

김유일

전남대학교병원 호흡기내과

One approach to smoking cessation is the five-step algorithm called the 5 A's (Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange). All smokers should be advised to quit smoking. For smokers who are willing to quit, smokers should be managed with a combination of behavioral counseling support and pharmacologic therapy. For smokers who are not ready to quit, the clinician's role is to assess the patient's perspective of the risks and benefits of smoking in order to help the smoker to begin to think about quitting. The first-line pharmacologic therapies for smoking cessation include combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion. The choice of pharmacotherapy should be based on patient preference after discussion with a clinician. Pharmacotherapy needs to be tailored for patients with comorbidities (eg, psychiatric illness) or patients in specific populations (eg, light smokers). Smokers who fail to quit with first-line therapy may benefit from adding another of the first-line therapies or second line pharmacotherapy. Smokers who successfully quit but experience relapse can be treated with a pharmacologic agent that previously worked for the patient. Enhancing treatment by adding another pharmacologic agent or more intensive behavioral counseling support can also be considered. There is emerging evidence of benefit in combining varenicline with either nicotine replacement or bupropion, but the safety and efficacy of these combinations should be more evaluated.

Key Words: Smoking cessation, Counseling, Pharmacotherapy, Combination therapy

Corresponding author: Yu-Il Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, 42, Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: kyionly@chonnam.ac.kr

1. 서론

흡연은 잘 알려진 것 처럼 COPD, 폐암과 같은 주요 호흡기 질환의 중요한 원인과 사망률에 영향을 미치는 인자로 잘 알려져 있다¹. 그러므로 금연을 하게 되면 흡연과 관련된 호흡기 질환 예방 및 평균 수명 연장 효과를 기대해 볼 수 있다². 즉 보다 더 오래 건강하게 살기 위한 가장 중요한 방법중의 하나가 금연이라는 것은 잘 알려져 있다. 이외에도 금연을 하게 되면 여러 호흡기 증상 개선 및 폐기능 저하 속도를 늦출 수 있고 가장 흔한 호흡기 질환중의 하나인 COPD 예방에도 도움이 된다³. 이러한 호흡기 질환 이외에도 여러 심혈관질환, 중양, 면역력 저하로 인한 감염성 질환(결핵, 독감, 감기 등), 당뇨, 골다공증, 위십이지장 궤양 등과도 흡연이 밀접한 관련이 있다. 이와 같은 흡연으로 인한 다양한 질환 예방 및 생명연장을 위해서는 금연이 필수적이다. 그러나 흡연자의 경우 니코틴 중독으로 인해서 자기 의지만으로 담배를 끊고자 하는 경우에는 금연 성공률이 3~6%로 매우 낮아서 금연 상담과 약물치료가 금연 성공률을 높이는데 중요한 역할을 한다⁴. 특히 최근에 담뱃값 인상 및 금연치료가 보험 지원을 받을 수 있게

되어서 금연 진료와 치료에 대한 관심이 많아지고 있다. 일반 흡연자처럼 COPD와 같은 호흡기 질환자에서도 이러한 금연 상담과 약물치료는 금연 성공률을 올릴 수 있고 비용효과 측면에서도 이득이 있는 것으로 알려지고 있다⁵. 이에 본 종설에서는 금연 상담과 금연약물 치료에 대해서 간단히 소개하고자 한다.

2. 금연상담

금연진료는 금연 상담과 약물치료 병행하였을 때 금연치료 효과가 더 좋은 것으로 알려져 있으며⁶, 금연진료 과정은 다음과 같이 5A's (Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange; Table 1) 과정으로 권고 되어지고 있다(의료인을 위한 금연진료 상담 안내서, 2015 보건복지부 국민건강보험공단)⁷.

임상의사는 담배를 끊을 생각이 있는 흡연자들에게 상담과 약물치료를 통해 담배를 끊을 수 있도록 격려해야 한다. 의료진의 간단한 금연권고도 효과적이다⁷. 의료인의 3분 이내 짧은 상담으로도 1.66배 금연 성공률이 증가한다는 보고가 있다¹. 개별 상담² 이외에도 집단 상담^{8,9}, 전화 상담¹⁰, 인터넷 금연 웹사이트 등도 금연 성공률 증가에 효과적인 방법으로 다양한 상담 기법을 이용할 수 있다. 이러한 금연 상담의 횟수 및 시간은 금연 성공률과 비례해서 보다 더 자주, 더 길게하는 상담일수록 금연 성공률은 높아진다. 특히 10분 이상 네 차례 이상의 금연 상담이 금연에 더욱 효과적인 것으로 알려져 있다¹¹. 금연하고자 하는 동기를 복돋아 주기 위한 상담은 “5 Rs” (Relevance, Risks, Rewards, Roadblocks, Repetition; Table 2) 모델이 제시되어지고 있다⁷. 이러한 금연 동기를 강화하는 상담(즉 흡연의 폐해와 금연의 이득을 설명하고 제시하여 금연을 생각할수 있도록 도와주는 동기 강화 상담)은 금연 의지가 없는 환자에서도 적용이 권유되며, 금연 성공률을 높일 수 있다¹². 금연 상담시에는 금연할 때 나타날 수 있는 금단 증상과 금단 증상은 금연 후 1~2주 전후로 가장 심하게 나타날 수 있음을 알려주고, 금연을 방해하는 인자(음주, 흡연자와 함께 하는 경우, 스트레스 상황 등)와 흡연 욕구가 있을 때 대처법(물 마시기, 껌 씹기, 금연시 좋은 점 생각하기 등) 등을 포함한 상담이 유용하다¹³.

3. 금연약물 치료

2008년 발표된 미국의 지침⁷에서는 “금연하고자 하는 모든 환자들에게 약물치료를 권장해야 한다. 단, 근거가 부족하거나 의학적으로 적용이 되지 않는 경우는 제외된다(임산부, 하루 흡연량이 적은 흡연자 및 청소년 등).” 라고 제시하고 있다. 그러므로 특별한 금기사항이 없는 한 모든 흡연자에서(특히 하루 10개비 이상을 피우거나, 니코틴 의존도가 중등도 이상이거나, 과거 금연에 여러 번 실패한 경우에는) 금연약물 사용을 금연 상담과 함께 사용할수

Table 1. 금연 진료의 5 A's

Ask about tobacco use	모든 환자에게 흡연여부를 질문한다.
Advise to quit	명료하고, 단호하게 금연을 권고한다.
Assess willingness to make a quit attempt	금연 시도에 대한 의지를 파악한다.
Assist in quit attempt	금연을 돕기 위해 상담이나 추가 치료를 제공한다.
Arrange follow-up	일주 이내에 다시 방문할 수 있도록 한다.

Table 2. 금연 동기 복돋아 주기(enhancing motivation to quit tobacco) - “5Rs”

Relevance(타당성)	금연이 개인적으로 왜 필요하고 타당한 것인지 지적하여 흡연자를 격려함. 흡연자의 질환이나 위험요인, 가족이나 사회적 지위, 건강에 대한 염려 등에 맞추어 상담
Risk(위험)	흡연의 부정적인 면을 인지할 수 있도록 단점에 대해 질문하며, 흡연자의 단점을 부각시켜 이야기함
Rewards(보상)	금연으로 얻는 이점에 대해 물어보며 흡연자에게 가장 적합한 이점을 부각시킴
Roadblock(장애물)	금연을 방해하는 것(금단 증상 등)들에 대해 물어보고 해결 방법을 제시해줌
Repetition(반복)	동기유발상담은 금연 의지가 없는 흡연자가 방문할 때마다 반복적으로 이루어져야 함

있다. 금연 1차 약제로 권고되어지고 있는 대표적인 1차 약제로는, 니코틴 대체제(nicotine replacement therapy, NRT: 니코틴 패치, 니코틴 껌, 니코틴 정제[lozenge 등], 부프로피온(bupropion) 서방정, 바레니클린(varenicline)이 있다. 여러 연구를 통해 단독요법으로는 바레니클린이 나머지 두 가지 약물에 비해 더 효과가 좋다는 일관된 결과를 보이고 있어서¹⁴, 바레니클린은 NRT에 비해 1.57배, 부프로피온에 비해서는 1.59배 더 금연에 효과적인 것으로 보고 되고 있다. NRT와 부프로피온을 비교했을때 두 약제간의 금연효과는 별 차이가 없고, NRT 병행요법(예: 니코틴 패치+니코틴 껌)이 바레니클린의 단독요법과 그 효과가 비슷하다는 보고도 있고¹⁴, 개인이 가지고 있는 유전 형질에 따라 약에 따른 반응 정도도 차이가 있다는 결과들이 알려지고 있다¹⁵. 2차 약제로는 노트립틸린(nortriptyline)과 클로니딘(clonidine) 등이 있다.

1) 니코틴 대체요법(nicotine replacement treatment, NRT)

금연이 어려운 중요한 원인이 되는 니코틴에 의한 의존 및 금단 증상을 해결하기 위하여 담배 대신 니코틴으로 이루어진 약제를 피부, 구강 혹은 비점막 등을 통해서 공급함으로써 금연에 도움을 주는 치료법이다. 니코틴 대체요법은 위약에 비해 약 1.84배 정도 금연 성공률을 높일수 있다¹⁴. NRT는 제형에 따라 여러 형태가 있는데, 국내에서는 껌과 패치, 정제(트로키)의 형태로 출시되어 있고(Table 3), 비강 흡입기나 스프레이는 국내 시판되지 않고 있다. NRT는 대부분 단시간 작용제(껌, 정제)와 장시간 작용제(패치)를 병합해서 사용하는 것이 단독으로 사용하는 것보다 금연 성공률이 더 높아서(RR, 1.34; 95% CI, 1.18 to 1.51) 병합요법이 주로 권고된다¹⁶. 즉 기저 니코틴 금단 증상을 조절하기 위해서 니코틴 패치를 사용하면서, 중간에 발생하는 흡연 욕구를 조절하기 위해서 속효성인 니코틴 껌이나 트로키(정제, 로젠즈)를 추가로 사용하는 것이 니코틴 대체제 병합요법이다. 이와 같이 사용하는 이유는 니코틴 껌의 경우 비교적 빨리 니코틴이 흡수되어서 약 20분 정도에 혈중농도가 최고에 도달하지만, 니코틴 패치는 니코틴이 흡수되어 최고 혈중 농도에 도달하는데 약 2~4시간이 걸리기 때문이다¹⁷. 용량은 제조회사에 따라 조금씩 다를 수 있지만, 대개 흡연 의존도가 높거나 흡연량이 많은 경우에는 고용량 NRT로 치료 시작 후, 금단 증상 완화에 맞춰서 점차 저용량 NRT 제제로 낮추어서 사용한다(Table 3). 니코틴 대체제는 체내에 니코틴을 일정량 흡수시켜 담배내 니코틴에 대한 금단 증상을 억제하는 데 도움을 준다. 흔한 부작용은 속쓰림, 메스꺼움 등 위장관 증상이며¹⁸ 부작용 발생시에는 감량하거나 다른 약제로 변경한다. 심혈관 질환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있지만¹⁹, 급성 심혈관계 질환자에 대한 자료가 많지 않아서 급성 허혈성 심질환, 중증 부정맥 등의 경우에는 신중히 투여하여야 한다.

Table 3. 국내 니코틴 대체제의 종류와 사용법

종류	용량 및 사용법(제조사별로 약간 다를 수 있음)	사용기간	부작용
니코틴 껌	하루 20~25개피 이상인 경우 4 mg 짜리 사용, 하루 20~25개 피 이하인 경우 2 mg 짜리 사용. 처음에는 매 1~2시간마다 1개씩 사용하고 점차 줄여감. 하루에 최고 24개까지 사용	3개월(12주) 전후	구강작열감, 구강건조, 속쓰림
니코틴 패치	높은 농도 패치로 시작해서 낮은 농도로 줄여감(예: 하루에 10~20개피 이상의 흡연자 경우 4주간 21 mg 짜리를, 그 다음 2주는 14 mg 짜리를, 다음 2주는 7 mg 짜리를 사용. 10개피 미만이거나 체중이 45 kg 미만이면 14 mg 6주, 다음 2주간 7 mg 짜리 사용). 매일 아침 기상 후 새로운 패치를 몸에 붙임. 지속시간 제형(16시간 또는 24시간 지속형) 선택은 흡연자 선호도에 따름	3개월 전후	피부 부작용, 불면증
니코틴 정제 (트로키)	하루 20개피 이상 또는 기상 후 바로 (30분 이내로) 첫 담배를 피우면 4 mg 짜리를, 하루 20개피 이하 또는 기상 후 첫 담배까지 30분이 넘으면 2 mg 사용. 처음에는 매 1~2시간마다 1개씩 사용하고 점차 줄여감	3~6개월간	속쓰림, 구역, 딸꾹질, 기침

2) 바레니클린(varenicline: Champix®)

바레니클린은 2006년부터 시판된 경구용 금연약물로 뇌의 니코틴 아세틸콜린 수용체(nicotinic acetylcholine receptors [nAChRs])에 대한 부분적 항진 및 억제 효과(a partial agonist at the alpha-4 beta-2 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor)를 통해 금단증상 및 흡연 갈망을 줄여준다²⁰. 즉 바레니클린은 니코틴 수용기에 붙어, 흡연시 니코틴에 의한 도파민 보상작용이 일어나는 것을 차단하여 흡연자는 담배 맛이 감소하였다고 느끼게 된다. 또한 뇌의 쾌락중추의 항진제로도 작용하여 도파민 수준을 증가시켜 금단증상을 줄여줄 수 있는 것으로 알려져있다. 최근 메타분석에 의하면 바레니클린 사용시 위약보다 2배 이상 금연 성공률이 높은 것으로 보고되었다(RR, 2.27; 95% CI, 2.02~2.55)¹⁴. 금연일보다 1주 먼저 복용을 시작하는데 첫 3일 동안은 아침에 0.5 mg 하루 한 번, 다음 4일~7일 째는 0.5 mg 하루 두 번, 8일 째 이후 3개월간 1 mg을 하루 두 번 복용한다. 필요시 유지요법으로 6개월~1년까지 연장해서 투여함으로써 추가적인 금연 성공률 향상을 기대할 수 있으며²⁰, 표준 복용법으로 실패한 경우 지정 금연일 한 달 전부터 미리 바레니클린을 복용하는 것도 시도해 볼 수 있다²¹. 금연하기 한달 이전부터 미리 복용하는 방법에 대한 연구는 향후 더 필요한 상태이다.

흔한 이상반응으로는 메스꺼움, 수면장애, 생생한 꿈, 두통 등이 보고되었으며, 이러한 부작용은 약물의 용량을 점진적으로 변화시키거나 약물의 복용을 식후 충분한 양의 물과 함께 하면 줄어들 수 있다(www.pfizer.com/files/products/usp_i_chantix.pdf). 바레니클린은 신장을 통해 배설되므로, 간장애가 있는 경우엔 용량 조절이 필요하지 않지만, 신장 기능이 떨어진 흡연자(GFR < 30 mL/min)나 투석 중인 경우에는 용량을 줄여야 한다. 바레니클린은 FDA 임신 Class C인 약물로 흡연하는 임신 여성에서 그 효과를 입증하지 못했으며, 수유하는 흡연자에 대해서도 효과를 입증하지 못하여 임신한 여성에서 바레니클린의 투여는 권장되지 않는다. 일부 시판 후 보고에서 이상 행동변화, 우울증, 자살충동과 같은 신경정신학적 부작용에 대한 보고가 있었고, 바레니클린이 심혈관계질환과 정신질환을 유발 또는 악화시킨다는 우려가 제기되어 미국 식품의약국은 경고 문구를 포장 내에 삽입하도록 하였다(black box warning)²². 그러나 무작위 배정연구와 최근 코호트 연구에서는 다른 약제와 비교해서 자살충동 등을 포함한 신경정신학적 부작용 위험도가 높지 않다는 보고들이 되어지고 있다^{23,24}. 이러한 최근 결과들 때문에 아직까지 바레니클린은 금연 1차 약제로 사용되어지고 있지만, 정신신경학적 부작용 위험에 대해서는 일부 논란이 되고 있으므로 우울증이나 자살 등 정신질환자에게 바레니클린 사용시에는 주의가 필요하겠다.

3) 부프로피온 서방정(bupropion sustained release)

부프로피온은 1997년 FDA에 의해 금연 치료제로서 최초로 승인된 비니코틴 약물로, 신경말단에서 도파민과 노에피네프린의 분비를 촉진하고 재흡수를 차단하여 금단 증상을 줄여주는 것으로 추정되고 있으며, 항우울제와 금연치료제로 사용되고 있다²⁵. 2014년 최근 메타분석 연구에 의하면 부프로피온 사용으로 위약보다 1.6배 이상 금연 성공률을 높일 수 있는 것으로 보고되었다²⁶. 충분한 혈중 농도까지 도달하는데 약제 투여후 5~7일 정도 걸리므로, 금연예정일 1주 전부터 하루 한 알(150 mg)을 3일간 오전에 투여하기 시작한다. 이후 다음 날(4일째)부터 150 mg을 하루 두 번 투여한다(혹은 6일 동안 하루 한 번 복용 후 7일째부터 하루 두 번 복용)⁷. 대표적인 부작용인 경련과는 용량-의존적 관계가 있으므로 정해진 용량을 초과하지 않도록 주의하며, 약을 투여한 후 적어도 8시간이 지난 후에 다음 번 약을 투여한다. 일부 시판후 보고에서 바레니클린보다는 적지만 일부 자살충동이나 이상한 행동변화를 보일 수 있다는 보고가 있으므로, 이에 대한 주의가 필요하다고 미국 FDA에서 제시하고 있다²². 약제 사용 기간은 적어도 12주 이상 사용하며, 약 중단 후 흡연 욕구가 큰 사람에게는 장기간 유지요법으로, 금연 후 12개월까지 처방하여 장기 금연 성공률을 높일 수 있다²⁷. 약제는 서방정(sustained release)이므로 분쇄하거나 씹어서 복용해서는 안된다. 흔한 부작용으로는 불면증이 있고, 불면증이 심한 경우, 오후 약을 좀 더 일찍 복용하면 불면증이 호전될 수도 있지만 투약간격(8시간 이상)은 지켜야 한다. 일반 인구집단에서는 간질의 빈도가 0.07~0.09%인 반면에, 하루 복용량이 450 mg (3 tablet)을 초과하는 경우에는 간질빈도가 0.35~0.044%로 고용량 복용 시 간질의 위험성이 증가한다. 다른 부작용으로는 두통, 신경과민, 소화불량, 변비 등의 증상이 나타나기도 한다. 처방의 금기는 경련질환의 병력,

중추신경계 중양, 대식증이나 신경성 식욕부진증의 병력, 알콜 혹은 벤조디아제핀계 신경안정제를 갑작스럽게 중단한 경우, 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 동시 투여 등이며, 18세 이하 청소년과 임신부에서는 안전성과 효능이 입증되지 않았다. 그러나 금연 후 체중 증가를 잘 일으키지 않아서 체중 증가가 문제되는 경우에 사용할 수 있는 장점이 있다²⁸.

4) 기타 약물 치료 및 흡연 재발 방지

위에서 언급한 금연 1차 약제 이외에 금연약물로 사용되어지고 있는 약제들은 노르트립틸린(nortriptyline)²⁶, 시티신(cytisine), 클로리딘(clonidine) 등이 있다¹⁴. 일차 약제 사용에도 지속적인 흡연을 하는 경우에는 위 2차 약제를 사용할 수 있다. 또는 병합요법(니코틴패치와 바레니클린²⁹, 부프로피온과 바레니클린³⁰, 부프로피온과 NRT²⁶, 노르트립틸린과 NRT⁵ 등)을 고려해 볼 수 있다. 병합요법으로 단독요법보다 병합요법으로 일부 더 나은 금연 성공률을 보고하고 있지만, 2차 약제들과 위와 같은 병합요법에 대한 효능은 아직까지 많이 알려지지 않아서 추가 연구가 필요한 실정이다. 최근 논란이 되고 있는 전자담배도 아직까지는 명확한 금연에 대한 효과 연구가 부족한 실정이라서 권유되고 있지 않다.

금연 시도중에는 재흡연을 예방하기 위해서는 흡연을 하게 되는 상황을 피하는 것도 중요한 생활 수칙이다. 흡연자와 함께 있을 때, 술자리, 기분이 좋지 않을 때, 시간에 쫓겨 스트레스 받을 때 등의 상황으로 금연에 실패하고 다시 흡연하게 되는 중요한 이유이기 때문에 이러한 상황을 피하고 극복하려는 노력도 필수적이다. 흡연을 다시 하게 된 경우에는 보다 더 강한 금연 상담과 이전에 사용해서 효과를 보았던 금연약물 치료를 다시 시작 할 수 있다. 금연 성공을 위해서는 지속적이고, 반복적인 노력이 필요한 경우도 많다. 금연 시도 1~2회로 담배를 끊는 사람은 거의 없으므로, 3~4회 실패했을지라도 다시 금연을 시도할 수 있도록 도와주는 것이 필요하다.

4. 요약

금연 상담과 금연약물 치료를 함께 적용하면 금연 성공률을 보다 높일 수 있다. 1차 금연약물 치료제로는 NRT, 바레니클린과 부프로피온 약제중에서 사용한다. NRT는 금연 성공률이 높은 지속성(니코틴 패치)와 단시간용(니코틴 껌 또는 트로키) NRT 병합요법이 주로 권고되고 있다. 경구용 약제로는 단일제제로 효과로 좋은 바레니클린을 사용할 수 있고, 금연 후 체중증가가 문제인 경우에는 부프로피온 사용을 고려해볼 수 있다. 1차 약제로 실패한 경우에는 다른 1차 약제와의 병합요법이나 노르트립틸린, 시티신, 클로리딘과 같은 2차 약제 사용을 고려해 볼 수 있다. 그러나 2차 약제에 대한 데이터와 여러 병합요법 방법, 효과 및 안정성에 대한 자료는 아직 부족한 실정으로 이에 대한 향후 추가 연구가 필요하겠다.

References

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57:1226-8.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233-9.
- Willemse BW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. Eur Respir J 2004;23:464-76.
- Rigotti NA. Strategies to help a smoker who is struggling to quit. JAMA 2012;308:1573-80.
- Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO. Smoking cessation treatment for COPD smokers: the role of pharmacological interventions. Monaldi Arch Chest Dis 2013;79:27-32.
- Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD008286.

7. 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;53:1217-22.
8. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001007.
9. Coleman T. ABC of smoking cessation. Use of simple advice and behavioural support. *BMJ* 2004;328:397-9.
10. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD002850.
11. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001292.
12. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD006936.
13. O'Connell KA, Gerkovich MM, Cook MR, Shiffman S, Hickcox M, Kakolewski KE. Coping in real time: using Ecological Momentary Assessment techniques to assess coping with the urge to smoke. *Res Nurs Health* 1998; 21:487-97.
14. 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.
15. Chen LS, Bloom AJ, Baker TB, Smith SS, Piper ME, Martinez M, et al. Pharmacotherapy effects on smoking cessation vary with nicotine metabolism gene (CYP2A6). *Addiction* 2014;109:128-37.
16. Cahill K, Stevens S, Lancaster T. Pharmacological treatments for smoking cessation. *JAMA* 2014;311:193-4.
17. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346:506-12.
18. Drug and Therapeutics Bulletin. Republished: Nicotine and health. *BMJ* 2014;349:2014.7.0264rep.
19. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;110:968-70.
20. 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.
21. Hajek P, McRobbie HJ, Myers KE, Stapleton J, Dhanji AR. Use of varenicline for 4 weeks before quitting smoking: decrease in ad lib smoking and increase in smoking cessation rates. *Arch Intern Med* 2011;171:770-7.
22. Moore TJ, Furlberg CD, Glenmullen J, Maltsberger JT, Singh S. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One* 2011;6:e27016.
23. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704.
24. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h1109.
25. Swan GE, McAfee T, Curry SJ, Jack LM, Javitz H, Dacey S, et al. Effectiveness of bupropion sustained release for smoking cessation in a health care setting: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2003;163:2337-44.
26. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD000031.
27. 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;135:423-33.
28. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD006219.
29. Koegelenberg CF, 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;312:155-61.
30. Ebbert JO, Hatsukami DK, Groghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63.