



금연 약물요법의 최신지견

최혜숙¹ · 김재열²

¹경희의료원 호흡기내과

²중앙대학교 의과대학 호흡기내과

Update on pharmacotherapy for smoking cessation

Hye Sook Choi, MD¹ · Jae Yeol Kim, MD²

¹Department of Internal Medicine, Kyung Hee Medical Center, Seoul, Korea

²Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Cigarette smoking is the leading preventable cause of death, and smoking cessation is the only way to reduce the risk of developing and dying from smoking-related diseases. The binding of nicotine to $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors in the ventral tegmental area causes transmission of signals to nucleus accumbens, where neurotransmitters, such as dopamine, are released. Euphoric feelings and satisfaction acquired due to the released neurotransmitters make smokers reach for a cigarette once again after a short while, thereby completing a repeating cycle of addiction. Medications for smoking cessation, such as nicotine replacement therapy (NRT), bupropion, and varenicline, are designed to cope with nicotine addiction. NRT provides nicotine to ameliorate withdrawal symptoms, and all forms of NRT are equally effective in smoking cessation than placebo. Bupropion, originally developed as an antidepressant, decreases craving, leading to smoking cessation, which makes it one of the first-line drugs for smoking cessation. Many studies have shown that varenicline is the most effective agent for smoking cessation. No significant long-term adverse events have been reported for NRT, bupropion, or varenicline. However, bupropion should not be used in patients with an increased risk for seizure.

Key Words: Smoking cessation; Pharmacotherapy; Nicotine; Drug dependence

서론

담배 흡연으로 체내에 전달된 니코틴은 중뇌의 도파민 보상센터에 작용하게 된다. 뇌의 복측피개 영역에 있는 $\alpha 4\beta 2$ 니코틴 아세틸콜린수용체에 결합한 니코틴에 의해 도파민이

방출되고, 기쁨과 보상작용에 관여하는 도파민은 니코틴에 의한 양성강화현상을 유발한다. 이로 인해 니코틴 의존도가 생기고, 체내 니코틴 농도가 낮아지면 금단증상이 발생해 흡연을 갈망하게 된다[1,2]. 따라서 니코틴 의존을 치료하는 것이 금연 약물치료의 중심이다.

흡연은 폐기능감소를 유발하며[3,4], 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 발생의 주요원인이다[5,6]. COPD 발생위험은 흡연량과 비례해서 증가한다[5]. COPD 환자에서 흡연량과 지속형기관지확장제 반응은 음의 상관관계를 보이며, 흡연기간이 짧을수록 기관지확장제에 대한 반응이 좋고, 흡연량이 많으면 기관지확장제 반응의 불량한 독립적인 예측 인자이다[7]. 과거 흡연자

Received: December 7, 2020 Accepted: January 11, 2021

Corresponding author: Jae Yeol Kim

E-mail: jykimmd@cau.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

에서는 폐기능과 신체활동도가 양의 상관관계를 보였지만, 현재 흡연자에서는 흡연으로 인해 신체활동도 증가에 따른 폐기능 상승이 관찰되지 않아 흡연이 신체활동도 증가에 의한 폐기능 발달 효과를 상쇄시킴을 알 수 있다[8]. 또한 천식-COPD 중복 급성악화 시 중환자실 입원은 흡연량이 많은 군에서 증가한다[9]. 흡연은 잘 알려진 폐암의 원인 인자이며[10], 폐암 사망률 증가의 독립적 예후 인자이다[11].

현재 미국 식품의약안전처(Food and Drug Administration, FDA)에서 6개월 이상 금연효과를 보이는 약물로 인증 받은 금연 일차약물은 니코틴 대체약물 다섯 개와, 부프로피온, 바레니클린이다[12]. 이 약물들은 니코틴 금단증상을 경감시켜서 금연을 도와준다. 약물의 선택은 일반적으로 금연자의 선호도에 따르지만, 금연효과, 동반질환이나 약물 금기증에 따라 적절한 약을 선택해야 한다. 약물치료에 상담이 함께 제공된다면 금연성공률은 증가한다. 따라서 금연 의지가 있는지 알아보는게 중요하다. 금연 의지가 있다면 금연 약물과 행동전략을 병행하는 게 금연성공률을 증가시킨다[12]. 금연 준비는 안되어 있지만 흡연자가 금연을 고려하고 있다면 금연 의지가 생길 때까지 기다리지 말고 약물요법을 권유해야 한다[13].

흡연은 예방 가능한 대표적인 사망원인이고, 금연은 명확한 건강이득이 있기에, 의사는 흡연자에게 금연을 권유하고, 금연 의지가 있다면 금연 약물을 처방해야 한다. 이 논문에서는 금연의 약물치료에 대한 최신 지견을 알아보도록 한다.

니코틴 대체약물

니코틴 대체약물은 금연에 의해 발생하는 불안감, 안절부절, 금연욕구, 체중증가, 수면방해 등 니코틴 금단증상을 경감시킨다. 하지만 니코틴 대체약물은 흡연에 의한 기분 좋은 효과를 똑같이 유발하지는 못한다. 왜냐하면 니코틴 대체약물의 니코틴은 흡연에 의한 니코틴보다 서서히 흡수되고 혈중 최고 농도가 낮아서, 흡연에 의한 보상효과보다 낮기 때문이다[12]. 미국 FDA에서 안전한 금연 일차 치료약물로 승인 받은 니코틴 대체약물은 니코틴 패치, 니코틴 껌, 니코틴

로젠지, 니코틴 흡입제, 니코틴 코분무기 다섯 종이 있으며 [14], 니코틴 패치는 장시간 작용하는 지속형이며, 껌, 로젠지, 흡입제, 코분무기는 빠르게 작용하는 속효성이다. 한국에서 사용 가능한 니코틴 대체약물은 니코틴 패치, 니코틴 껌, 니코틴 로젠지, 니코틴 구강용해필름이 있다[15]. 껌, 로젠지, 흡입제, 분무기 형태는 빠르게 흡수되므로, 금단증상을 빠르게 경감시키는 장점이 있지만, 흡연에 의한 니코틴 전달보다는 느리고, 상대적으로 낮은 혈중 니코틴 농도로 인해 사용초기에는 1-2시간마다 사용해야 한다. 패치는 하루 종일 또는 장시간 지속적으로 니코틴을 전달하는 편리함이 있다. 니코틴 의존도가 높으면 고용량의 니코틴 대체약물을 사용하도록 한다(Table 1).

코크란리뷰에서 모든 형태의 니코틴 대체약물은 위약과 비교하여 금연효과가 우월하다(Table 2) [16-19]. 모든 형태의 니코틴 대체약물은 위약에 비해 6개월째 금연성공률을 1.55배(95% 신뢰구간[confidence interval, CI], 1.49-1.61) 증가시켰다[16]. 니코틴 패치와 속효성 니코틴 대체약물들 사이의 금연효과 차이 없음이나 사용중단율은 속효성 니코틴 대체약물에서 높았다[17]. 따라서 니코틴 대체약물 형태의 선택은 환자의 선호도에 따라 결정하면 된다. 니코틴 대체약물의 순응도는 패치가 가장 높고, 껌, 로젠지, 분무기, 흡입제 순이다[12]. 니코틴 대체약물의 병용용법은 단일용법에 비해 금연성공률을 25% 더 증가시켰다[17]. 따라서 금연 약물로 니코틴 대체약물을 선택했다면 단일용법보다는 병용용법을 표준치료로 고려한다[12]. 24시간 지속적으로 금단증상을 완화시키는 니코틴 패치 사용에도 돌발하는 흡연욕구나 금단증상을 완화하기 위해서는 필요 시마다 속효성의 니코틴 껌이나 로젠지를 추가하여 사용한다[12].

니코틴 대체약물의 첫 용량 결정을 위해서는 하루에 피우는 담배양과 아침 기상 후 첫 담배 피우는 시간 확인이 필요하다[20]. 니코틴 대체약물 사용 시 금연과 동시에 사용하는 것보다 금연 시작 전부터 사용하는 게 금연에 더 효과적이었다[17].

니코틴은 교감신경 작용제(agonist)이므로 두근거림(palpitation) 등을 유발할 수 있다(Table 1). 니코틴 대체약물에 의한 심혈관계 부작용 발생빈도는 2.5%로, 위약군

Table 1. Commercially available first-line smoking cessation pharmacotherapy in Korea

Types	Dosing instructions	Duration	Precautions	Contraindications	Adverse events	Advantages	Disadvantages
Nicotine patch 24 hr 10, 20, 30 mg 16 hr 10, 15, 20 mg	Rotate application site, after waking (if needed 16 hours patch) Smoking ≥20 cigarettes/day 30 mg, 4 wk → 20 mg, 4 wk → 10 mg, 4 wk Smoking <20 cigarettes/day, or body weight <45 kg 20 mg, 8 wk → 10 mg, 4 wk	≥12 wk	Recent (≤2 wk) myocardial infarction, cerebral infarction Serious arrhythmia Serious angina pectoris Gastric ulcer Pregnancy and breastfeeding Adolescents (<18 yr of age)	-	Local skin irritation (erythema, pruritus, burning) Sleep disturbance (insomnia, abnormal/vivid dreams) Palpitation Chest pain Headache	Once-daily dosing Less adherence problems	Cannot be titrated to manage withdrawal symptoms Cannot be used in patients with dermatologic problems
Nicotine gum	Smoking ≥25 cigarettes/day, 4 mg Smoking <20 cigarettes/day, 2 mg Start as 1-2 pieces / hour as needed → gradual reduction Max/day 24 pieces No food or drink for 30 min before and during use	≥12 wk	-	-	Mouth/jaw soreness Hiccups Dyspepsia Hypersalivation Effects associated with incorrect chewing technique: - Lightheadedness - Nausea/vomiting - Throat and mouth irritation Palpitation Chest pain Headache	Delay weight gain Titration to manage withdrawal symptoms	Frequent dosing with adherence problems Gastrointestinal side effects Cannot be used in patients with significant dental or oral problem Need chewing technique
Nicotine troche/lozenge	If first cigarette ≥30 min after waking: 2 mg If first cigarette <30 min after waking: 4 mg 1 piece every 1 to 2 hr as needed No food or drink for 30 min before and during use	36 mo	-	-	Nausea Hiccups Cough Heartburn Headache Flatulence Insomnia	-	-
Nicotine oral dissolving film	1-6 wk: 2.5 mg/1-2 hr 7-9 wk: 2.5 mg/2-4 hr 10-12 wk: 2 mg/4-8 hr Max: 15/day	36 mo	-	-	Heart burn Nausea Palpitation Chest pain Headache	-	-
Varenicline	Start 1 week before quit date Days 1-3: 0.5 mg/day Days 4-7: 0.5 mg twice a day Day ≥8: 1 mg twice a day Dosing adjustment for patients with severe renal impairment	36 mo	Severe renal impairment (dosage adjustment is necessary) Pregnancy and breastfeeding Adolescents (<18 yr of age)	-	Nausea Headache Sleep disturbances (insomnia, abnormal/vivid dreams) Constipation Flatulence Vomiting Neuropsychiatric symptoms (rare)	Twice-daily oral dosing with lower adherence problems	Monitoring for neuropsychiatric symptoms
Bupropion	Start 1-2 weeks before quit date Days 1-3: 150 mg/day. Days ≥4: 150 mg twice a day Avoid alcohol Contraindication: patients with increased risk for seizure	36 mo	Concomitant therapy with medications/conditions known to lower the seizure threshold Hepatic impairment Pregnancy and breastfeeding Adolescents (<18 yr of age)	Seizure disorder Concomitant bupropion (e.g., Wellbutrin) therapy Current or prior diagnosis of bulimia or anorexia nervosa Simultaneous abrupt discontinuation of alcohol or sedatives/benzodiazepines MAO inhibitors during preceding 14 day; concurrent use of reversible MAO inhibitors	Insomnia Dry mouth Headache Nervousness/difficulty concentrating Nausea Dizziness Constipation Rash Seizures (risk is 0.1%) Neuropsychiatric symptoms (rare)	Twice-daily oral dosing with lower adherence problems Can delay weight gain May be beneficial in patients with depression	Monitoring for neuropsychiatric symptoms Increased risk of seizure

MAO, monoamine oxidase.

Table 2. Effectiveness of nicotine replacement therapy for smoking cessation at the 6-month follow-up

Pharmacotherapy	RR (95% CI) to placebo
NRT ^{a)}	
Gum	1.49 (1.40-1.60)
Patch	1.64 (1.53-1.75)
Lozenge	1.52 (1.32-1.74)
Patch and lozenge	1.83 (1.01-3.31)
Patch and gum	1.15 (0.64-2.06)
Patch, gum, and lozenge	15.0 (2.00-112.54)
Any form of NRT	1.55 (1.49-1.61)
NRT combination	1.25 (1.15-1.36) ^{b)}
Varenicline	2.24 (2.06-2.43) ^{c)}
Bupropion	1.64 (1.52-1.77) ^{d)}

RR, relative risk; CI, confidence interval; NRT, nicotine replacement therapy.

^{a)}Data from reference [16]. ^{b)}RR to single form NRT [17]. ^{c)}Data from reference [18].^{d)}Data from reference [19].

1.4%보다 높게 나타났지만 발생빈도 자체가 높지 않았고, 중증의 심근경색이나 심혈관사망은 유의하게 증가하지 않았다[21]. 최근 메타분석에서도 니코틴 대체약물은 두근거림, 흥통만 대조군에 비해 88% 높게 발생했고, 니코틴 대체약물 형태에 따른 차이는 없다[16]. 따라서, 최근 2주 이내 급성심근경색이 있다면 니코틴 대체약물은 주의를 필요로 한다[14]. 니코틴 대체약물이 완전히 부작용이 없다고 할 수는 없겠지만, 분명한 것은 흡연에 의한 부작용보다는 적다는 점이다.

1. 니코틴 패치

니코틴 패치는 지속적으로 니코틴을 전달하는 가장 편한 형태의 니코틴 대체약물이다. 모든 형태의 니코틴 패치의 6개월 금연성공률은 위약에 비해 1.64배 높았다(Table 2) [16-19]. 니코틴 패치는 24시간-지속형제제와 16시간-지속형제제가 있으며, 지속적으로 금단증상을 완화시킨다. 24시간-지속형제제는 16시간-지속형제제에 비해 새벽 금단증상에도 효과가 좋다. 24시간-지속형제제에서 고용량과 중간용량의 금연효과의 차이는 없었으나, 저용량과 중간용량 비교에서는 중간용량 패치의 금연효과가 좋았다. 또한 패치 사용중단율은 고용량에서 높았다[17].

니코틴 패치의 부작용(Table 1)은 피부자극감이 사용자의

54%에서 보고되고[16], 불면, 꿈, 땀 등이 있지만[22] 이런 부작용은 경미해서 패치 중단으로 연결되지는 않는다[16]. 피부 부종, 작열감, 수포, 홍반 등의 국소 피부증상이 있을 경우 대개 접촉제에 의해 발생하므로 제조회사를 바꾸면 호전될 수 있다[15]. 12주 이상 52주 장기간 사용에도 니코틴 패치 부작용의 유의한 증가는 없었다[22]. 최근 메타분석에서 니코틴 대체약물의 부작용인 두근거림, 심근경색, 중증의 부작용, 사용중단율은 니코틴 패치 용량에 따른 차이를 보이지 않았다[17]. 니코틴 패치 24시간-지속형제제 사용 시 불면 또는 이상한 꿈이 발생한다면[23], 잠자기 전 제거하거나 16시간-지속형제제로의 변경이 도움이 된다[15]. 니코틴 패치 8주, 24주, 52주간의 사용기간에 따른 금연성공률의 차이는 없었지만[17] 재흡연을 방지하기 위해 12주 이상 사용할 것을 권고한다[12,14].

2. 니코틴 경구제

니코틴 경구제는 껌, 로젠지, 구강용해필름, 흡입제가 있으며, 입안 점막을 통해 빠르게 흡수되어 빠르게 작용하므로, 흡연 돌발 욕구 시 사용하면 빠른 금단증상 완화의 효과를 볼 수 있다. 니코틴 경구제는 알카리성에서 생체이용도가 증가한다[24]. 따라서 커피 같은 산성음료를 경구제 사용 10분 이내에 마시면 입안이 산성화되어 니코틴약물의 흡수를 저해하므로 효과적인 흡연욕구를 치료하기 위해서는 니코틴 구강제 사용 전에는 음식이나 음료를 먹지 않도록 주의한다[12].

1) 니코틴 껌

니코틴 껌의 6개월 금연성공률은 위약에 비해 1.49배 높았다(Table 2) [16-19]. 니코틴 껌 4 mg 제제는 니코틴 의존도가 높은 흡연자에게는 2 mg 제제보다 금연성공률을 높이지만, 니코틴 의존도가 높지 않은 흡연자에서는 니코틴 껌 용량에 따른 금연성공률의 차이는 없었다[17]. 니코틴 껌은 씹을 때 니코틴이 구강점막을 통해 빠르게 흡수된다. 따라서 갑자기 흡연욕구가 있을 때 껌을 복용하면 도움이 된다. 그러나, 니코틴 껌을 빨리 씹어 니코틴이 많이 함유된 침을 삼키면 딸꾹질, 소화기불편감, 턱통증, 입안 자극감이 쉽게 발생할 수 있으므로[16] 천천히 적게 씹어 침이 많이 생기지 않

도록 한다.

2) 니코틴 로젠지

니코틴 로젠지(lozenge)의 6개월 금연성공률은 위약에 비해 1.52배 높았다(Table 2) [16-19]. 니코틴 껌보다 흡수가 빠르다. 역시 입안 자극감, 딸꾹질, 속쓰림, 오심 등의 부작용이 있으며[15], 천천히 빨도록 한다. 피부부작용이 있어 패치사용이 어렵거나 치아문제로 니코틴 껌을 사용하기 힘든 경우 적용 가능하다[15].

3) 니코틴 구강용해필름

니코틴 구강용해필름은 필름형태로 사용되며, 국내에서 사용 가능한 약물이다. 부작용과 대처법은 니코틴 경구제와 유사하다. 사용방법은 Table 1과 같다.

3. 기타

니코틴 흡입제와 코분무기는 미국 FDA에서 승인된 효과적인 니코틴 대체약물이지만, 아직까지 국내에서 판매되고 있지는 않으며, 금연성공률은 위약에 비해 높다(Table 2) [16-19]. 부작용으로는 인후두부 자극감, 기침, 재채기 등이 있다.

부프로피온

부프로피온(bupropion)은 최초의 비니코틴 금연 약물로 항우울제로 개발되었지만 서방형 부프로피온의 금연효과가 증명되어 금연 약물로 사용되고 있다. 부프로피온은 뇌의 시냅스에 작용하는 도파민과 노르에피네프린 재흡수 억제제다 [25]. 부프로피온의 작용기전이 다 알려지지 않았지만, 도파민과 노르에피네프린 작용이 일차적인 기전으로 이해되고 있다. 부프로피온은 시냅스전 신경말단에서 분비된 도파민과 노르에피네프린의 재흡수를 억제해서 시냅스에 도파민과 노르에피네프린의 농도를 증가시킨다. 증가된 도파민은 니코틴 금단증상을 완화시키며, 흡연욕구를 감소시키고, 니코틴에 의한 양성강화현상을 차단한다[26,27]. 또한 부프로피온은 시냅스 후 니코틴 아세틸콜린 수용체에 작용하여 수용체와 니코틴의 결합을 방해한다. 수용체와 니코틴의 결합이

방해되면, 니코틴에 의한 수용체 매개 도파민 분비가 되지 않으므로, 니코틴에 의한 양성강화현상을 차단한다[27,28]. 이런 기전으로 금연효과를 보이고 있어 우울증이 유무와 상관없이 금연 약물로 효과적이다[23].

부프로피온은 위약에 비해 금연성공률을 64% 증가시킨다 (Table 2) [16-19]. 그러나 부작용에 의한 사용중단을 역시 위약보다 37% 높으며, 중증의 부작용은 위약보다 높지 않았다[18]. 정신질환이 있는 집단에서도 금연효과는 위약보다 높았으며 정신과적 부작용 발생도 높지 않았다[23].

메타분석에서 부프로피온과 니코틴 대체약물 사이의 금연효과의 유의한 차이는 없어, 부프로피온과 니코틴 대체약물은 유사한 금연효과를 보였다. 부프로피온과 바레니클린(varenicline)의 금연효과를 비교했을 때는 부프로피온의 금연효과가 바레니클린에 비해 유의하게 열등했다. 부프로피온과 니코틴 대체약물의 병용용법은 니코틴 대체약물 단일용법보다 금연성공률이 증가하는 경향을 보였고, 부프로피온과 바레니클린 병용용법은 바레니클린 단일용법보다 금연성공률을 증가시키는 경향을 보였지만, 두 결과 모두 통계적인 유의성은 없었다[18].

부프로피온은 구강건조, 두통, 구갈이 가장 흔하며, 불면, 발작, 불안, 우울 등의 정신과적 부작용을 증가시킨다 이런 부작용은 위약보다 14% 높게 발생하지만, 의미 있는 중증 부작용의 증가는 없었다[29]. 최근 메타분석에서 불면 78%, 불안은 42%은 유의하게 증가하였고, 정신과적 부작용 발생률은 25%로 높게 나타났지만[18], 발작이나 자살시도는 유의한 증가를 보이지 않았다[18]. 심혈관 부작용 역시 위약이나 니코틴 대체약물에 비해 유의하게 증가하지 않았다[30].

부프로피온 금기는 모노아민산화효소 억제제를 최근 2주 이내 사용했다면 병용 금기이다. 가장 중요한 부작용은 발작(seizure)으로, 0.1%로 드물지만 발작의 역치를 낮추기 때문에 발작과 경련 위험이 높은 뇌순환장애, 뇌외상병력, 식이조절장애, 부프로피온에 알레르기가 있을 경우 금기이다[15].

우울증환자에게 심리사회적 기분을 치료할 때 금연의 효과는 더 상승한다[31]. 따라서 부프로피온이 항우울제 치료제이기 때문에 우울증 환자의 금연 약물로 우선 고려해 볼

수 있겠지만, 우울증 환자에게 더 효과적인 금연 약물이라는 근거는 아직까지 부족하다[31]. 또한, 부프로피온은 식욕저하도 유발하므로 금연 후 체중증가를 막기 위해 부프로피온을 선택할 수도 있다[12].

부프로피온은 12주 사용으로 승인 받았지만, 1년 유지 시 재흡연율을 감소시킨다[32]. 복용 용량은 첫 3일은 150 mg 하루 한 번이며, 4일째부터는 150 mg 하루 두 번이다(Table 1). 불면증이 심할 경우 저녁 용량을 일찍 복용하면 증상이 경감될 수 있으며, 아침약을 이른 아침에 복용하여 최소 8시간 간격을 두고 오후 일찍 복용하여 취침 4시간 전에 복용할 수 있도록 하면 도움이 된다. 또한 하루 150 mg 한 번으로 감량하는 것도 도움이 된다. 두통과 구갈을 해소하기 위해서는 하루 2-3리터의 물을 마시도록 한다. 고령, 심한 심부전, 간부전이 있을 경우 용량을 반으로 줄이도록 한다[15].

바레니클린

바레니클린은 뇌의 복측피개 영역에 있는 $\alpha 4\beta 2$ 니코틴 아세틸콜린 수용체의 부분적 작용제로 니코틴과 경쟁적으로 수용체에 결합하여 수용체 매개의 도파민 방출을 유도한다. 방출된 도파민은 니코틴 금단증상을 경감시키고, 흡연으로 인한 니코틴에 의한 양성강화현상을 감소시켜 흡연 갈망을 감소시킨다[2,33].

바레니클린 24주 복용 시 금연효과는 52주까지 유지된다[21]. 메타분석에서는 위약과 비교 시 6개월 지속적 금연율이 2.24배 높았으며 이는 52주 금연율까지도 유지되었다(Table 2) [16-19]. 바레니클린의 용량은 1 mg 하루 두 번 복용하는 표준요법이 0.5 mg 하루 두 번 복용하는 저용량 용법보다 1.25배 금연에 더 효과적이었지만, 1.5 mg 하루 두 번 고용량 용법과 비교했을 때 금연효과의 차이는 없었다[19].

메타분석에서 니코틴 패치와 비교하여 바레니클린은 금연 성공률이 25% 높게 우월했다[19]. 정신질환이 없는 환자군에서 바레니클린, 부프로피온, 니코틴패치, 위약의 6개월 지속금연율은 각각 25.5%, 18.8%, 18.5%, 10.5%였다[23]. 정

신질환이 있는 집단에서도 바레니클린(18.3%)은 니코틴 패치(13.0%), 부프로피온(13.7%), 위약(8.3%)보다 6개월 지속 금연율이 높았다. 바레니클린은 정신질환이 있는 집단에서도 위약보다 6개월 지속금연율이 2.5 배로 높았다[23]. 바레니클린과 니코틴대체약물의 병용용법은 바레니클린 단독사용보다 단기(12주) 및 장기(24주)의 높은 금연성공률을 보였으며 유의한 부작용의 증가도 없었다[34,35].

니코틴의존의 약물치료는 금연에 효과적이지만, 약물중단 시 금연실패는 흔하다[36]. 바레니클린 12주 이상 복용이 8-12주 복용보다 금연유지에 더 효과적이었다[37]. 메타분석에서 바레니클린, 부프로피온, 니코틴대체약물 투여 시 12주 이상 복용하는 것이 12주 이내 복용하는 것보다 1년 추적금연율을 22% 증가시켰다[13]. 또한 12주 이상 복용 시 12-18개월째 재흡연율 위험을 57% 감소시켰으며 유의한 부작용의 증가는 없었다. 12주 이상 바레니클린 복용 시 12주 이내 치료에 비해서 비용-효과적이었다. 바레니클린의 6개월 사용은 재흡연율 감소시키므로[38], 성공적인 금연 지속을 위해서는 6개월 사용이 도움이 되겠다.

바레니클린의 부작용은 오심, 불면, 이상한 꿈, 두통, 어지러움, 구갈, 식욕증가, 체중증가, 복통, 변비 등이 위약군보다 유의하게 많이 발생하나 그 빈도가 낮다[19]. 오심은 치료 시작 1주 정도가 지나면 점차 사라지며, 식사를 충분히 한 후 혹은 음식과 함께 복용하거나, 복용 후 휴식을 취할 경우 경감될 수 있다[15]. 불면증상을 줄이기 위해 저녁약을 이른 저녁시간에 복용하도록 한다[15]. 정신질환이 있는 집단에서도 바레니클린의 부작용은 니코틴 대체약물이나 부프로피온과 비교했을 의미 있게 증가하지 않았다[23]. 이를 근거로 미국 FDA에서는 바레니클린에 대한 정신과적 부작용 발생에 대한 경고를 삭제하였지만[12], 주의 깊게 모니터링할 필요는 있다. 바레니클린의 니코틴과의 유사한 역할로 인해 바레니클린에 의한 심혈관 부작용 발생 가능성이 초기 메타분석에서는 제기되었으나, 최근 메타분석에서 바레니클린에 의한 중증심혈관부작용은 유의하게 증가하지 않았고(상대위험도[relative risk, RR], 1.36; 95% CI, 0.91-2.04), 대규모 임상연구인 EAGLES (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study)에서도 심혈관 부작용은

위약과 비교하여, 바레니클린, 부프로피온, 니코틴 대체약물 모두에서 유의하게 증가하지 않아[30], 바레니클린에 의한 발생할 수 있는 심혈관 부작용은 아직까지 명확한 근거가 없는 것으로 보인다[14]. 그러나, 관찰연구에서는 바레니클린 복용 시 심혈관 부작용이 34% 증가함이 보고되었다[39]. 종합적으로 평가 시 바레니클린은 심혈관질환자에게 안전하게 사용될 수 있지만, 급성관상동맥중후군 환자에게는 조심할 필요가 있다[12].

복용용량은 1-3일 동안 0.5 mg을 1일 1회 복용 후 4-7일 동안 0.5 mg을 1일 2회 복용하고, 8일부터 투약 종료일까지 1 mg씩 1일 2회 복용한다. 최소 투여기간은 12주이며, 성공한 경우 금연지속성을 높이기 위해 추가로 12주간 더 투여한다[15] (Table 1).

금연 이차약물

금연을 위해 사용되는 이차약물은 일차약물에 비하여 부작용 발생위험이 높고, 그 효과가 일관되게 명확치 않아 미국 FDA에서 금연 약물로 승인하지 않았다. 일차약물을 사용하지 못하거나, 일차약물에 금기인 경우, 일차약물에 대해 금연 실패 시에 필요에 따라 사용하도록 고려될 수 있다.

1. 노르트립틸린

삼환계항우울제로 최근 메타분석에서 노르트립틸린(nortriptyline)은 위약에 비해 금연효과가 높은 것으로 나타났다(RR, 2.03; 95% CI, 1.48-2.78) [18]. 불면, 불안, 부정맥 등의 부작용이 발생할 위험이 있어 주의가 필요하다[15]. 부작용에 의한 치료중단율은 위약보다 1.98배 높았다. 니코틴대체약물과의 병용용법은 니코틴 대체약물 단일용법보다 금연효과를 유의하게 높이지 않았다(RR, 1.21; 95% CI, 0.94-1.55). 니코틴대체약물과 노르트립틸린의 병용용법은 니코틴 대체약물 단일용법에 비해 금연효과가 증가하지는 않았다(RR, 1.21; 95% CI, 0.94-1.55). 부프로피온과는 금연효과에서 유의한 차이는 없었다(RR, 1.3; 95% CI, 0.93-1.82) [18]. 금연 10일에서 28일 전부터 투약하며, 초

기 용량은 25 mg/day, 이후 10일에서 5주에 걸쳐 점차적으로 75-100 mg/day로 증량한다. 최대 용량으로 8-12주 동안 처방할 수 있으며, 약을 중단할 시에는 금단증상이 발생할 수 있으므로 서서히 용량을 줄여 가면서 중단하여야 한다[15].

2. 클로니딘

클로니딘(clonidine)은 항고혈압약제와 주의력결핍과잉행동장애 치료제로 사용되는 약물로, α_2 아드레날린 수용체를 자극하여 긴장, 불안, 갈망 등의 니코틴 금단증상을 억제한다[15]. 구강건조, 졸음, 어지럼증, 기립저혈압 등의 부작용이 발생할 수 있다. 금연 시작 최대 3일 전부터 투여하며 초기 용량은 일반적으로 경구제로 0.1 mg/day 2회로 시작하여 매주 0.1 mg/day씩 증량할 수 있으며, 치료기간은 3주에서 10주이다. 갑자기 중단 시 반동성 고혈압이 발생할 수 있으므로 2-4일에 걸쳐 서서히 감량한다[15].

3. 시티신

식물추출 천연 알칼로이드로 바레니클린과 유사한 작용기전을 나타내며 현재 국내에서 사용가능한 약물은 아니다.

결론

금연 의지가 있는 흡연하는 성인에게 일차 금연 약물로 니코틴 대체약물, 바레니클린, 부프로피온이 효과적이다. 세 약물 모두 위약과 비교하여 금연성공률을 높인다. 니코틴 대체약물은 단일용법보다 니코틴 대체약물끼리의 병용용법이 더 효과적이다. 니코틴 대체약물보다는 바레니클린이 금연에 더 효과적이다. 부프로피온은 바레니클린이나 니코틴 대체약물 병용용법보다 금연효과가 떨어진다. 바레니클린은 단일용법보다 바레니클린과 니코틴 패치와의 병용용법이 금연에 더 효과적이다. 정신질환이 있는 성인에서도 금연 약물로 니코틴 대체약물이나 부프로피온보다는 바레니클린이 더 효과적이다. 약물의 선택은 금연성공을 뿐만 아니라 환자의 약물선호도, 기저질환을 고려하여 환자에 맞게 선택한다. 약

물치료기간은 12주 이상이 사용 시 12주 이내 사용보다 금연에 더 효과적이고 재흡연율도 낮았으며 부작용의 증가는 없었다. 니코틴 대체약물, 부프로피온, 바레니클린 모두 유의한 부작용의 증가는 없으나, 부프로피온은 발작의 위험을 증가시키므로 경련이 있거나, 발작위험이 있는 질환이 있는 경우 사용하지 말아야 한다. 금연 의지가 있는 성인에게 금연 약물을 시작하고, 금연 의지가 없다고 하더라도 금연을 할 계획이 있다면 금연 약물을 권유하여 금연으로 인한 질병 발생과 사망증가를 예방하는 것이 중요하겠다.

찾아보기말: 금연; 약물요법; 니코틴; 약물 의존

ORCID

Hye Sook Choi, <https://orcid.org/0000-0001-8387-4907>

Jae Yeol Kim, <https://orcid.org/0000-0003-3631-4610>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996;16:905-908.
- Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362:2295-2303.
- Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-1648.
- Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med* 2011;11:36.
- Oh JY, Lee YS, Min KH, Lee SY, Shim JJ, Kang KH, Hur GY. Osteoporosis in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018;81:73-79.
- Kim TH, Rhee CK, Oh YM. Factors associated with indacaterol response in tuberculosis-destroyed lung with airflow limitation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:35-41.
- Han Y, Heo Y, Hong Y, Kwon SO, Kim WJ. Correlation between physical activity and lung function in dusty areas: results from the chronic obstructive pulmonary disease in dusty areas (CODA) cohort. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:311-318.
- Park J, Kim EK, Kim MA, Kim TH, Chang JH, Ryu YJ, Lee SW, Oh YM, Yong SJ, Choi WI, Yoo KH, Lee JH. Increased risk of exacerbation in asthma predominant asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2018;81:289-298.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122:155-164.
- Kim HC, Jung CY, Cho DG, Jeon JH, Lee JE, Ahn JS, Kim SJ, Kim Y, Kim YC, Kim JE, Lee B, Won YJ, Choi CM. Clinical characteristics and prognostic factors of lung cancer in Korea: a pilot study of data from the Korean Nationwide Lung Cancer Registry. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:118-125.
- 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.
- Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, Fennig K, Folan P, Galiatsatos P, Gogineni H, Kantrow S, Kathuria H, Lamphere T, Neptune E, Pacheco MC, Pakhale S, Prezant D, Sachs DPL, Toll B, Upson D, Xiao D, Cruz-Lopes L, Fulone I, Murray RL, O'Brien KK, Pavalagantharajah S, Ross S, Zhang Y, Zhu M, Farber HJ. 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.
- U.S. Department of Health and Human Services. Smoking cessation: a report of the surgeon general [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2020 [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf>.
- Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Clinical document of smoking cessation [Internet]. Seoul: Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases; 2017 [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.lungkorea.org/bbs/index.html?code=guide&category=&gubun=&page=3&number=7957&mode=view&keyfield=&key=>.
- 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.
- 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.
- Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane*

- Database Syst Rev 2020;(4):CD000031.
19. 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.
 20. Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *Am J Med* 2008;121(4 Suppl 1):S3-S10.
 21. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *Tob Induc Dis* 2010;8:8.
 22. Schnoll RA, Goelz PM, Veluz-Wilkins A, Blazekovic S, Powers L, Leone FT, Gariti P, Wileyto EP, Hitsman B. Long-term nicotine replacement therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:504-511.
 23. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. 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.
 24. Ferris Wayne G, Connolly GN, Henningfield JE. Brand differences of free-base nicotine delivery in cigarette smoke: the view of the tobacco industry documents. *Tob Control* 2006;15:189-198.
 25. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN, Martin P, Potter WZ, Richelson E, Sulser F. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395-401.
 26. Warner C, Shoaib M. How does bupropion work as a smoking cessation aid? *Addict Biol* 2005;10:219-231.
 27. Wilkes S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:45-53.
 28. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:321-327.
 29. Aubin HJ. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;62 Suppl 2:45-52.
 30. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Anthenelli RM. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:622-631.
 31. van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, Cuijpers P. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD006102.
 32. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, Sachs DP, Wolter TD, Buist AS, Johnston JA, White JD. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:423-433.
 33. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med* 2008;359:2018-2024.
 34. 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.
 35. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, Smith C, Abdool-Gaffar MS, Emanuel S, Esterhuizen TM, Irusen EM. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-161.
 36. Lancaster T, Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis MJ. Prevention of relapse after quitting smoking: a systematic review of trials. *Arch Intern Med* 2006;166:828-835.
 37. Schnoll R, Leone F, Veluz-Wilkins A, Miele A, Hole A, Jao NC, Paul Wileyto E, Carroll AJ, Kalhan R, Patel J, Langer C, Lubitz SF, Hitsman B. A randomized controlled trial of 24 weeks of varenicline for tobacco use among cancer patients: efficacy, safety, and adherence. *Psychooncology* 2019;28:561-569.
 38. Tonstad S, Tonnesen 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.
 39. Gershon AS, Campitelli MA, Hawken S, Victor C, Sproule BA, Kurdyak P, Selby P. Cardiovascular and Neuropsychiatric Events after Varenicline Use for Smoking Cessation. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:913-922.

Peer Reviewers' Commentary

흡연은 예방 가능한 대표적인 사망원인이고, 금연은 명확하게 건강에 도움이 되므로, 의사는 흡연자에게 금연을 권유하고 금연 의지가 있다면 금연 약물을 처방해야 한다. 이 논문은 모든 의료인이 관심을 가지고 적용해야 할 금연의 약물치료에 대한 최근 업데이트된 약물치료 내용을 포함한 최신 지식을 잘 정리하여 자세히 설명해 주고 있다. 최근 활용되고 있는 다양한 니코틴 대체약물인 니코틴패치와 니코틴 경구제에 대한 자세한 소개와 함께, 비니코틴 금연약물인 부피로피온과 바레니클린에 대해 자세히 설명하고 있으며, 금연 이차약물들인 노르트리프틸린, 클로니딘, 시티신에 대해서도 잘 정리하여 기술해 주고 있다. 이 논문은 일선 진료 현장에서 금연 상담과 진료 시 도움을 줄 수 있는 약제들을 이해하고 치료에 활용하는데 있어 많은 도움을 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]