ale v dlhodobom kontexte je pre priebeh ochorenia rizikovým faktorom (zvlášť pri pokusoch o abstinenciu) a je možné, že u predisponovaných jedincov dokonca funguje ako spúšťač prvých epizód depresie.

U pacientov s depresívnou poruchou, ktorí zároveň fajčia tabak, musíme počítať s častejšími recidívami depresívnych epizód a možnými problémami v liečbe základnej poruchy. Jedným z vhodných opatrení sa tu javí (okrem pridať antioxidantov resp. motivovania pacientov k abstinencii) voľba takých antidepresív, ktoré nemajú potenciálne farmakokinetické interakcie s tabakom. Podobne u pacientov závislých od tabaku, ktorí sa snažia fajčenie ukončiť, je potrebné pamätať na riziko objavenia sa klinicky významnej depresívnej symptomatiky. Aj tu použitie antidepresív (špecificky napr. bupropiónu) napomáha zvyšovať efektivitu liečby samotnej závislosti, ako aj redukovať riziko objavenia klinicky závažných príznakov depresie.

### Literatúra

1. Ahmad A, Rasheed N, Banu N, Palit G. Alterations in monoamine levels and oxidative systems in frontal cortex, striatum, and hippocampus of the rat brain during chronic unpredictable stress. *Stress* 2010; 13: 355–364.
2. Ameringer KJ, Leventhal AM. Applying the Tripartite Model of Anxiety and Depression to Cigarette Smoking: An Integrative Review. *Nicotine Tob Res* 2010; 12: 1183–1194.
3. Barr AM, Markou A. Psychostimulant withdrawal as an inducing condition in animal models of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 675–706.
4. Benešová O. Nikotinové receptory acetylcholinu: Štruktúra, funkcia a význam v psychiatrii. *Psychiatrie* 2003; 7: 31–37.

5. Botega NJ, Mitsuushi GN, Azevedo RC et al. Depression, alcohol use disorders and nicotine dependence among patients at a general hospital. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32: 250–256.
6. Brøsen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 20–25.
7. Covey LS. Tobacco cessation among Patients with depression. *Prim Care* 1999; 26: 691–706.
8. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Major Depression Following Smoking Cessation. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 263–265.
9. Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001; 15: 469–494.
10. Dome P, Lazary J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 295–342.
11. Farrell M, Howes S, Bebbington P et al. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of a national household survey. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 432–437.
12. Flensburg-Madsen T, Von Scholten MB, Flachs EM, Mortensen EL, Prescott E, Tolstrup JS. Tobacco smoking as a risk factor for depression. A 26-year population-based follow-up study. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 143–149.
13. Fric M, Pfuhlmann B, Laux G et al. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 151–155.
14. Froger N, Palazzo E, Boni C et al. Neurochemical and behavioral alterations in glucocorticoid receptor-impaired transgenic mice after chronic mild stress. *J Neurosci* 2004; 24: 2787–2796.
15. Glassman AH, Stetner F, Walsh BT et al. Heavy Smokers, Smoking Cessation, and Clonidine. Results of a Double-blind, Randomized Trial. *JAMA* 1988; 259: 2863–2866.
16. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS et al. Smoking, Smoking Cessation, and Major Depression. *JAMA* 1990; 264: 1546–1549.
17. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 1929–1932.
18. 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: 1107–1115.
19. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of Major Depressive Disorder. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1097–1106.
20. Heretik A ml, Heretik A st, Novotný V, Pečeňák J, Ritomský A. EPIAF – Epidemiológia alkoholizmu a fajčenia na Slovensku. *Nové Zámky: Psychoprof* 2008; 152 s.
21. Herraiz T, Chaparro C. Human monoamine oxidase is inhibited by tobacco smoke:  $\beta$ -carboline alkaloids act as potent and reversible inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 326: 378–386.
22. Chen H, Fu Y, Sharp BM. Chronic Nicotine Self-Administration Augments Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Responses to Mild Acute Stress. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 721–730.
23. Kandel DB, Huang FY, Davies M. Comorbidity between patterns of substance use dependence and psychiatric syndromes. *Drug Alcohol Depend* 2001; 64: 233–241.
24. Katoh Y, Uchida S, Kawai M et al. Effects of Cigarette Smoking and Cytochrome P450 2D6 Genotype on Fluvoxamine Concentration in Plasma of Japanese Patients. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 285–288.
25. Kessler RC, Berglund PA, Borges G et al. Smoking and suicidal behaviors in the National Comorbidity Survey: Replication. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195: 369–377.
26. Khaled SM, Bulloch A, Exner DV, Patten SB. Cigarette Smoking, Stages of Change, and Major Depression in the Canadian Population. *Can J Psychiatry* 2009; 54: 204–208.
27. Khaled SM, Bulloch AG, Williams JVA, Lavorato DH, Patten SB. Major Depression Is a Risk Factor for Shorter Time to First Cigarette Irrespective of the Number of Cigarettes Smoked Per Day: Evidence From a National Population Health Survey. *Nicotine Tob Res* 2011; 11: 1059–1067.
28. Khalil AA, Davies B, Castagnoli N Jr. Isolation and characterization of a monoamine oxidase B selective inhibitor from tobacco smoke. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 3392–3398.
29. Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg A, Hayward C, Varady A. Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav* 2003; 28: 461–470.
30. Kirch DG, Gerhardt GA, Shelton RC, Freedman R, Wyatt RJ. Effect of chronic nicotine administration on monoamine and monoamine metabolite concentrations in rat brain. *Clin Neuropharmacol* 1987; 10: 376–383.
31. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study. *JAMA* 2000; 284: 2606–2610.
32. Lawrence D, Mitrou F, Zubrick FR. Smoking and mental illness: results from population surveys in Australia and the United States. *BMC Public Health* 2009; 9: 285.
33. Lerman C, Audrain J, Orleans CT et al. Investigation of mechanisms linking depressed mood to nicotine dependence. *Addict Behav* 1996; 21: 9–19.
34. Lyons M, Hitsman B, Xian H et al. A twin study of smoking, nicotine dependence, and major depression in men. *Nicotine Tob Res* 2008; 10: 97–108.
35. Malone KM, Waternaux C, Haas GL, Cooper TB, Li S, Mann JJ. Cigarette Smoking, Suicidal Behavior, and Serotonin Function in Major Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 773–779.
36. Mc Quade R, Young AH. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 390–395.
37. Millan MJ. The role of monoamines in the actions of established and “novel” antidepressant agents: a critical review. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 371–384.
38. Niaura R, Britt DM, Shadel WG, Goldstein M, Abrams D, Brown R. Symptoms of depression and survival experience among three samples of smokers trying to quit. *Psychol Addict Behav* 2001; 15: 13–17.
39. Novotný V a kol. *Špeciálna psychiatria*. Bratislava: Univerzita Komenského 2010; 248 s.
40. Pasco JA, Williams LJ, Jacka FN, Ng F, Henry MJ, Nicholson GC. Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 322–326.
41. Perkins KA, Giedgowd GE, Karelitz JL, Conklin CA, Lerman C. Smoking in Response to Negative Mood in Men Versus Women as a Function of Distress Tolerance. *Nicotine Tob Res* 2012; 12: 1418–1425.
42. Quattrocki E, Baird A, Yurgelun-Todd D. Biological Aspects of the Link between Smoking and Depression. *Harvard Rev Psychiatry* 2000; 8: 99–110.
43. Rodgman A, Perfetti TA. The chemical components of tobacco and tobacco smoke. New York: CRC Press 2009; 1784 s.
44. Schmeltz I, Hoffmann D. Nitrogen-Containing Compounds in Tobacco and Tobacco Smoke. *Chem Rev* 1977; 77: 295–311.
45. Stewart C, El-Mallakh RS. Is bipolar disorder overdiagnosed among patients with substance abuse? *Bipolar Disord* 2007; 9: 646–648.
46. Tsoh JY, Humfleet GL, Muñoz RF, Reus VI, Hartz DT, Hall SM. Development of Major Depression After Treatment for Smoking Cessation. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 368–374.
47. Turček M. *Afektívne poruchy a psychoaktívne látky*. Dizertačná práca. Bratislava: Lekárska fakulta Univerzity Komenského 2008; 87 s.
48. Unterecker S, Hiemke C, Greiner C et al. The effect of age, sex, smoking and co-medication on serum levels of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine under naturalistic conditions. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 229–235.
49. Venable PA, Carey MP, Carey KB, Maisto SA. Smoking Among Psychiatric Outpatients: Relationship to Substance Use, Diagnosis, and Illness Severity. *Psychol Addict Behav* 2003; 17: 259–265.
50. Weinberger AH, George TP, McKee SA. Differences in smoking expectancies in smokers with and without a history of major depression. *Addict Behav* 2011; 36: 434–437.
51. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization 1993; 262 s.
52. Yun WJ, Shin MH, Kweon SS, Ryu SY, Rhee JA. Association of smoking status, cumulative smoking, duration of smoking cessation, age of starting smoking, and depression in Korean adults. *BMC Public Health* 2012; 12: 724.
53. Zimmerman M, Chelminski I, Mc Dermut W. Major Depressive Disorder and Axis I Diagnostic Comorbidity. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 187–193.

**MUDr. Michal Turček, PhD.**  
 Psychiatrická klinika LFUK a UNB  
 Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava  
 michal.turcek@gmail.com

