

금연치료지원사업을 위한 임상진료지침

요약본

국민건강보험공단

대한금연학회

금연임상진료지침 개발위원회

강혜선(가톨릭대학교 부천성모병원 호흡기내과)

김수영(한림대학교 강동성심병원 가정의학과)

노성원(한양대학교병원 정신건강의학과)

박동원(한양대학교병원 호흡기알레르기내과)

백유진(한림대학교 성심병원 가정의학과)

서유빈(원광대학교 산본병원 가정의학과)

안유석(서울대학교병원 정신건강의학과)

이언숙(인제대학교 일산백병원 가정의학과)

이철민(서울대학교병원 강남센터 가정의학과)

조상호(한림대학교 성심병원 순환기내과)

요약권고문

영역	권고문	근거수준	권고등급
일반 집단	금연치료의 일차적인 약제로서, 니코틴패치보다 바레니클린을 우선적으로 권고한다.	중등도	강함
	금연치료의 일차적인 약제로서, 부프로피온보다 바레니클린을 우선적으로 권고한다.	중등도	강함
	금연치료 시 바레니클린 단독요법보다 바레니클린과 NRT(nicotine replacement therapy)의 병합요법을 선택적으로 적용할 수 있다.	중등도	약함
	금연치료 시 표준치료(8~12 주)보다 연장치료(12 주 이상)를 권고한다.	중등도	강함
	금연에 대해 준비가 안된 흡연자인 경우 준비가 될 때까지 기다리기 보다 바레니클린 약물 치료를 바로 시작하기를 권유한다.	중등도	강함
특수 집단	정신질환자의 금연치료에서 NRT 보다 바레니클린을 우선 권고한다.	높음	강함
	흡연하는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에게 바레니클린, 부프로피온 혹은 NRT 와 같은 약물 치료를 이용한 금연 치료를 권고한다.	중등도	강함

I. 권고안 개발의 배경 및 원칙

1. 권고안 개발의 배경

본 권고안은 금연치료지원사업을 수행하는 일선 임상 의사들을 대상으로, 금연약물치료를 시작할 때 접할 수 있는 문제들을 일관성 있게 해결할 수 있도록 개발되었다. 금연임상진료지침 개발위원회는 금연치료에 전문성을 가진 다학제 전문가로 구성되었다. 수용개작 방식인 GRADE-ADOLOPMENT 방법론을 적용하여 국내외 최신 연구결과와 금연지침을 확인한 후 국내 환경에 맞는 금연치료 임상진료지침을 개발하는 것을 목표로 하였다.

이 권고안은 국내에서 금연약물치료가 승인된 19세 이상 성인을 대상으로 하며, 현재 국내에서 금연약물치료의 적응증이 아닌 임산부와 청소년은 제외하였다. 현실적으로, 임상 현장에서 마주할 수 있는 모든 상황을 이 권고안 안에 포함하는 것은 제약이 있다. 또한, 권고안 개발위원회 위원들은 금연치료에 있어 사회적, 환경적 요소는 물론 행동요인들이 중요하다는 것에 동의하지만, 이를 포함한 권고안은 이번 개발에서 제외하고 향후 개발 일정에 제안하기로 하였다. 따라서 금연약물치료를 위주로 권고안을 구성하였다.

이 권고안은 금연치료에 있어 이미 인정된 내용을 바탕으로 구성하였다.

- 임상 현장에서 모든 환자들에 대해 담배 사용 여부를 확인하고, 가능한 담배 사용 장애에 대한 진단이 이뤄져야 한다.
- 이러한 진단은 환자의 문제목록(problem list)에 포함되어야 한다.
- 담배 의존은 금연까지 여러 번의 시도가 필요한 만성질환이지만, 장기적인 성공률을 높이는 효과적인 치료방법이 존재한다..
- 개인과 집단, 그리고 전화 상담 모두 금연에 효과적이며, 금연상담의 강도와 시간, 횟수가 증가할수록 금연 성공률은 높아진다.
- 3분 미만의 짧은 조언(brief advice)도 금연 성공률을 높일 수 있으나, 단순하게 금연을 권유하는 것만으로는 충분하지 못하다. 담배를 피우는 모든 환자가 금연할 수 있도록 약물치료를 포함한 근거 기반의 치료를 제공해야 한다.
- 약물치료와 상담을 병행하는 것이 더 효과적이다. 1차 약물로는 니코틴 대체제, 부프로피온 서방정, 바레니클린이 선택된다.

본 자료는 전체 보고서를 일선 현장에서 활용할 수 있도록 요약한 것으로, 전체 보고서와 연구 방법론 및 자세한 사항은 국민건강보험공단과 대한금연학회 홈페이지 및 논문을 통해 공개할 예정이다.

2. 금연치료의 원칙

1) 금연상담의 기본 원칙

금연상담의 기본 원칙은 5A와 5R로 정리할 수 있다. 문진표에 기입되어 있는 흡연력(현재/과거)에 따라(Ask) 현재 흡연자에게는 직접적으로 금연을 조언하고(Advise), 금연 의지를 확인하며(Assess), 끊을 의지가 있다면 상담과 약물치료를 통해 도움을 주고(Assist), 다시 외래를 방문할 수 있도록 일정을 잡아주도록 한다.(Arrange) 이러한 알고리즘을 그림으로 표시하면 다음과 같다.(그림 1)

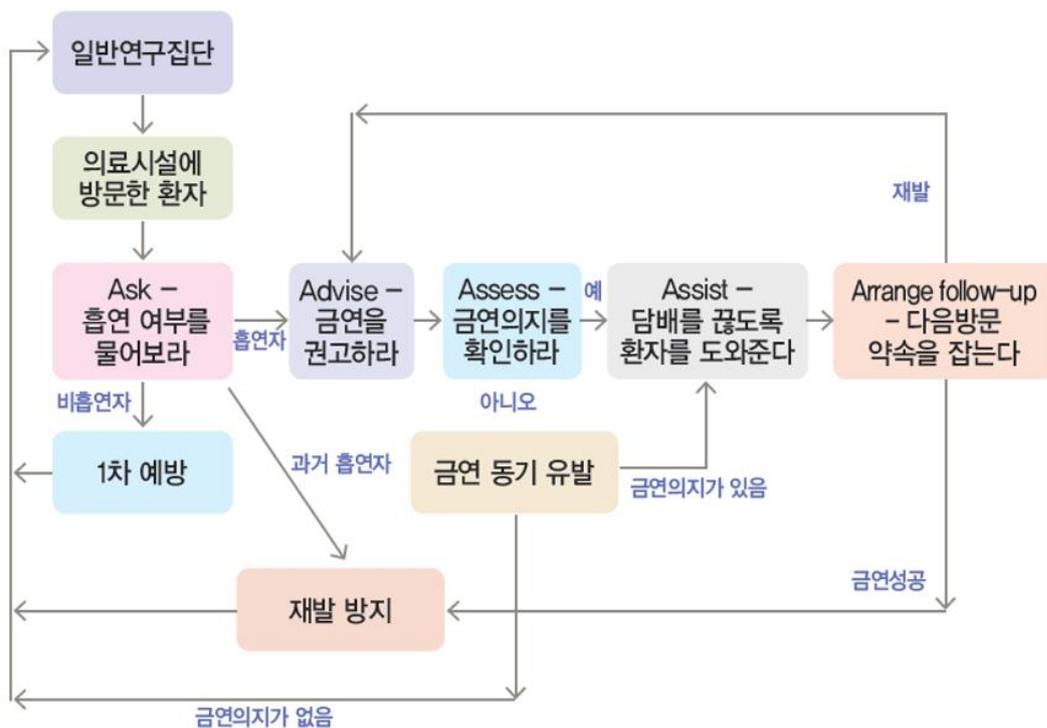


그림 1. 금연치료 알고리즘

Assess에서 금연에 대한 당장의 계획이 없다면, 동기부여 상담(motivational interviewing)이나 5R 전략을 통해 담배를 끊을 수 있도록 변화를 유도한다. 금연할 의향이 없는 환자에게 금연이 더 필요한 이유(Relevance)와 해당되는 위험(Risk), 끊었을 때의 보상(Reward)를 설명하고, 금연을 시도할 때 어려운 점을 파악하여(Roadblock) 대처할 수 있도록 하며, 이러한 점들을 반복적으로 설

명하여 행동변화를 이끈다.(Repetition)

금연 후 나타나는 긍정적인 신체 변화에 대한 설명으로 금연으로 얻을 수 있는 이득을 잘 설명하는 것도 필요하다.(그림 2) 흡연은 폐암 이외에도 다양한 질병으로 인해 건강에 큰 영향을 미친다.

- **금연 20분 이내**
 - 맥박과 혈압이 정상으로 회복
- **금연 12시간 후**
 - 혈중 일산화탄소 농도가 정상화
- **금연 2주일-3개월 후**
 - 혈액순환 및 폐 기능 개선
- **금연 1-9개월 후**
 - 기침과 호흡곤란이 줄어듦
 - 섬모가 정상기능을 회복하고 가래 배출능력이 호전.
 - 감염 위험이 감소
- **금연 1년 후**
 - 관상동맥질환의 위험이 흡연자의 절반으로 감소
- **금연 5년 후**
 - 뇌졸중의 위험은 금연 5-15년 후에 비흡연자의 수준으로 감소
- **금연 10년 후**
 - 폐암으로 사망할 확률이 흡연자의 절반으로 감소함
 - 구강, 후두, 식도, 방광, 자궁경부, 췌장암의 위험이 감소
- **금연 15년 후**
 - 관상동맥 질환의 위험이 비흡연자와 같은 수준으로 낮아짐

그림 2. 금연 후 시간 경과에 따라 나타나는 긍정적인 효과들

성별에 따른 접근방식은 다음과 같다. 남성 흡연자의 주된 흡연요인으로 스트레스, 음주, 대인관계 등이 알려져 있으며, 이를 효과적으로 관리하는 것이 중요하다. 이에 따라 흡연과 스트레스의 관계, 음주와 흡연 욕구, 회유와 강요 극복하기 등을 주제로 상담을 진행한다. 평소 흡연의 유혹이 많은 환경을 관리하고, 담배 대신 건강에 유익한 방법으로 흡연 욕구를 대처하며, 흡연을 유혹하는 상황에서 재흡연이 되지 않도록 도움을 주어야 한다. 여성 흡연자는 사회의 부정적 인식으로 흡연 사실 자체를 숨기는 경우가 많아, 실제 금연 클리닉을 이용하는 비율이 상대적으로 낮다. 금연 시도 시 우울감 등의 심리적, 정서적 변화에 대한 어려움, 체중 증가에 대한 걱정 등 장애요인에 대한 고려가 필요하다. 여성 흡연자에서는 금연과 체중 조절에 대해 설명하고, 자아 존중감을 높이며, 우울감 등 부정적 감정을 다스리는 것을 돕고, 동기부여 상담을 제공하여 금연을 지속할 수 있도록 도움을 준다.

한편, 기획재정부가 발표한 2022년 담배 판매량 통계에서 궐련형 전자담배(예: 아이코스, 글로, 릴 등)가 전체 담배 판매량의 15% 이상을 차지할 정도로 확산되고 있다. 신종담배인 궐련형 전자담배와 액상형 전자담배를 피우는 경우에도 건강에 해로우므로, 모든 종류의 담배는 끊도록 권고한다. 일반담배와 신종담배를 함께 사용하는 중독사용자들은 니코틴 의존도가 더 높은 경향이 있다.

이러한 중복사용자에서도 기존 효과가 입증된 약물을 사용하여 금연에 이를 수 있도록 금연치료를 제공해야한다. 다만, 이미 액상형 전자담배로 전환한 경우라면 일반담배로 돌아가지 않고 액상형 전자담배를 끊을 수 있도록 권고한다.

국가에서 제공하는 금연치료지원서비스에는 병원에서 제공하는 금연치료지원사업 외에도, 보건소에서 제공하는 보건소 금연클리닉, 금연상담전화(1544-9030), 각 지역금연지원센터에서 제공하는 금연캠프(입원형) 등이 있다. 약물치료와 더불어 좀더 집중적인 상담을 원하는 경우, 위의 기관으로 연계하는 것도 권유한다.

2) 금연약물치료의 원칙

임상의사는 의료기관을 방문하는 모든 환자들 중에 흡연자를 적극적으로 선별하고, 금연에 성공할 때까지 반복적인 중재를 통해 금연상담과 행동요법, 적절한 약물치료를 제공해야 한다. 본인 의지만으로 금연을 1년 이상 유지하는 사람은 3~5%에 불과하지만, 금연상담과 행동요법, 적절한 약물치료를 병행하는 것이 금연성공률을 높이는 근거기반의 접근이다. 과거 금연실패 횟수가 많고 금단증상으로 인한 어려움이 컸던 경우, 니코틴 의존도가 높은 경우엔 더욱 강력한 상담과 약물치료가 필요하다.

니코틴 의존도는 일반적으로 파거스트롬 척도를 사용하여 평가하고, 금연치료지원사업 문진표에도 적용되어 있다. 0-3점은 낮은 의존 상태, 4-6점은 중등도 의존 상태, 7-10점은 높은 의존 상태를 나타낸다.(표 1)

표 1. 니코틴 의존도 검사(Korean Version of the Fagerström Test for Nicotine Dependence)

<p>1. 아침에 일어나서 얼마 만에 첫 번째 담배를 피우십니까?</p> <p><input type="checkbox"/> 5분 이내 (3점) <input type="checkbox"/> 6-30분 (2점) <input type="checkbox"/> 31-60분 (1점) <input type="checkbox"/> 60분 이후 (0점)</p> <p>2. 당신은 금연구역(병원, 도서관, 극장 등)에서 흡연을 참기가 어렵습니까?</p> <p><input type="checkbox"/> 예 (1점) <input type="checkbox"/> 아니오 (0점)</p> <p>3. 하루 중 담배 맛이 가장 좋은 때는 언제입니까?</p> <p><input type="checkbox"/> 아침 첫 담배 (1점) <input type="checkbox"/> 다른 나머지 (0점)</p> <p>4. 하루에 보통 담배를 몇 개비나 피우십니까?</p> <p><input type="checkbox"/> 10개비 이하 (0점) <input type="checkbox"/> 11-20개비 (1점) <input type="checkbox"/> 21-30개비 (2점) <input type="checkbox"/> 31개비 이상 (3점)</p> <p>5. 아침에 일어나서 첫 몇 시간 동안 하루 중 다른 때보다 더 자주 담배를 피우십니까?</p> <p><input type="checkbox"/> 예 (1점) <input type="checkbox"/> 아니오 (0점)</p>

6. 몸이 아파서 하루 종일 누워있는 날에도 담배를 피우십니까?

예 (1점) 아니오 (0점)

총 점수: (점)

<니코틴 의존도 판정>

0~3점: 니코틴 의존도가 낮은 상태

4~6점: 니코틴 의존도가 중간 상태

7~10점: 니코틴 의존도가 높은 상태

금연 치료의 1차 약제로는, 니코틴 대체요법(Nicotine replacement therapy, NRT)과 부프로피온(bupropion) 서방정, 바레니클린(Varenicline)이 있고, 2차 약제로는 노트립틸린(nortriptyline)과 클로니딘(clonidine) 등이 있다. 최근 코크란 리뷰에 따르면 니코틴 대체요법, 부프로피온 서방정, 바레니클린 모두 위약군 대비 6개월 이상 금연 성공률이 각각 1.55배, 1.64배, 2.24배 높게 나타났으며 바레니클린은 니코틴 대체요법, 부프로피온 서방정과 비교 시에도 각각 1.25배, 1.39배 더 높은 금연 성공률을 보였다

● 니코틴 대체요법

니코틴 대체요법은 담배를 통해 니코틴을 공급받던 전달방식을 일시적으로 다른 방법(니코틴 패치나 껌 등)으로 대체하여 흡연 욕구와 금단증상(불안, 집중력 감소, 체중증가, 수면장애 등)을 줄여 금연 성공률을 높이려는 목적으로 사용된다. 니코틴 대체요법은 제형에 따라 여러 형태가 있는데, 국내에서는 니코틴 패치, 니코틴 껌, 니코틴 로젠즈가 시판 중이다. 니코틴 패치는 피부를 통해 지속적으로 니코틴을 방출하여 금단증상을 줄이는 데 효과적이며, 니코틴 껌이나 로젠즈는 니코틴 패치보다 니코틴 흡수 속도가 빠르고 작용 시간이 짧아서 돌발적인 흡연 충동에 대처하는데 도움이 될 수 있다. 2018년 코크란 리뷰에 따르면, 니코틴 패치, 껌, 로젠즈 모두 위약군 대비 각각 1.64배, 1.49배, 1.52배 높은 6개월 이상 금연 성공률을 보였다. 하루 20개비 이상 흡연하는 니코틴 의존도가 높은 흡연자에게는 고용량 사용을 권할 수 있으며, 2019년 코크란 리뷰에 따르면 니코틴 패치 21mg은 14mg보다 1.48배, 니코틴 껌 4mg은 2mg 보다 1.43배 금연성공률이 더 높았다.

니코틴 패치, 껌, 로젠지의 사용방법은 아래와 같다.(표2, 3)

표 2. 니코틴 패치의 사용방법

기준	사용기간	지속시간	사용예시
----	------	------	------

하루 20개비 이상	3개월 이하	24시간	42mg(4주)→28mg(4주)→14mg(4주)
	6개월 이하	16시간	25mg(8주)→15mg(2주)→10mg(2주)
하루 20개비 미만	3개월 이하	24시간	28mg(8주)→14mg(4주)
	6개월 이하	16시간	15mg(8주)→10mg(4주)

표3. 니코틴 껌의 사용방법

기준	사용기간	사용예시
하루 20개비 이상	6개월 이하	4mg 흡연 충동 시 사용 (통상적으로 하루 8~12개 사용, 최대 15개 미만)
하루 20개비 미만	6개월 이하	2mg 흡연 충동 시 사용 (통상적으로 하루 8~12개 사용, 최대 15개 미만)

니코틴 로젠즈의 니코틴 함량은 1mg 또는 2mg으로, 흡연 충동 시 하루 8~12개, 최대 25개 미만으로 사용한다. 1정을 입안에서 천천히 녹여서 복용하고, 초기 3개월은 매 1~2시간 간격으로 복용하다, 3개월 이후에 단계적으로 복용량을 감소할 수 있다.

니코틴 대체요법은 공통적으로 니코틴 자체에 의한 부작용이 나타날 수 있다. 니코틴은 교감신경 자극 효과가 있어 맥박과 혈압의 상승, 심장 두근거림, 불면증, 두통, 구역, 또는 소화장애가 나타날 수 있다. 니코틴 대체요법은 급성심근경색의 독립적인 위험인자는 아니지만 특히 2주 이내에 심뇌혈관계 질환을 앓았거나 심한 부정맥이나 불안정 협심증을 앓고 있는 흡연자에게는 주의하여 사용한다.

- 부프로피온 서방정

부프로피온 서방정은 니코틴의 작용 기전과 유사하게 신경 말단에서 도파민(dopamine)과 노르에피네프린(norepinephrine)의 재흡수를 차단하고 아세틸콜린 수용체를 차단하여 니코틴 금단 증상을 감소시키는데 도움이 된다. 처음에는 우울증 치료제로 사용되었으나 금연에 대한 효과가 알려지면서 1997년 미국 FDA에 의해 최초의 비(非)니코틴성 금연약물로 승인 받았다. 우울증의 유무와 상관없이 사용할 수 있으며, 금연 초기 체중 증가를 약간 억제하는 효과가 있다.

부프로피온 서방정은 적어도 7~12주 요법으로 사용할 것을 권고한다. 금연에 성공했다 하더라도 흡연 욕구가 큰 사람에게는 장기간 유지요법으로, 하루 150 mg을 금연 후 6개월까지 처방할 수 있다. 부프로피온 서방정은 첫 3~6일간 한 알(150mg)을 하루 한 번 복용하고, 이후 7일째부터 금연을 실시한 후 아침, 저녁으로 한 알씩(각 150mg)을 하루 두 번 복용한다. 아침 약을 복용한 후 적어도 8시간이 지난 후에 저녁 약을 복용하도록 하며, 인체 내에서 서서히 방출되는 서방정 이

므로 분할하거나 씹어서 복용하지 않도록 한다.

흔한 부작용으로는 불면, 입마름, 신경과민, 두통 등이 있다. 드물게 경련질환의 병력이 있는 사람에게서 경련을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 처방 금기증으로, 경련질환의 병력, 중추신경계 종양, 대식증이나 신경성 식욕부진증의 병력, 알코올 혹은 벤조디아제핀계(benzodiazepine) 신경안정제를 갑작스럽게 중단한 경우, 모노아민산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor) 동시 투여 등이 해당되며, 18세 이하 청소년과 임산부에서는 안전성과 효능이 입증되지 않았다

- 바레니클린

바레니클린은 니코틴 수용체의 부분 효능제로서, $\alpha 4\beta 2$ 니코틴 아세틸콜린 수용체에 경쟁적으로 결합하여 부분적 항진제(partial agonist)와 길항제(antagonist) 작용을 모두 나타낸다. 금연 시 부분적 항진제로서 니코틴 수용체를 약하게 자극하여 니코틴보다 낮은 수준으로 도파민을 지속적으로 방출시켜 금단 증상과 흡연에 대한 욕구를 효과적으로 억제할 수 있게 한다. 흡연 시에는 길항제로서 니코틴이 니코틴 수용체에 결합하는 것을 방해하여 니코틴의 작용을 차단하므로 도파민 방출이 억제되어 도파민 보상작용을 감소시킨다. 이 때 흡연자는 담배 맛이 감소하였다고 느끼게 된다.

표준용법(standard use)은 바레니클린 복용을 금연 1주전부터 시작하며 첫 3일간은 0.5mg을 하루 한 번 복용하고, 이후 4일간은 0.5mg을 하루 두 번 복용한다. 8일째부터 완전히 금연하도록 하며, 1.0mg을 하루 두 번 복용한다. 총 투여기간은 12주이며 장기간 금연 성공률을 높이기 위해 유지요법으로 6개월-1년까지 연장할 수 있다. 점진적 금연법(reduce-to-quit)은 흡연자가 아직 금연할 준비가 되지 않았거나 단번에 금연을 시작하기 어려울 경우 시도할 수 있다. 흡연자는 바레니클린을 총 24주간 계속 복용하면서 4주차까지 흡연량을 50% 이상 줄이고, 8주차까지 추가로 흡연량을 50% 이상(총 75% 감량) 줄이면서 12주까지 완전한 금연을 시도하는 방법이다. 표준용법(standard use) 외에도 점진적 금연법(reduce-to-quit), 저용량 용법 등으로 다양한 방법들을 흡연자 개별상황에 맞추어 유연하게 선택할 수도 있다.

가장 흔한 부작용은 메스꺼움(구역, 오심)이며, 심한 경우 구토를 일으키기도 한다. 바레니클린을 식후 30 분에 충분한 양의 물과 함께 복용하면 도움이 되며, 증상이 심할 경우에는 위장관 운동개선제를 복용하거나, 바레니클린의 용량 감량을 고려해야 한다. 불면증이나, 생생한 꿈을 꿀 수 있으며 저녁 약을 식사 후 바로 복용하면 수면과 관련된 부작용을 줄일 수 있다. 바레니클린은 신장을 통해 배설되므로, 신장기능이 떨어진 흡연자(GFR<30mL/min)나 투석 중인 경우에는 용량을 줄여야 한다. 신장기능이 떨어진 흡연자(GFR<30mL/min)는 0.5mg 하루 1 회로 복용을 시작하고, 최대 용량은 0.5mg 하루 2 회를 초과하지 않도록 한다. 투석하는 환자의 경우 최대 용량은 0.5mg 하루 1 회로 한다. 간장애가 있는 경우엔 용량 조절이 필요하지 않다. 18 세 미만 청소년과 임산부, 수유부의 경우 안정성이 검증되지 않아 사용을 권장하지 않는다.

II. 권고안 개발 방법

본 권고안은 과학적 근거기반의 금연임상진료지침을 개발하는 것을 목표로, 대한의학회의 임상진료지침 개발 과정을 준수하였다. 국민건강보험공단에서 제공하는 금연치료지원사업에서 임상인들이 이용하는 금연약물 치료에 대한 임상진료지침으로 흡연자들의 금연약물 치료를 효율적으로 할 수 있도록 하였다.

1. 금연임상진료지침의 범위와 대상

이 권고안은 금연치료지원사업을 수행하는 일선 임상인들을 대상으로, 약물치료를 시작할 때 마주치는 어려움에 대처하기 위해 개발되었다.

이 권고안은 19세 이상 성인을 대상으로 하며, 현재 국내에서 약물치료의 적응증이 아닌 임신부와 청소년은 제외되었다.

금연치료에 있어 사회적, 환경적 요소는 물론 행동 요인들이 중요하지만, 이에 대한 권고안은 향후 개발하기로 하고 이번에는 약물치료를 위주로 구성하였다.

2. 이해충돌(Conflict of Interest)

본 금연 지침 개발에 참여한 모든 위원들은 금연 지침 개발에 영향을 줄 수 있는 모든 항목의 이해 상충이 없음을 서약하였다. 이 과정은 대한의학회의 임상진료지침 개발 과정을 준수하였다.

3. 연구비 지원

이 연구는 2022년 국민건강보험공단의 연구비 지원을 받아 진행되었다.

4. 담배회사 간섭으로부터의 보호

세계보건기구의 FCTC(Framework Convention on Tobacco Control) 조항 5.3조와 국내 담배 규제 정책에서 “국가는 담배업계의 상업적 및 기타 기득권으로부터 담배 규제 정책과 공중 보건 정책을 보호해야 한다.”라고 명시하고 있으므로, 본 위원회는 지침을 개발하는 과정을 담배회사의 상업적 이득과 기타 기득권으로부터 보호하고 독립적일 수 있도록 하였다. 지침에 대한 협의과정과 지침 개발의 최종 단계까지 담배 회사로부터 보호하는 모든 조치를 취하였다.

5. 외부 검토

관련 전문학회인 대한금연학회, 대한중독정신의학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한 가정의학회, 대한폐암학회 등의 전문가에게 권고안에 대한 외부 검토를 요청하였다. 이 과정에서 도출된 의견 및 검토 의견을 반영하고 정리하였다. 보건복지부, 국립암센터, 질병관리청, 국가금연지원센터 등에 공식적 지지선언(endorsement)를 요청하였다.

6. 용어 정의와 제한

의존(dependence)

정신적 효과를 얻기 위해 또는 금단증상의 불쾌감을 피하기 위해 반복적으로 약물이나 물질을 사용해야 하는 상태를 말한다.

니코틴 의존(nicotine dependence)

세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 국제질병분류 제11판(International Classification of Diseases 11th Revision, ICD-11)에 따르면, 니코틴 의존은 반복적 또는 지속적인 니코틴 사용으로 인해 발생하는 니코틴 사용 조절장애이다. 니코틴 사용을 통제하는 능력이 손상되고, 다른 활동보다 니코틴 사용의 우선순위 증가하여 해로움이나 부정적인 결과에도 불구하고 지속적으로 사용하며, 니코틴에 신경적응현상을 나타내는 생리적 특징인 니코틴 효과에 대한 내성, 니코틴 사용의 중단 또는 감소 후 금단 증상, 금단 증상을 예방하거나 완화하기 위해 니코틴 또는 니코틴과 약리학적으로 유사한 물질의 반복적인 사용 등을 보인다.

이러한 니코틴 의존의 특성은 일반적으로 최소 12개월 동안 명확히 지속되지만, 니코틴 사용이 최소 3개월 동안 거의 매일 지속되는 경우에도 의존이라고 진단할 수 있다.

담배사용장애(tobacco use disorder)

미국정신의학회(American Psychiatric Association, APA)에서 발간하는 정신장애의 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, DSM-5)에서는 담배 사용장애의 진단기준으로 1) 의도했던 것보다 더 많은 양 또는 더 오랜 기간 담배를 사용하고 2) 금연하거나 흡연행동을 조절하고자 하지만 뜻대로 되지 않으며 3) 담배를 사용하기 위해 많은 시간을 보내고 4) 담배사용에 대한 갈망이 있으며 5) 반복적인 담배사용으로 인해 직장, 학교, 혹은 가정에서 주요한 역할수행에 실패하며 6) 담배사용으로 인해 사회적으로나 대인관계에서 지속적인 문제가 생기에도 흡연을 지속하고 7) 담배사용으로 인해 사회적, 직업적 활동 및 여가활동을 포기하거나 줄이고 8) 신체적으로 위험한 상황에서도 담배를 사용하며 9) 담배로 인해 지속적, 반복적으로 신체적, 정신적 문제가 생긴다는 것을 알면서도 계속 담배를 사용하고 10) 내성과 11) 금단 등의 증상이 지난 12개월 동안 2가지 이상이 나타나는 경우 담배사용장애라 진단할 수 있다.

흡연(cigarette smoking)

담배 특히 일반담배(궐련)을 태워서 그 연기를 흡입하는 행위를 말한다. 담배는 섭씨 650도 정도에서 불연소되며, 이를 통해 담배에 있는 니코틴이 허파로 들어와서 몸 안에 흡수되어 작용한다. 주성분은 일산화탄소, 니코틴, 타르이다.

금연치료

담배 특히 궐련 사용을 중단할 목적으로 니코틴 의존도를 줄일 수 있도록 하는 행동요법과 약물 요법을 사용하는 것이다.

금연약물치료

담배 특히 궐련 사용을 중단할 목적으로 니코틴 의존도를 줄여주는 약물을 사용하는 것이다. 이때 사용하는 1차 치료제로 NRT, 부프로피온, 바레니클린이 대표적이다.

니코틴 대체요법 (Nicotine Replacement Therapy, NRT)

금연을 목적으로 니코틴을 약물 형태로 투여하는 것으로 니코틴 패치, 니코틴 껌, 니코틴 로젠지 (lozenge) 등이 있다. 1개의 제형으로 사용하는 단독요법과 2개 이상의 제형을 함께 사용하는 병합요법이 있다.

병합요법(combination therapy)

두 개 이상의 약제나 제형을 함께 사용하는 것을 병합요법이라고 한다. 예를 들면 니코틴 패치와 니코틴 껌 등 두 가지 제형을 동시에 사용하는 NRT 병합요법이나 부프로피온과 NRT를 동시에 사용하는 병합요법이 있다.

금연성공률

금연을 목적으로 한 중재 이후 추적 조사 시점에 금연에 성공한 대상자의 비율이 금연성공률이다. 금연 성공여부는 자가 보고나 호기 일산화탄소농도와 타액/소변 코티닌(cotinine) 수치 등으로 확인한다. 시점 금연율(point prevalence abstinence) 및 지속 금연율(continuous abstinence)로 평가한다.

중대한 이상반응 (Serious Adverse Event, SAE)

임상시험용 의약품의 임의 용량으로 사용한 후 발생한 이상반응 중에서 아래 항목 중 하나에 해당하는 경우이다.

- 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
- 입원할 필요가 있거나 입원기간을 연장할 필요가 있는 경우
- 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져오는 의학적 상태가 생긴 경우

이 권고안이 임상 현장의 모든 상황을 설명할 수 없다.

권고안은 임상여사의 판단을 대체할 수 없으며 강제할 수 없다.

모든 권고안의 개발은, '바람직한/바람직하지 않은 영향의 균형'과 근거의 확실성, 환자의 가치와 선호도, 필요한 자원, 평등, 수용도와 실행가능성 등을 고려하였다.

임상의사는 개별 환자에 대한 임상적인 맥락, 특히 환자의 가치와 선호도를 고려하여 권고안을 적용할 것을 권유한다.

7. 금연임상진료지침 개발 방법

본 권고안은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-ADOLOPMENT 방법론을 채택하여 개발되었다. 기존의 지침과 체계적 문헌고찰을 검색, 선별, 검토하여 질과 최신성을 평가하고, 각 권고 내용별로 기존 지침의 수용, 개작 또는 검색된 문헌을 바탕으로 신규개발 여부를 결정하여 진행하였다. 위원회 구성과 이해충돌, 외부 심사, 기관 인정 등은 대한의학회 임상진료지침 정책에 기반하였다.

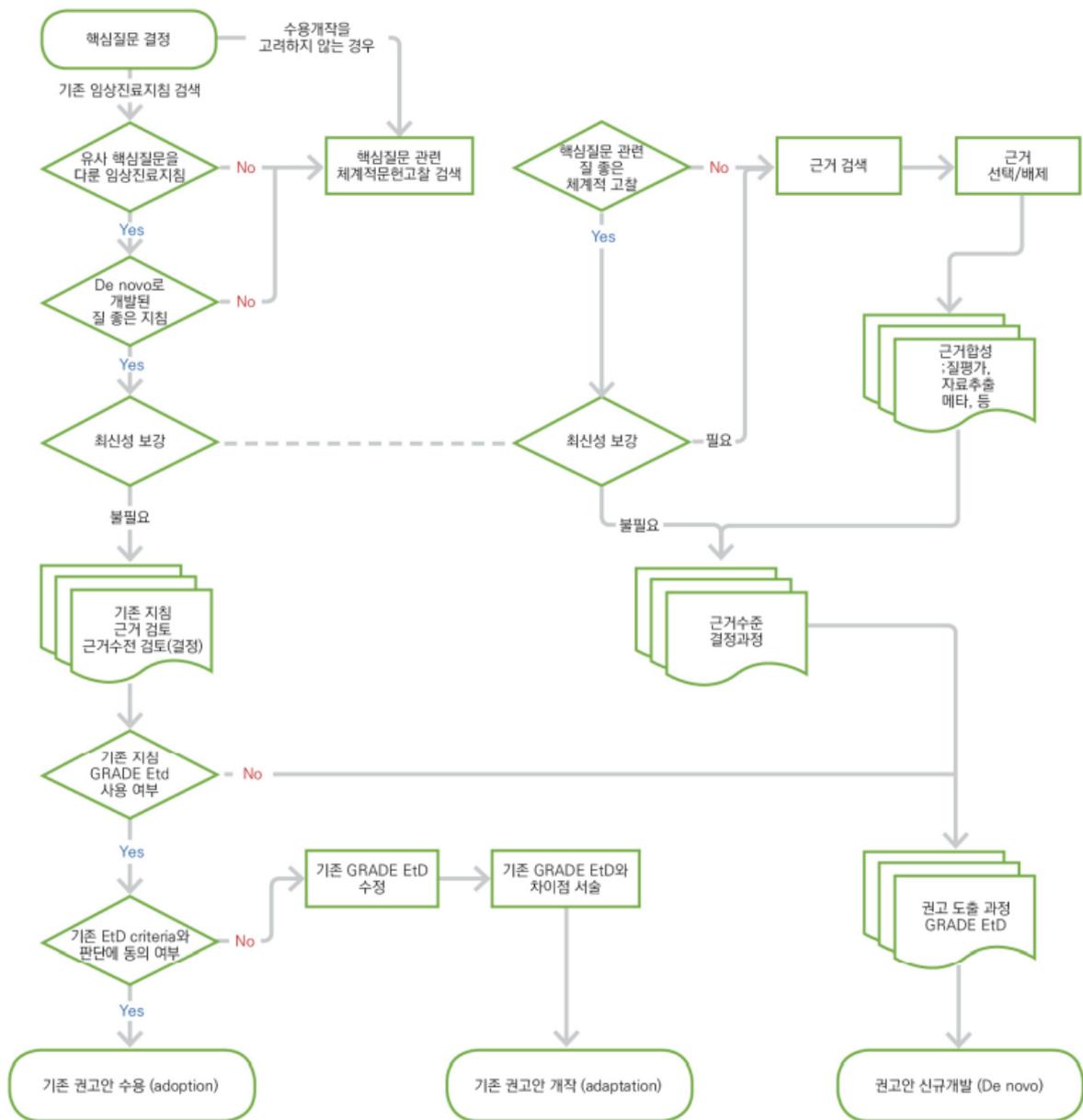


그림 3. 수용개작, GRADE-ADOLOPMENT (출처: 한국보건의료연구원)

1) 핵심질문

핵심질문을 도출하기 위하여 검색 가능한 금연진료지침과 Cochrane group의 체계적 문헌 고찰 논문을 바탕으로 금연약물치료에 대한 14개의 주제를 선정하였다. 금연치료지원사업에서 지속적으로 제기되는 문제들로, 금연약물 선택의 우선 순위, 병합요법의 근거, 금연치료의 방법(연장 치

료, 사전 약물치료, 유연한 금연일), 신종 담배의 금연, 특수 집단의 금연 효과(만성 폐쇄성 폐질환, 정신 질환, 심혈관 질환, 여성, 국가폐암검진사업, 입원환자) 등의 문제들을 망라한 후 문제들을 선정하였다. 다학제로 구성된 개발위원회 회의를 통해 국내 의료현실에 필요한 7개의 질문을 선택하였으며, 각 질문은 PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) 형태로 정리하였다. 결과변수(Outcome)는 (1) 금연 시작 후 6개월 이상의 금연율(자가 보고/생화학적 검증, 7일 시점 금연율/지속 금연율) (2) 중대한 이상반응 2가지를 선정하였다.

2) 문헌 검색

검색 전문가에 의해 다음과 같은 검색엔진을 통해 지침과 체계적 문헌고찰, 무작위 대조군 연구를 검색하였다. 검색 전문가와 각 주제별 실무위원이 적절한 검색어를 선정하여 Ovid-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, KoreaMed 에서 2022년 11월 30까지 출판된 문헌들을 주제별로 검색을 실시하였다.

검색의 공통된 선정기준은

- (1) 영어 혹은 한국어로 기술된 문헌
- (2) 성인을 대상으로 한 연구
- (3) 지침, 체계적 문헌고찰 및 메타분석, 무작위 대조군 연구 (randomized controlled trial) 였다.

제외 기준은

- 1) 영어나 한국어 이외의 언어로 기술된 문헌
- 2) 소아나 청소년을 대상으로 한 연구
- 3) 원문 확보가 불가능한 경우
- 4) 대표성 없는 단일저자 진료지침 등이었다.

진료 지침의 경우 위원들이 다양한 온라인 사이트에서 추가로 수기 검색을 하였다. 주제에 따라

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)에서 제시한 문헌 선택 흐름도를 사용하여 문헌을 선택하고 그 과정을 정리하였다.

3) 문헌 질 평가 및 근거 합성

검색된 문헌 중 본 핵심질문(key question)과 PICO가 일치하고, 권고안에 권고등급과 근거기반 의사결정 틀(EtoD, Evidence to Decision framework)을 명확하게 제시한 지침의 경우 각 지침당 2명 이상의 위원이 AGREE 2 도구 (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, <https://www.agreetrust.org/>)를 사용하여 개발방법의 질을 평가하였다. 진료지침의 출판일자와 포함된 문헌의 날짜/기간을 검토하여 최신성을 평가하였다. 체계적 문헌 고찰의 경우 AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) 2 도구를 사용하여 평가하였다. 각 핵심주제별로 해당되는 적절한 지침이나 체계적 문헌고찰이 있는 경우, 해당 내용을 수용하거나 최신성을 보강하여 개작하였다. 활용 가능한 적절한 지침이나 체계적 문헌 고찰이 없는 경우, 검색된 무작위 대조군 연구를 선별하여 최종 선택된 문헌을 바탕으로 메타분석을 시행하였다. 무작위 배정 임상시험연구는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB) 도구를 사용하여 평가하였다. 짝지어진 두 명의 실행 위원이 1차 판정을 수행하여 결과가 일치하지 않는 경우 위원장과 논의하여 최종 평가를 시행하였다.

4) 진료지침의 평가

문헌 검색 결과 핵심질문의 PICO에 가장 적합한 최신 지침인 미국 흉부학회 권고안 (American Thoracic Society. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults, 2020)을 채택하여 진료지침 평가방법인 AGREE 2의 23개 항목 중 평가영역 3의 개발의 엄격성 항목 8개에 대해 2명의 평가자가 각자 평가하였다. AGREE 2 평가 도구의 각 항목을 7점 척도로 각자 채점한 후 각 영역별 점수 산출 및 백분율로 환산한 후 의논하여 의사 결정하였다.제 3영역의 점수를 백분율로 환산하여 70.8%의 점수를 얻어서 미국 흉부학회 권고안의 적정성에 대해 합의가 되었다. 핵심질

문 중 PICO가 동일한 경우 미국 흉부학회 권고안을 채택하기로 하였다. 체계적 문헌 고찰 논문의 평가는 AMSTAR 2의 기준을 적용하였다.

8. 금연임상진료지침의 근거수준

각 핵심주제별 근거수준은 GRADE 방법론을 이용하였다. 근거수준(level of evidence)이란 현재까지의 근거를 바탕으로 특정 중재의 효과에 대해 확신하는 정도를 의미하며, 비뚤림 위험, 일관성, 직접성, 정밀성, 출판 비뚤림 등을 고려하여 4등급으로 세분화하였다. (높음, 중등도, 약함, 매우 약함)

표 4. 근거 수준 판단 기준(Source: NECA. NECA 2021 비뚤림위험 평가도구 매뉴얼)

평가등급	전반적인 신뢰도 평가 내용
높음(High)	<ul style="list-style-type: none"> • 약점이 없거나 1개 정도의 핵심적이지 않은 약점만 있음: SR은 해당 질문에 대해 정확하고 포괄적으로 연구결과를 요약함.
중등도(Moderate)	<ul style="list-style-type: none"> • 둘 이상의 비핵심적 약점: 체계적 문헌고찰에 두 개 이상의 약점이 있지만 핵심적이지는 않음. 합성결과가 비교적 정확하다고 할 수 있음 (비핵심적인 약점이 상당히 많으면 낮음으로 갈 수도 있음)
낮음(Low)	<ul style="list-style-type: none"> • 비핵심적 약점에 관계없이 하나의 핵심적 영역의 약점: 핵심적인 약점이 있으며 합성결과가 포괄적이거나 정확하지 않을 수 있음.
매우 낮음 (Critically low)	<ul style="list-style-type: none"> • 비핵심적 약점에 관계없이 핵심적 영역에서 둘 이상의 약점: 합성결과가 정확하고 포괄적이라고 하기 어려움.
<p>* 다수의 중요하지 않은 약점(weakness)은 검토에 대한 신뢰도가 저하될 수 있으며 전체 평가를 중등도(moderate)에서 낮음(low)으로 전환하는 것이 적절할 수 있음</p>	

권고등급(strength of recommendation)이란 권고 대상 환자에게 해당 중재를 시행하였을 때 위해(harm)보다 이득(benefit)이 더 클 것으로 혹은 작을 것으로 확신하는 정도를 의미하며, 근거수준과 크기(이득과 위해의 정도 비교), 자원 이용, 환자의 선호도와 가치를 종합적으로 판단하여 4 단계로 분류하였다. (강한 권고, 약한 권고, 권고하지 않음, 강하게 권고하지 않음)

표 5. 권고 강도 판단 기준(Source: NECA. NECA 2021 비뿔림위험 평가도구 매뉴얼)

권고강도	GRADE 권고 강도 내용
강한 권고 (Strong recommendation)	<ul style="list-style-type: none"> 중재의 원하는 효과가 원하지 않는 효과보다 훨씬 큼
약한 권고 (Weak recommendation)	<ul style="list-style-type: none"> 중재의 원하는 효과가 원하지 않는 효과보다 약간 큼
권고하지 않음 (Weak against)	<ul style="list-style-type: none"> 중재의 원하지 않는 효과가 원하는 효과보다 약간 큼
강하게 권고하지 않음 (Strong against)	<ul style="list-style-type: none"> 중재의 원하지 않는 효과가 원하는 효과보다 훨씬 큼

III. 권고안 내용

1. 일반 성인 흡연자에서의 약물치료

1) 금연치료에서 바레니클린과 니코틴 패치 중 어떤 약제를 일차적으로 사용해야 하는가?

금연을 목적으로 사용 가능한 치료약물로는 NRT, 바레니클린, 부프로피온 서방정이 있다. 핵심질문 1과 핵심질문 2는 약물치료의 효과를 극대화 하기 위해 사용 가능한 약물 중 최적의 단독약제를 선택하기 위한 근거를 제공하고자 하였으며, 핵심질문 1에서는 19세 이상 성인 흡연자를 대상으로 니코틴패치와 바레니클린의 6개월 이상의 금연성공률, 중대한 이상 반응을 비교하였다.

권고문: 금연치료의 일차적인 약제로서, 니코틴패치보다 바레니클린을 우선 권고한다. (권고등급: 강하게 권고, 근거수준: 중등도)

2020년 미국 흉부학회에서 발표한 권고안 (American Thoracic Society. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults, 2020)을 AGREE II기준에 의해 평가하고, 이를 채택하였다. 11개의 무작위 대조군 연구를 메타분석하였던 결과, 바레니클린은 니코틴패치에 비하여 6개월 추적관찰 시점에서 자가보고 또는 호기일산화탄소로 확인된 금연성공률이 더 높았다. (RR, 1.20; 95% CI, 1.09 to 1.32) 9개의 무작위 대조군 연구를 메타분석하였던 결과, 바레니클린은 니코틴패치에 비하여 심각한 부작용을 증가시키지 않는다. (RR, 0.72; 95% CI, 0.52-1.00)

코크란리뷰 (2018)에 따르면 니코틴 패치는 위약 또는 비사용자에 비해 6개월 금연성공률을 1.7배 높이며, 12개월 금연 성공률은 1.52배 높이는 것으로 나타났다. 코크란 리뷰 (2016)에서 25개 무작위 대조군 연구를 메타분석한 결과, 바레니클린의 경우 위약에 비해 6개월 금연 성공률이 2.25배 높았다. 또한, 장기간 (52주까지)의 금연성공률의 경우 3.64배 높이는 결과를 보였다.

미국 흉부학회 권고안에서 연구개시 6개월 뒤 측정된 7일 시점 유병 금연성공률(7-day point-prevalence abstinence)을 자가보고 혹은 호기 일산화탄소를 이용하여 평가하였을 때, 바레니클린과 니코틴패치는 각각 28.9%, 20.20%의 금연성공률을 보였다. 2022년 발표된 네트워크 메타분석에서, 바레니클린, NRT, 부프로피온을 비교하였던 결과, 바레니클린은 가장 효과적인 단독 약제로 나타났으며, 2022년 발간된 아일랜드의 지침에서도 바레니클린은 가장 효과적인 일차 약제로 권고되고 있다.

바레니클린은 니코틴패치에 비하여 유의하게 금연성공률을 높이고 중대한 부작용(우울, 불안, 자살사고 또는 자살행동, 경련과 같은 신경학적 부작용 등)을 상승시키지 않으므로, 일반적인 인구 집단에서 금연을 위한 일차약제로서 바레니클린을 니코틴패치보다 우선 권고한다. 다만 금연 치료를 시작할 때, 효과 및 부작용에 대한 충분한 정보가 환자에게 제공되어야 하며, 환자의 선호도가 반영되어야 한다.

본 핵심질문에서는 단독요법을 기준으로 비교하였지만, 'NRT 단일요법' 이외에 지속형 제제인 패치와 속효성 제제인 껌이나 정제를 같이 사용하는 'NRT 병합요법'이 있으며, 단일요법보다는 병합요법이 금연 성공률을 25% 더 높이는 것으로 알려져 있다. 따라서 NRT로 치료를 시작할 때 NRT 병합요법을 선택할 수 있으며, 니코틴 의존도에 따라 니코틴 패치나 껌의 니코틴 용량을 선택하여 조절하도록 한다.

2) 금연치료에서 바레니클린과 부프로피온 서방정 중 어떤 약제를 일차적으로 사용해야 하는가?

항우울제의 일종인 부프로피온 서방정은 금연에 대한 효과가 입증되며 미국 FDA로부터 최초의 비니코틴성 금연약물로 승인되었다. 부프로피온 서방정은 신경 말단에서 도파민(dopamine)과 노르에피네프린(norepinephrine)의 재흡수를 억제하는 기전으로 금단증상을 완화시키며, 흡연욕구를 감소시키는 약물로서, 우울증의 유무와 상관없이 금연에 효과적이다. 핵심질문2에서는 19세 이상 성인 흡연자를 대상으로 부프로피온 서방정과 바레니클린의 6개월 이상의 금연성공률, 중대한 이상 반응을 비교하였다.

권고문: 금연치료의 일차적인 약제로서, 부프로피온 서방정보다 바레니클린을 우선 권고한다.
(권고등급: 강하게 권고, 근거수준: 중등도)

미국 흉부학회 권고안(2020)을 AGREE II기준에 의해 평가하고, 이를 채택하였다. 4개의 무작위 대조군 연구를 메타분석하였던 결과, 바레니클린은 부프로피온 서방정에 비하여 6개월 금연성공률을 더 높였다. (RR, 1.30; 95% CI, 1.19-1.42) 7개의 무작위 대조군 연구를 메타분석하였던 결과, 바레니클린과 부프로피온 서방정은 심각한 부작용 발생에 유의한 차이가 없었다. (RR, 0.81; 95% CI, 0.57 to 1.16)

코크란리뷰(2020)에 따르면 부프로피온 서방정의 6개월 금연성공률은 위약 또는 약물을 치료하지 않은 경우에 비해 1.64배 더 높다. 바레니클린과 부프로피온 서방정의 금연성공률을 비교하였을 때, 2016년의 코크란리뷰에서 바레니클린은 부프로피온 서방정보다 6개월 금연성공률이 1.39배 더 높게 나타났다. 미국 흉부학회 권고안에서 바레니클린과 부프로피온 서방정의 6개월 금연성공률은 각각 31.0%, 25.6%로 나타났다. (RR, 1.30; 95% CI, 1.19-1.42) 치료기간 중에 평가된 금연성공률의 경우에는 상대위험도 1.4로 바레니클린에서의 금연성공률이 높았다. 바레니클린과 부프로피온 서방정의 심각한 부작용을 비교하였을 때, 미국 흉부학회 권고안에서 7개 무작위 대조군 연구의 메타분석 결과 바레니클린과 부프로피온 서방정의 부작용 발생률은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR, 0.81; 95% CI, 0.57 to 1.16). 바레니클린은 부프로피온 서방정에 비하여 유의하게 금연성공률을 높이며, 중대한 부작용 발생위험에 있어 유의한 차이가 없으므로, 일반적인 인구집단에서 금연을 위한 일차약제로서 부프로피온 서방정보다 바레니클린을 일차적으로 권고한다.

3) 금연치료에서 바레니클린과 NRT의 병합요법 혹은 바레니클린 단독요법 중 어떤 방법을 먼저 시도해야 하는가?

미국 흉부학회 권고안에서는 바레니클린과 니코틴 보조제의 병합요법이 바레니클린 단독요법보다 금연에 더 효과적인지를 검토하고, 전문가 의견으로 긍정적으로 제시한 바 있다(조건부 권고).

미국 흉부학회 권고안에는 Ramon 등(2014) 와 Koegelenberg 등(2014)의 연구를 포함하였는데, 이후 Baker 등(2021)의 연구가 발표되어 본 지침에서는 이를 포함하여 3개의 무작위 대조군 연구에 대한 메타분석을 시행하였다. 19세 이상 성인 흡연자를 대상으로 바레니클린 플러스 니코틴 보조제 병합요법과 바레니클린 단독요법의 6개월 이상의 금연성공률, 중대한 이상 반응을 비교하여 권고문을 작성하였다.

권고문: 금연치료 시 바레니클린 단독요법보다 바레니클린과 NRT 병합요법을 선택적으로 적용할 수 있다. (권고등급: 약하게 권고, 근거수준: 중등도)

3편의 무작위 대조군 연구를 종합한 메타 분석 결과, 바레니클린과 NRT 병합요법은 바레니클린 단독요법에 비해 27% 금연 성공률을 향상시켰다(RR 1.27, 95% CI 1.11-1.46). 심각한 부작용은 양군에서 의미 있는 차이가 없었다(RR 0.83, 95% CI 0.24-2.89).

한편, 이 조합으로 처방을 할 때 몇 가지 고려해야 할 점이 있다. 첫째, 바레니클린과 니코틴 대체제의 병합요법은 금연약물을 처방하는 의료진, 환자, 금연치료와 관련된 이해관계자의 입장에서 현실적으로 수용성이 떨어질 수 있다. 따라서 처음부터 병합요법으로 들어가기 보다는 순차적인 도입이 더 수용적일 수 있다. 특히 단독요법 만으로 충분한 금연효과나 금단증상 완화효과를 거두지 못한 경우에 수용성이 더 증가할 수 있다. 둘째, 비용-효과나 재발방지 효과에 대한 연구가 부재하여 이 부분에 대한 평가가 현재 불가능하다는 한계가 있다. 셋째, 분석에 포함된 연구들의 기본 의도는 바레니클린 단독요법을 시행할 때 발생할 수 있는 초기 갈망 자극(cue-induced craving)을 줄여주기 위한 목적으로 니코틴 대체제를 추가한 것의 금연효과를 보기 위한 것이다. 그래서 이런 부분은 미국 흉부학회 권고안에서는 분석에 포함시키지 않았다. 니코틴 대체제는 종류에 따라서 다른 효과를 나타낼 수 있으므로, 이 부분에 대한 평가는 후속 연구가 필요하다.

위에서 거론한 여러 가지 상황을 고려해 볼 때 구체적인 임상질문에 따른 후속연구의 필요성이 있다. 특히 급성기 갈망 자극을 줄여주기 위한 약물의 도입 유용성을 감안할 때, 니코틴 대체제의 자율적인 사용 효과에 대한 장점과 효과를 확정 짓는 연구가 필요하다. 그리고 비용효과 분석과 약물 중단 후의 재발율에 대한 연구도 필요하다. 특히 바레니클린의 효과를 니코틴 대체제 투여 시 더욱 증진시킨다는 기초연구가 이루어진다면 새로운 약물전략 수립에 큰 도움이 될 것이다.

4) 금연치료에서 연장치료(12주 이상)는 표준치료(6-12주)보다 효과가 좋은가?

금연치료지원사업은 1회차가 12주로 구성되어 있으며, 필요 시 연 3회까지 지원하고 있다. 약물 치료를 연장하는 것이 효과적이라는 연구 결과들이 보고되어 있다. 본 핵심질문에서는 19세 이상 성인 흡연자를 대상으로 연장치료(>12주)와 표준치료(6~12주)의 1년 이상의 금연성공률, 중대한 이상 반응을 비교하였다.

권고문: 금연치료 시 표준치료(6~12주)보다 연장치료(>12주)를 권고한다. (권고등급: 강하게 권고, 근거수준: 중등도)

미국 흉부학회 권고안 이후 2022년 발표된 체계적 문헌고찰 연구를 AMSTAR 2기준에 의해 평가하고, 이를 채택하였다. 9편의 무작위 대조군 연구를 종합한 메타 분석 결과, 연장치료는 표준치료에 비해 18% 금연 성공률을 향상시켰다.(RR 1.18, 95% CI 1.05-1.33) 5편의 무작위 대조군 연구를 종합한 메타 분석 결과, 중대한 이상반응은 양 군에서 의미 있는 차이가 없었다.(RR 1.37, 95% CI 0.79-2.36)

일반적으로, 금연약물치료는 적어도 3개월의 기간을 권유한다. 위원들은 연장치료가 금연치료지원사업을 제공하는 국민건강보험공단과 보건복지부 등 정책 당사자들이 충분히 수용가능하다고 평가하였다. 국내에서는 이미 금연치료지원사업이 연 3회까지 지원되고 있고, 24주까지 치료를 제공하는 점진적 금연법도 바레니클린에 대해선 승인된 상황이기 때문이다.

연장치료의 비용효과 분석은 2개의 체계적 문헌고찰 연구를 통해 바레니클린에 대해 이뤄졌고, 두 연구 모두에서 연장치료가 비용효과적인 것으로 보고하였다. 국내에선 금연약제비와 진료비가 금연치료지원사업을 통해 대부분 제공되고 있으므로, 개인 부담으로 평가할 때 좀더 긍정적인 결과를 나타낼 수 있다. 위의 체계적 문헌고찰 연구는 해외 자료를 기반으로 작성되었고, 국내 자료를 바탕으로 한 비용효과 분석도 금연치료지원사업의 안정적인 운영을 위해 필요한 부분이다. 흡연은 건강형평성을 악화시키는 주요한 요인이고, 이를 개선하기 위해 금연은 매우 효율적인 방법이다. 연장치료를 통해 금연 성공률을 높이는 것은 건강형평성을 개선하는 데에도 효과적으로 작용할 수 있다.

바레니클린과 부프로피온은 필요한 경우(이전 시도에서 재발의 위험이 높다고 여전히 느끼는) 1년까지 연장될 수 있다. 부프로피온이 기분(mood)을 조절하기 위해 사용되는 경우엔 치료의 지속 정도는 우울 증상의 관리까지 고려해야 한다. NRT는 필요한 경우 연장될 수 있다.

5) 금연에 대해 준비되어 있지 않은 흡연자에게 금연약물치료의 효과가 좋은가?

흡연자 중에서 1개월 이내에 금연할 준비가 되어 있는 흡연자는 13.9%에 불과하다. 범이론적 행동변화단계 모델(transtheoretical stage of change model)의 수용으로 대부분 치료 전략에서 금연에 대한 준비상태(readiness to quit)에 대해 평가하도록 한다. 최근 연구에서 범이론적 행동변화단계 모델에 대해 의문이 제기되었는데 갑자기 계획 없이 금연하면서 흡연충동을 참는 등 많은 흡연자들이 보다 역동적인 금연행동을 보이므로, 흡연자에게 금연 전에 사전약물치료를 제공하는 것이 금연유지에 도움이 될 수 있다. 바로 담배를 끊지 못하는 경우 금연을 위해 흡연량을 줄이기 위해서 사용하는 약물은 대부분 NRT와 바레니클린이다. 특히 바레니클린의 금연효과가 현저히

높다. 그래서 금연에 대한 사전 준비가 충분하지 않은 흡연자에게 금연 약물 특히 바레니클린을 사용하는 것의 효과에 대한 평가가 필요하다. 핵심질문 5에서는 금연할 준비가 되어 있지 않은 19세 이상 성인 흡연자를 대상으로 바레니클린 사전 치료와 위약 사전치료의 6개월 이상의 금연 성공률, 중대한 이상 반응을 비교하였다.

권고문: 금연에 대한 준비가 안된 흡연자인 경우 준비가 될 때까지 기다리기 보다 바레니클린 약물 치료를 바로 시작하기를 권고한다. (권고등급: 강하게 권고, 근거수준: 중등도)

미국 흉부학회 권고안을 AGREE II기준에 의해 평가하고, 이를 채택하였다. 3편의 무작위 대조군 연구를 종합한 메타 분석 결과, 바레니클린 사전치료는 위약치료에 비해 100% 금연 성공률을 향상시켰다. (RR 2.00, 95% CI 1.70-2.35) 심각한 부작용은 양 군에서 의미 있는 차이가 없었다.(RR 1.77, 95% CI 0.98-3.13)

금연 약물 치료는 효과적인 질병예방 중재로, 금연에 대해 준비되어 있지 않은 경우 금연약물 치료를 제공하였을 때 6개월 이후에 1,000명당 173명의 흡연자가 더 많이 금연할 수 있도록 한다. 이와 같은 금연약물 사전치료의 효과는 크고 이로 인한 부작용은 경미하기 때문에 니코틴 의존을 가진 흡연자에게 금연약물의 사전치료를 권고할 만하다.

금연을 위해 바레니클린을 사용한 후 1주일 뒤부터 담배를 끊도록 권고한다. 그러나 금연일 전 5주까지 바레니클린을 사전 치료한 경우 금연효과가 좋았다고 하였다. 또한 바로 금연하는 것이 더 효과적이지만 5주까지 50%, 8주까지 추가 50% 감량하고 이후에 끊도록 하는 것도 받아들여지고 있다. 사전약물 치료의 적절한 기간이 어느 정도인지에 대해 아직은 알려져 있지 않았기 때문에 이에 대한 연구가 필요하다.

바레니클린의 사전치료는 기존의 치료 지침과 다른 면이 있기 때문에 이 치료의 시행을 위해 관점의 전환이 필요하다. 바레니클린의 사전치료는 흡연 행동을 치료하는 것이 아닌 흡연갈망을 해결하는 것이다. 바레니클린의 사전 치료로 니코틴 의존에 의해 발생하는 흡연갈망을 해결하게 되면 금연준비상태를 개선할 수 있을 것으로 기대한다. 따라서 이 약물 치료로 담배를 끊고자 하지만 바로 시도하지 못하는 흡연자의 금연 시도에 대한 의지를 증가시킬 수 있다.

2. 특수 집단의 금연 치료

1) 정신질환자의 금연치료에서 약물치료가 금연에 효과적인가?

일반인에 비해 정신 질환이 있는 환자의 흡연율이 현저히 높아서 현재 흡연율이 66%까지 높다 (불안장애 33%, 정동장애 43%, 약물중독 장애 43%). 하지만, 정신질환이 있는 흡연자는 그 동안 금연 약물치료 임상시험에서 제외되어 왔다. 그로 인해 정신질환이 있는 환자들을 위한 금연 약

물치료의 효과에 대한 근거수준이 부족하다. 정신질환이 없는 흡연자에게 효과적인 약물치료가, 정신질환이 있는 흡연자에게도 효과적인지 임상가들에게 정보를 제공하기 위해 근거 수립이 필요하다. 또한 신경정신과적 부작용에 관한 black box warning (FDA and EMA)이 붙어있던 바레니클린과 그 외의 약물치료의 안전성에 대한 정보가 부족하다.

흡연을 하는 19세 이상 정신질환자를 대상으로 NRT에 비해 바레니클린의 6개월 이상의 금연 성공률과 중대한 이상 반응을 비교하기 위하여 6개의 무작위 대조군 연구에 대한 체계적 문헌 고찰을 시행하였다.

권고문: 정신질환자의 금연치료에서 NRT보다 바레니클린을 우선 권고한다. (권고등급: 강하게 권고, 근거수준: 높음)

6편의 무작위 대조군 연구를 종합한 메타 분석 결과, 정신질환자의 금연치료에서 바레니클린은 니코틴 대체제에 비해 금연 성공률을 38% 향상시켰고(RR 1.38, 95% CI 1.27-1.50), 심각한 부작용은 의미 있는 차이가 없었다. (RR 1.07, 95% CI 1.00 - 1.15)

정신질환을 갖고 있는 환자군과 정신질환을 갖고 있지 않은 대상군에서 모두 바레니클린이 금연에 가장 효과적이고 안전하였다. 일부 연구에서는 정신질환을 갖고 있는 환자군에서 그렇지 않은 군에 비해 바레니클린, 부프로피온, NRT 치료군 모두에서 부작용 발생 비율이 높았다는 보고가 있었다. 바레니클린 또는 부프로피온 약물치료가 NRT에 비해 신경정신과적 부작용 발생률이 높다는 근거는 찾을 수 없었다.

한편, 우울증상의 여부와 관계 없이 바레니클린 약물치료는 적어도 3개월 이상 금연을 유지하는데 NRT에 비해 효과가 있는 것으로 나타났으며, 주요우울증을 진단받은 경우 바레니클린과 행동요법을 병합한 상담이 금연에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

Varenicline에 대한 black box warning이 2016.12월 미국 FDA에 의해 제거된 후 신경정신계 질환에 대한 부작용 우려는 많이 사라졌으나, 여전히 국내에서 알코올 사용장애, 우울증, 양극성 장애, 조현병 등의 정신질환을 가지고 있는 흡연자에서 금연치료는 소극적이다. 흡연율이 정신질환이 있는 군에서 훨씬 높은 현 상황에서 금연약물치료를 보다 적극적으로 권유할 수 있도록 임상 의사들과 환자들에게 정보를 제공할 필요가 있다.

2) 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 금연치료에서 약물치료가 금연에 효과적인가?

흡연은 만성 폐쇄성 폐질환의 주요한 위험 인자이고, 흡연자 중 50%가 일생 동안 만성 폐쇄성 폐질환에 이환될 가능성이 높다. 또한 간접 흡연 역시 만성 폐쇄성 폐질환 악화에 영향을 미치는 것으로 알려져 있어, 어린 시절 간접 흡연에 노출될 경우 성인이 되어 만성 폐쇄성 폐질환에 이

환될 가능성이 높다. 금연은 만성 폐쇄성 폐질환의 진행을 늦추는 가장 효율적인 치료로, 질병 악화와 입원율을 낮추고, 질병의 치료를 용이하게 하며 환자 삶의 질을 높이는데 기여한다. 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 금연 3-9개월 뒤 호흡기 증상이 완화되고, 폐기능이 10%까지 회복된다는 보고가 있다. 문헌에 따르면 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 38-77%가 질병 진단 후에도 흡연하고 있다고 보고하고 있어 이들 집단에 대한 효과적인 금연 치료는 매우 중요하다. 이에 흡연을 하는 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 위약에 비해 바레니클린, 부프로피온 또는 NRT 등 약물치료의 6개월 이상의 금연성공률과 중대한 이상 반응을 비교하기 위하여 5개의 무작위 대조군 임상 연구에 대한 체계적 문헌 고찰을 시행하였다.

권고문: 흡연하는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에게 바레니클린, 부프로피온 혹은 NRT와 같은 약물 치료를 이용한 금연 치료를 권고한다. (권고등급: 강하게 권고, 근거수준: 중등도)

임상 연구 5개 (대상자 수 1,446명)의 분석 결과, 흡연하는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 바레니클린, 부프로피온 또는 NRT 등의 약물 치료를 받은 경우 위약 그룹에 비하여 더 많이 금연에 성공하였고 (RR 2.24 95%, CI 1.67-3.01), 약물 치료로 금연 치료를 할 때 중대한 이상 반응의 위험도는 높아지지 않았다 (RR 0.67, 95% CI, 0.4-1.02). 국내에서는 병-의원 금연 치료 사업에 등록 후 일부 부담금만 지불하면 연간 최대 18회의 진료 및 상담과 경구용 금연 약물 또는 NRT를 제공받을 수 있다. 경제력이 낮은 집단에서 금연 치료 사업에 등록하여 금연 치료를 받는 것은 건강형평성을 높일 수 있는 방법이다. 특히 만성 폐쇄성 폐질환의 발생 위험 인자가 흡연, 공기 오염, 노령 인구, 직업적 특성, 낮은 사회 경제적 조건과 연관되어 있다는 것을 고려한다면, 만성 폐쇄성 폐질환 환자에게는 경제성을 고려한 약물 치료 접근이 필요하다.

2016년에 발표된 체계적 문헌고찰에 의하면 흡연하는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 약물치료를 통한 6~12개월 금연 성공률은 14~27%로, 5~9%인 위약에 비해 상대위험도 2.53 (95% CI 1.83-3.50)으로 효과적이었다. 개별적인 약제의 6~12개월의 금연성공률은 위약과 비교하여 바레니클린은 상대위험도 3.34 (95% CI 1.88-5.92), NRT는 상대위험도 2.60 (95% CI 1.29-5.24), 그리고 부프로피온은 상대위험도 2.03 (95% CI 1.26-3.28)을 보였다.

만성 폐쇄성 폐질환 환자의 경우 급성 악화를 흔히 동반하게 되는데, 급성 악화시의 약물 치료가 효과적이지에 대해서는 정립되지 않았다. 최근 Le Mao 등은 급성 악화로 입원한 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 바레니클린과 위약을 투여하는 무작위 대조군 연구를 진행하였다. 이 연구에서 바레니클린 투여군은 위약군에 비하여 12주 시점의 금연 성공률이 상대위험도 3.57 (95% CI 1.17-10.89)로 높았으나, 1년 시점의 금연성공률은 상대위험도 0.93 (0.43-1.99)으로 위약군과 통계적인 차이를 보이지 않았다. 하지만 중대한 이상 반응은 바레니클린군과 위약군 사이의 차이를 보이지 않았다. 양 군에 40명씩 배정된 비교적 규모가 작은 연구로 급성 악화시의 약제 시작의 이점에 대한 대규모의 추가 연구가 요구된다.

바레니클린은 오심, 이상한 꿈, 상기도 감염, 불면증 등이 대표적인 부작용이지만 만성 폐쇄성 폐질환 환자 군에서 특별히 그 위험도가 증가하지는 않았다. 바레니클린 사용 시에 우려되는 심각한 부작용인 우울증, 자살 행동, 심근 경색 또한 만성 폐쇄성 폐질환 환자군에서 더 증가하지는 않았다. 부프로피온의 가장 흔한 부작용은 불면증과 구강건조증, 설사, 변비와 같은 소화기 장애이며, 이 역시 위약에 비해 임상적으로 큰 차이는 없었다. 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서의 금연 치료는 질병 악화와 폐암 예방을 위해 필수적이고, 심각한 부작용을 발생시키지 않으므로, 질병 치료와 더불어 진행되어야 함을 임상가와 환자들에게 널리 알릴 필요가 있다.

IV. 결론

본 권고안은 대한의학회 임상지침개발 과정을 준수한 최초의 금연진료지침으로, 금연치료지원서비스를 제공하는 일선 병의원 임상 의사들을 위해 개발되었다. 다학제적 전문가로 구성된 개발위원회는 권고안의 개발 범위와 대상을 선정하였고, 핵심질문을 선택한 후 문헌 검색과 선택, 근거 합성 및 평가, 권고 등급 선정 및 권고안 작성, 외부 검토 등을 통해 7개 권고안을 확정하였다. 본 권고안은 금연약물치료에 초점을 맞춰 작성되었으며, 향후 좀더 포괄적인 주제를 포함하는 국가 금연진료임상지침이 개발되어 금연상담과 진료에 참여하는 의료인들에게 제공되기를 기대한다.

감사의 글

연구 진행에 도움을 주신 국민건강보험공단 건강증진부 금연치료지원팀에 감사드립니다.

문헌검색과 임상진료지침 방법론에 도움을 주신 한국보건의료연구원 전문가분들께 감사드립니다.

금연임상진료지침 확대에 큰 도움을 주신 보건복지부 배윤영 사무관님께 감사드립니다.

실무 집행을 맡아 주신 권남희 연구원에게 감사드립니다.

참고문헌

권고안 개발배경 및 방법

2008 PHS guideline update panel, liaisons, and staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care* 2008;53:1217-1222.

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th Edition, American Psychiatric Publishing, Arlington. Available at <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596> [accessed on December 21, 2022].

Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, Ratchford EV, Sarna L, Stecker EC, Wiggins BS. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3332-3365

Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD006103.

Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD009329

In: WHO Framework Convention on Tobacco Control: guidelines for implementation. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/fctc/guidelines/article_5_3.pdf, accessed 10 December 2022).

Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(5):CD000146.

Hwang JS, Lee CM. Recent updates of pharmacotherapy for smoking cessation. *Korean J Fam Pract* 2021;11:403-414.

Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;(4):CD000031.

Korea Disease Control and Prevention Agency. *Korea Health Statistics 2020: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VIII-2)*. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022

Korea Health Statistics 2020. In: Ministry of Education, Ministry of Health and Welfare, Korea Disease Control and Prevention Agency, editor. Sejong 2022.

Lee CM. The impact of heated tobacco products on smoking cessation, tobacco use, and tobacco sales in South Korea. *Korean J Fam Med* 2020;41:273-281.

Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e5-e31.

Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;(4):CD013308.

Ministry of Economy and Finance. Tobacco market trends in the first half of year 2022 in South Korea [Internet]. Sejong: Ministry of Economy and Finance; 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://www.korea.kr/news/pressReleaseView.do?newsId=156518949>.

Ministry of Education; Korea Disease Control and Prevention Agency. The 17th Korea Youth Risk Behavior Survey, 2021. Cheongju: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.

The American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR™). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.

World Health Organization. ICD-11 Reference guide 2019. Available at <https://icdcdn.who.int/icd11referenceguide/en/html/index.html> [accessed on December 21, 2022].

World Health Organization. WHO framework convention on tobacco control. Geneva: World Health Organization; 2003.

핵심질문1

Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. 2016;387(10037):2507-2520.

Aubin H-J, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax*. 2008;63(8):717-724.

Baker TB, Piper ME, Stein JH, et al. Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: a randomized clinical trial. *Jama*. 2016;315(4):371-379.

Benowitz NL. Nicotine addiction. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2295-2303.

Brose LS, West R, Stapleton JA. Comparison of the effectiveness of varenicline and combination nicotine replacement therapy for smoking cessation in clinical practice. *Elsevier*; 2013:226-233.

Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016;(5)

de Dios MA, Anderson BJ, Stanton C, Audet DA, Stein M. Project Impact: a pharmacotherapy pilot trial investigating the abstinence and treatment adherence of Latino light smokers. *Journal of substance abuse treatment*. 2012;43(3):322-330.

Gray KM, McClure EA, Baker NL, Hartwell KJ, Carpenter MJ, Saladin ME. An exploratory short-term double-blind randomized trial of varenicline versus nicotine patch for smoking cessation in women. *Addiction*. 2015;110(6):1027-1034.

Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2018;(5)

Heydari G, Talischi F, Tafti S, Masjedi M. Quitting smoking with varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran. *The International journal of tuberculosis and lung disease*. 2012;16(2):268-272.

Hwang JS, Lee CM. Recent updates of pharmacotherapy for smoking cessation. *Korean Journal of Family Practice*. 2021;11(6):403-414.

Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(2):e5-e31.

Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW, et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *The lancet Respiratory medicine*. 2015;3(2):131-138.

Lindson N, Chepkin SC, Ye W, et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1996;2019(4)

Rohsenow DJ, Tidey JW, Martin RA, et al. Varenicline versus nicotine patch with brief advice for smokers with substance use disorders with or without depression: effects on smoking, substance use and depressive symptoms. *Addiction*. 2017;112(10):1808-1820

Shang X, Guo K, Fenfen E, et al. Pharmacological interventions on smoking cessation: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13

Stop Smoking (NCEC National Clinical Guideline No. 28). Department of Health, Ireland.

<https://www.gov.ie/en/collection/c9fa9a-national-clinical-guidelines/>

Tsukahara H, Noda K, Saku K. A Randomized Controlled Open Comparative Trial of Varenicline vs Nicotine Patch in Adult Smokers—Efficacy, Safety and Withdrawal Symptoms (The VN-SEESAW Study)—. *Circulation Journal*. 2010;74(4):771-778.

Tuisku A, Salmela M, Nieminen P, Toljamo T. Varenicline and Nicotine Patch Therapies in Young Adults Motivated to Quit Smoking: A Randomized, Placebo-controlled, Prospective Study. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2016;119(1):78-84.

Tulloch HE, Pipe AL, Els C, Clyde MJ, Reid RD. Flexible, dual-form nicotine replacement therapy or varenicline in comparison with nicotine patch for smoking cessation: a randomized controlled trial. *BMC medicine*. 2016;14(1):1-10.

핵심질문2

Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. 2016;387(10037):2507-2520.

Aubin H-J. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002;62:45-52.

Bethesda M. The effect of varenicline (Chantix) and bupropion (Zyban) on smoking lapse behavior. *ClinicalTrials.gov*, National Library of Medicine, NIH. 2018

Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Ibid*. 2016;(5)

Gómez-Coronado N, Walker AJ, Berk M, Dodd S. Current and emerging pharmacotherapies for cessation of tobacco smoking. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(2):235-258.

Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;296(1):47-55.

Gray KM, Carpenter MJ, Lewis AL, Klintworth EM, Upadhyaya HP. Varenicline versus bupropion XL for smoking cessation in older adolescents: a randomized, double-blind pilot trial. *Nicotine & Tobacco Research*. 2012;14(2):234-239.

Guo K, Zhou L, Shang X, et al. Varenicline and related interventions on smoking cessation: a

systematic review and network meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*. 2022;109672

Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020;(4)

Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;296(1):56-63.

Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(2):e5-e31.

Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW, et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *The lancet Respiratory medicine*. 2015;3(2):131-138.

Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo-and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Archives of internal medicine*. 2006;166(15):1561-1568.

Thomas KH, Dalili MN, López-López JA, et al. Comparative clinical effectiveness and safety of tobacco cessation pharmacotherapies and electronic cigarettes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Addiction*. 2022;117(4):861-876.

핵심질문3

Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*. 2016;387(10037):2507-2520.

Aubin H-J. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002;62:45-52.

Baker TB, Piper ME, Smith SS, Bolt DM, Stein JH, Fiore MC. Effects of Combined Varenicline With Nicotine Patch and of Extended Treatment Duration on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Oct 19;326(15):1485-1493. doi: 10.1001/jama.2021.15333.

Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri M-A, Morris PB, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on tobacco cessation treatment: a report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3332-3365

Bethesda M. The effect of varenicline (Chantix) and bupropion (Zyban) on smoking lapse behavior. *ClinicalTrials.gov*, National Library of Medicine, NIH. 2018

Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Ibid.*2016;(5)

Chang PH, Chiang CH, Ho WC, Wu PZ, Tsai JS, Guo FR. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health* (2015) 15:689 DOI 10.1186/s12889-015-2055-0.

Gómez-Coronado N, Walker AJ, Berk M, Dodd S. Current and emerging pharmacotherapies for cessation of tobacco smoking. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(2):235-258.

Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;296(1):47-55.

Gray KM, Carpenter MJ, Lewis AL, Klintworth EM, Upadhyaya HP. Varenicline versus bupropion XL for smoking cessation in older adolescents: a randomized, double-blind pilot trial. *Nicotine & Tobacco Research*. 2012;14(2):234-239.

Guo K, Wang S, Shang X, E F, Hou L, Li J, Li Y, Yang K, Li X. The effect of Varenicline and Bupropion on smoking cessation: A network meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *Addict Behav*. 2022 Aug;131:107329. doi: 10.1016/j.addbeh.2022.107329.

Guo K, Zhou L, Shang X, et al. Varenicline and related interventions on smoking cessation: a systematic review and network meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*. 2022:109672

Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020;(4)

Hajek P, Smith KM, Dhanji AR, McRobbie H. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC Med* 2013;11:140.

Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;296(1):56-63.

King A, Vena A, de Wit H, Grant JE, Cao D. Effect of Combination Treatment With Varenicline and Nicotine Patch on Smoking Cessation Among Smokers Who Drink Heavily A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e220951. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.0951.

Koegelenberg CFN, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155–161.

Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(2):e5-e31.

Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW, et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *The lancet Respiratory medicine*. 2015;3(2):131-138.

Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo-and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Archives of internal medicine*. 2006;166(15):1561-1568.

Ramon JM, Morchon S, Baena A, Masuet-Aumatell C. Combining varenicline and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. *BMC Med* 2014;12:172.

Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Treatment of Tobacco Smoking: A Review. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):566-577. doi: 10.1001/jama.2022.0395.

Shang X, Guo K, E F, Deng X, Wang Y, Wang Z, Wu Y, Xu M, Yang C, Li X, Yang K. Pharmacological interventions on smoking cessation: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 24;13:1012433. doi: 10.3389/fphar.2022.1012433. eCollection 2022.

Thomas KH, Dalili MN, López-López JA, et al. Comparative clinical effectiveness and safety of tobacco cessation pharmacotherapies and electronic cigarettes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Addiction*. 2022;117(4):861-876.

핵심질문4

Baker TB, Piper ME, Smith SS, Bolt DM, Stein JH, Fiore MC. Effects of combined varenicline with nicotine patch and of extended treatment duration on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326:1485–1493.

Bolin K, Morik A-C, Wilson K. Smoking-cessation therapy using varenicline: the cost-utility of an additional 12-week course of varenicline for the maintenance of smoking abstinence. *J Eval Clin Pract* 2009;15:478–485.

Croghan IT, Hurt RD, Dakhil SR, Croghan GA, Sloan JA, Novotny PJ, et al. Randomized comparison

of a nicotine inhaler and bupropion for smoking cessation and relapse prevention. *Mayo Clin Proc* 2007;82:186–195.

Dale HorstW, KleinMW,Williams D,Werder SF. Extended use of nicotine replacement therapy to maintain smoking cessation in persons with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;1:349–355.

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;311:145–154.

Extended varenicline treatment for smoking among cancer patients. University of Pennsylvania; 2012. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756885>.

Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:423–433.

Horst WD, Klein MW, Williams D, Werder SF. Extended use of nicotine replacement therapy to maintain smoking cessation in persons with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;1:349–355.

Knight C, Marbaix S, Annemans L, Prignot J, Bowrin K. The costeffectiveness of an extended course (12112 weeks) of varenicline plus brief counselling compared with other reimbursed smoking cessation interventions in Belgium, from a public payer perspective. *Acta Clin Belg* 2012;67:416–422.

Murray RM, Zhang Y-Q, Ross S, O'Brien KK, Zhu M, Leone FT, et al. Extended Duration Treatment of Tobacco Dependence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Aug;19(8):1390-1403

Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e5–e31.

Pomerleau OF, Pomerleau CS, Marks JL, Snedecor SM, Mehringer AM, Namenek Brouwer RJ, et al. Prolonged nicotine patch use in quitters with past abstinence-induced depressive symptoms. *Am J Addict* 2007;18:100–106.

Schnoll RA, Goelz PM, Veluz-Wilkins A, Blazekovic S, Powers L, Leone FT, et al. Long-term nicotine replacement therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:504–511.

Schnoll RA, Patterson F, Wileyto EP, Heitjan DF, Shields AE, Asch DA, et al. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:144–151

Schlam TR, Fiore MC, Smith SS, Fraser D, Bolt DM, Collins LM, et al. Comparative effectiveness of intervention components for producing long-term abstinence from smoking: a factorial screening trial. *Am J Addict* 2009;20:100–108.

experiment. *Addiction* 2016;111:142–155.

Stapleton JA, Russell MAH, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U, et al. Dose effects and predictors of outcome in a randomized trial of transdermal nicotine patches in general practice. *Addiction* 1995;90:31–42.

Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64–71.

Tønnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A, et al.; Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. European Respiratory Society. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Eur Respir J* 1999;13:238–246.

핵심질문5

Ali A, Kaplan CM, Derefinko KJ, Klesges RC. Smoking Cessation for Smokers Not Ready to Quit: Meta-analysis and Cost-effectiveness Analysis. *Am J Prev Med.* 2018 Aug;55(2):253-262.

Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St. Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507–2520

Aveyard P, Lindson-Hawley N, Hastings G, de Andrade M. Should smokers be advised to cut down as well as quit? *BMJ* 2014; 348:g2787.

Babb S, Malarcher A, Schauer G, Asman K, Jamal A. Quitting smoking among adults: United States, 2000–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;65:1457–1464

Batra A, Klingler K, Landfeldt B, Friederich HM, Westin A, Danielsson T. Smoking reduction treatment with 4-mg nicotine gum: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:689–696.

Bolliger CT, Zellweger J-P, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin A, et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000;321:329–333.

Brandon TH, Drobes DJ, Unrod M, Heckman BW, Oliver JA, Roetzheim RC, et al. Varenicline effects on craving, cue reactivity, and smoking reward. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;218: 391–403.

Campbell S, Bohanna I, Swinbourne A, Cadet-James Y, McKeown D, McDermott R. Stages of change, smoking behaviour and readiness to quit in a large sample of indigenous Australians living in eight remote north Queensland communities. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(4):1562-71

Etter J-F, Laszlo E, Zellweger J-P, Perrot C, Perneger TV. Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers who are unwilling to quit: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:487–495.

Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313:687

Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al.; Smoking Cessation Guideline Panel. Clinical practice guideline 18: smoking cessation. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, USPHS, Agency for Health Care Policy and Research; 1996.

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.

Hughes JR, Rennard SI, Fingar JR, Talbot SK, Callas PW, Fagerstrom KO. Efficacy of varenicline to prompt quit attempts in smokers not currently trying to quit: a randomized placebo-controlled trial. *Nicotine Tob Res* 2011;13:955–964.

Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco- Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:e5.

Marlow SP, Stoller JK. Smoking cessation. *Respir Care* 2003;48:1238–1254.

Medbø A, Melbye H, Rudebeck CE. "I did not intend to stop: I just could not stand cigarettes any more." A qualitative interview study of smoking cessation among the elderly. *BMC Fam Pract* 2011;12: 42.

Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1024

Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983;51:390–395.

Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteaga C, et al.; Flexible Quit Date Study Group. A randomized placebo- controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine Tob Res* 2012;14:343–350.

Steinberg ML, Lu S-E, Williams JM. Varenicline for smoking reduction in smokers not yet ready to quit: a double-blind, proof-of- concept randomized clinical trial. *Addict Behav* 2018;84:20–26.

Wang D, Connock M, Barton P, Fry-Smith A, Aveyard P, Moore D. 'Cut down to quit' with nicotine replacement therapies in smoking cessation: a systematic review of effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess* 2008;12:iii–iv, ix–xi, 1–135.

Wennike P, Danielsson T, Landfeldt B, Westin A, Tønnesen P. Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction* 2003;98:1395–1402

West R. Time for a change: putting the transtheoretical (stages of change) model to rest. *Addiction* 2005;100:1036–1039.

핵심질문6

Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St. Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507–2520.

Ayers CR, Heffner JL, Russ C, Lawrence D, McRae T, Evins AE, Anthenelli RM. Efficacy and safety of pharmacotherapies for smoking cessation in anxiety disorders: Subgroup analysis of the randomized, active- and placebo-controlled EAGLES trial. *Depress Anxiety*. 2020 Mar;37(3):247-260

Cinciripini PM, Kyriotakis G, Green C, Lawrence D, Anthenelli RM, Minnix J, Blalock JA, Beneventi D, Morris C, Karam-Hage M. The effects of varenicline, bupropion, nicotine patch, and placebo on smoking cessation among smokers with major depression: A randomized clinical trial. *Depress Anxiety*. 2022 May;39(5):429-440.

Evins AE, Benowitz NL, West R, Russ C, McRae T, Lawrence D, Krishen A, St Aubin L, Maravic MC, Anthenelli RM. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with psychotic, anxiety, and mood disorders in the EAGLES trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2019 Mar/Apr;39(2):108-116.

Evins AE, West R, Benowitz NL, Russ C, Lawrence D, McRae T, Maravic MC, Heffner JL, Anthenelli RM. Efficacy and safety of pharmacotherapeutic smoking cessation aids in schizophrenia spectrum disorders: subgroup analysis of EAGLES. *Psychiatr Serv*. 2021 Jan 1;72(1):7-15.

Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco- Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*

2020; 202:e5

Rohsenow DJ, Tidey JW, Martin RA, Colby SM, Swift RM, Leggio L, et al. Varenicline versus nicotine patch with brief advice for smokers with substance use disorders with or without depression: effects on smoking, substance use and depressive symptoms. *Addiction* 2017;112:1808–1820.

West R, Evins AE, Benowitz NL, Russ C, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Krishen A, Maravic MC, Anthenelli RM. Factors associated with the efficacy of smoking cessation treatments and predictors of smoking abstinence in EAGLES. *Addiction*. 2018 Aug;113(8):1507-1516.

핵심질문7

2002 Guidelines for treating tobacco dependence, European Network for Smoking and Tobacco Prevention

Antoniou SA, Buculei I, Mihaltan F, Crisan Dabija R, Trofor AC Pharmacological strategies for smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pragmatic review. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22:835-847.

David M Mannino Dr and A Sonia Buist. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends, *Lancet*, 2007 Sep 1; 370(9589):765-7773

Le Mao R, Tromeur C, Paleiron N, Sanchez O, Gagnadoux F, Jouneau S, Magnan A, Hayem-Vannimetus C, Dansou A, Proust A, Dion A, Larhantec G, Brestec AL, Dewitte JD, Roche N, Leroyer C, Couturaud F. Effect of Early Initiation of Varenicline on Smoking Cessation in COPD Patients Admitted for Exacerbation: The Save Randomized Clinical Trial. *COPD*. 2020 Feb;17(1):7-14. doi:10.1080/15412555.2019.1703928. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31854207.

Le Mao R, Tromeur C, Paleiron N, Sanchez O, Gagnadoux F, Jouneau S, Magnan A, Hayem-Vannimetus C, Dansou A, Proust A, Dion A, Larhantec G, Brestec AL, Dewitte JD, Roche N, Leroyer C, Couturaud F. Effect of Early Initiation of Varenicline on Smoking Cessation in COPD Patients Admitted for Exacerbation: The Save Randomized Clinical Trial. *COPD*. 2020 Feb;17(1):7-14. doi:10.1080/15412555.2019.1703928. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31854207.

Prochaska JJ, Hilton JF Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e2856.

S3 guideline “smoking and tobacco dependence: screening, diagnosis, and treatment” - short version, *Eur Addict Res*, DOI: 10.1159/000525265

Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK,

Jamerson B. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet*. 2001 May 19;357(9268):1571-5. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04724-3. PMID: 11377644.

Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest*. 2011 Mar;139(3):591-599. doi:10.1378/chest.10-0865. Epub 2010 Sep 23. PMID: 20864613.

Tønnesen P Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22:37-43.

Tønnesen P Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22:37-43.

Tønnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest*. 2006 Aug;130(2):334-42. doi: 10.1378/chest.130.2.334. PMID: 16899830.

Van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD010744.

Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 24;165(19):2286-92. doi: 10.1001/archinte.165.19.2286. PMID: 16246996.