

## 금연

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김용현, 이상학

# Smoking Cessation

Yong Hyun Kim, M.D., Sang Haak Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Smoking is the most important risk factor of many pulmonary diseases, including chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer, cardiovascular disorders and other malignancies. Therefore, smoking cessation is a practical way to prevent and treat smoking-related diseases. Also, the clinicians who care the patients with smoking-related disease should pay attention to it. This article reviews briefly recent publications focused on the influence of smoking cessation in some smoking-related diseases and strategies to improve smoking cessation such as pharmacotherapy or systemic behavioral approach programs. In addition, it reviews personalized therapy based on gene typing for smoking cessation.

**Key Words:** Smoking Cessation; Prevention and control; Drug therapy

## 서 론

흡연은 전세계적으로 만성 폐쇄성 폐질환이나 폐암 같은 호흡기질환을 유발하는 가장 중요한 원인일 뿐만 아니라 각종 심혈관질환과 다른 암의 발생에도 밀접한 관련을 가지고 있는 위험요소이다. 따라서 금연을 하게 되면 흡연과 관련된 여러 질환을 예방할 뿐 아니라 그 치료를 용이하게 할 수 있으며, 이는 환자를 진료하는 의사로서 중요한 의무에 해당된다고 할 것이다.

2008년도 국내 19세 이상의 성인 남녀를 대상으로 조사한 한 연구에 따르면 전체 흡연율은 21.9%로 남자의 40.4%, 여자의 3.7%가 현재 흡연자로 조사되었고, 이는 1992년의 전체 흡연율 39.5% (남자 75.1%, 여자 5.1%)에 비해 많이 감소된 결과이긴 하나 성인 남성에서 40% 이상

에서 흡연을 한다는 사실은 아직도 금연을 위해 의사로서 할 일이 많이 있다는 것을 의미한다.

이 지면에서는 금연과 관련하여 주요 임상 잡지에 최근 발표된 논문들 중 호흡기내과 의사가 관심을 가질 필요가 있는 것들을 위주로 요약해 보고자 한다.

## 금연의 효과

Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systemic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5569<sup>1</sup>.

폐암은 암사망의 주요한 원인이다. 이러한 폐암 발생 원인의 90%는 흡연이 차지하여<sup>2</sup>, 흡연력이 없는 이에 비해 흡연자는 폐암 발생률이 20배 가량 높다고 보고되고 있다<sup>3</sup>. 금연은 폐암의 발생을 예방하는 데 효과가 있는데, 특히 소세포폐암과 편평상피세포암에서 예방효과가 잘 알려져 있다. 하지만 폐암을 진단받은 후에 금연을 시행하는 것이 생존율에 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않았다. 이에 저자들은 폐암 진단 후에 금연을 하는 것이 예후에 어떠한 영향을 미치는지를

Address for correspondence: Sang Haak Lee, M.D.

Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 620-56, Jeonnon 1-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-709, Korea  
Phone: 82-2-958-2445, Fax: 82-2-968-7250

E-mail: mdlee@catholic.ac.kr

Received: May 27, 2010

Accepted: Jun. 1, 2010

알아보고자 meta-analysis를 계획하게 되었다.

자료는 CINAHL (1981년부터), EMBASE (1980년부터), MEDLINE (1966년부터), Web of Science (1966년부터), CENTRAL (1977년부터) 등에서 2008년도 12월까지의 논문을 검색하여, 그 중 폐암 진단 후의 금연이 예후에 미치는 영향에 대해 조사한 관찰 연구나 무작위대조시험 연구를 선별하여 분석하였다.

총 10개의 연구가 선택되었는데 그 중 9개의 논문은 조기 폐암 환자를 대상으로 한 연구였다. 조기병기의 비소세포폐암 환자의 경우 흡연을 계속한 경우에 모든 원인에 의한 사망(hazard ratio [HR], 2.94; 95% confidence interval [CI], 1.15~7.54)과 재발(HR, 1.86; 95% CI, 1.01~3.41)의 위험성이 유의하게 증가하였으며, 제한성 병기의 소세포폐암의 경우에서도 모든 원인에 의한 사망(HR, 1.86; 95% CI, 1.33~2.59)과 2차 원발암의 발생(HR, 4.31; 95% CI, 1.09~16.98), 그리고 재발(HR, 1.26; 95% CI, 1.06~1.50)의 위험성이 증가하였다. 생명표 모델링 기법을 이용하여 자료를 분석하면 65세의 조기 비소세포 폐암 환자의 경우 5년 생존율이 33%로 금연을 한 경우의 70%에 비해 낮게 추정되었으며, 제한성 병기의 소세포폐암 환자의 경우에도 5년 생존율은 금연자의 63%에 비해 흡연자는 29%로 낮게 예측되었다.

결론적으로 이 논문은 조기 폐암으로 진단된 경우 금연이 예후에 중요하다는 것을 말해주고 있다. 그리고 이러한 생존율 향상은 금연으로 인해 예측되는 심폐 사망의 감소 정도를 능가하므로, 금연은 흡연에 의해 유발되는 암의 진행을 예방하는 효과가 있을 것으로 생각할 수 있다. 따라서 조기 폐암을 진단받고 흡연을 계속하는 환자들에게 적극적인 금연치료를 시행하여야 하는 근거를 제시하였다.

Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory Y; Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2382-7<sup>4</sup>.

금연을 하면 급성심근경색 후의 예후가 호전된다고 알려져 있다. 하지만 대부분의 연구는 소규모로 이루어진 10년 이하의 추적기간을 가진 한계를 가지고 있으며<sup>5,7</sup>, 흡연과 여러 가지 교란변수에 대해 보정이 이루어진 장기간의 코호트 연구결과는 부족한 상태이다. 더욱이 흡연량 감소의 중요성에 대하여는 거의 알려진 바가 없다. 이에

저자들은 급성심근경색 환자들을 대상으로 금연상태에 대한 평가를 반복적으로 시행하는 전향적인 코호트 연구를 통해, 첫째로는 흡연경험이 없는 군, 심근경색 전에 금연한 군, 심근경색 후에 금연한 군, 그리고 지속적 흡연군 간의 장기간 생존율을 비교하고, 둘째로는 흡연량의 감소가 사망률을 감소시킬 수 있는지 알아보려고 하였다. 대상은 1992년부터 1993년 사이에 이스라엘의 8개 병원에서 급성심근경색으로 치료 후 퇴원하였던 65세 이하의 연속적인 환자들로 2005년까지 추적 관찰하였다.

기본정보에서 흡연자들은 비흡연자에 비해 젊고, 남자가 많았으며 고혈압과 당뇨병에 대하여 낮은 이환율을 보였다. 13.2년간의 경과관찰에서 1,521 환자 중 427명이 사망하였다. 사망률에 대한 multivariable-adjusted HR는 지속적 흡연자와 비교하였을 때 흡연경험이 없는 경우 0.57 (95% CI, 0.43~0.76), 심근경색 전에 금연한 경우가 0.50 (95% CI, 0.36~0.68), 심근경색 후에 금연한 경우가 0.63 (95% CI, 0.48~0.82)이었다. 흡연을 지속한 경우라도 심근경색이 발생하기 전의 흡연량에 비해 심근경색 후 매일 담배 5개피씩을 적게 흡연하는 것은 사망위험을 18% 감소시키는 효과가 있었다(p<0.001).

결론적으로 급성심근경색 환자에서 금연은 심근경색 발생 전과 후 모두에서 생존율 증가와 관련이 있으며, 흡연을 계속하는 경우라도 흡연량을 줄이는 것은 사망률 감소에 유용한 효과가 있다.

Lindström D, Sadr Azodi O, Wladis A, Tønnesen H, Linder S, Näsell H, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg* 2008;248:739-45<sup>8</sup>.

흡연은 수술 후 합병증의 발생빈도를 증가시키고 수술 전 금연이 수술 후 합병증을 감소시킬 수 있다는 것은 널리 알려져 있다<sup>9,10</sup>. 하지만 금연의 효과를 규명하기 위해 시행된 무작위 임상시험은 많지 않았고 또한 수술 전 금연을 시작해야 하는 시점에 대해서도 잘 알려져 있지 않다. 이제 저자들은 일반외과 또는 정형외과 수술 4주 전에 집중적 금연 교육을 시행하는 것이 수술 후 합병증의 발생 빈도를 줄일 수 있는지 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

2004년 12월부터 2006년 12월까지 스웨덴의 스톡홀름에 위치한 4개의 대학부속병원에서 무작위 대조임상시험을 진행하였다. 경과 관찰은 맹점으로 시행하였고, 1차 목적 평가를 위한 추적기간은 30일이었다. 선정기준은 18~

79세 사이의 흡연자로 전체 238명이 조사되었고, 그 중 76명이 참여를 거부하여 117명이 연구에 참여하였다. 니코틴 대체요법과 개별적인 금연상담이 수술 4주 전부터 수술 4주 후까지 제공되었고, 대조군에서는 일반적인 치료만 이루어졌다. 본 연구의 1차 목적은 수술 후 합병증의 발생빈도를 비교하는 것이었다.

전반적 합병증 발생률은 대조군에서 41%, 중재군에서 21%였다( $p=0.03$ ). 수술 후 모든 합병증 발생에 대한 상대적 위험도 감소 정도는 49%였다. 프로토콜에 따른 분석에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만, 완전히 금연한 환자들(15%)에서 지속적으로 흡연을 하거나 흡연량을 줄인 환자들(35%)보다 수술 후 합병증이 적게 발생했다. 이러한 결과는 수술 4주 전까지라도 금연을 시작하면 수술 후 합병증의 발생을 감소시키는 데 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다.

### 새로운 금연전략의 효과

Salize HJ, Merkel S, Reinhard I, Twardella D, Mann K, Brenner H. Cost-effective primary care-based strategies to improve smoking cessation: more value for money. *Arch Intern Med* 2009;169:230-5<sup>11</sup>.

금연은 공중보건측면에서 볼 때 매우 중요한 역할을 하고 있다. 금연을 위한 방법으로 약물치료, 행동치료, 상담치료 등 다양한 치료가 시행되고 있고, 또한 이러한 방법들의 효과가 인정되고 있지만, 비용효율성에 대해 조사한 연구는 드물다.

본 연구는 3가지 금연전략의 비용효율성에 대하여 알아보고자 이루어 졌으며, 독일의 일반의 82명의 진료를 받는 577명의 환자를 대상으로 무작위 배정에 의해 12개월간 진행되었다. 3가지 금연전략으로는 1) 일반의에 대한 교육과 더불어 각 금연성공 환자에 대한 사례금 지급, 2) 일반의에 대한 교육과 더불어 환자에게 무상으로 니코틴 대체약물/bupropion 제공, 3) 이 2가지 전략의 병합이 사용되었다. 12개월에서의 금연이 비용-효율비와 순수 재정상 이득을 계산하기 위한 일차 평가항목으로 사용되었다.

첫 번째 전략은 일반적인 방법과 비교하였을 때 효율적이지 않았다. 두 번째와 세 번째 전략은 12개월째 1%의 환자를 추가적으로 금연에 이르게 하기 위해, 일반 방법과 비교하여 비용효율 면에서 각각 9.8유로, 6.96유로의 이득이 있었다. 결론적으로 위의 두 가지 전략은 적은 비용으로 흡연과 관련된 질병에의 이환율을 효율적으로 감소시

킬 수 있는 효과적인 방안이라고 생각되며, 일반의를 통하여 적극적으로 시행될 필요가 있다.

Myung SK, McDonnell DD, Kazinets G, Seo HG, Moskowitz JM. Effects of web- and computer-based smoking cessation programs: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:929-37<sup>12</sup>.

컴퓨터 혹은 웹(인터넷)에 기반을 둔 금연 프로그램의 유용성에 대한 연구는 많이 이루어져 왔지만 아직까지 일치된 결과를 보여주고 있지는 않다. 이에 저자들은 2008년 8월까지 MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Review에 등재된 자료를 조사하여 메타분석하였다.

검색된 287개의 논문 중 22개의 무작위 대조시험 논문이 선정되었고, 총 29,549명의 참가자 중 16,050명이 웹 또는 컴퓨터를 이용한 금연 프로그램 군으로, 13,499명이 대조군으로 분류되었다. 분석결과는 시험군에서 금연 성공률이 유의하게 높았다(relative risk [RR], 1.44; 95% CI, 1.27~1.64). 이와 유사한 결과들은 웹을 이용한 군을 조사한 9개의 임상연구(RR, 1.40; 95% CI, 1.13~1.72)와 컴퓨터를 이용한 13개의 임상연구(RR, 1.48; 95% CI, 1.25~1.76)에서도 관찰되었다. 소집단 분석에서도 방법적인 면에서 강도의 차이나 보조적인 중재요법, 사용된 금연의 정의, 추적관찰기간에 따른 차이는 없었으나, 청소년군에서는 유의한 효과가 없었다(RR, 1.08; 95% CI, 0.59~1.98).

이러한 메타분석 결과는 성인 흡연자를 대상으로 하는 웹 또는 컴퓨터를 이용한 금연 프로그램의 사용을 지지할 만한 충분한 임상적 근거를 제시한다.

Linder JA, Rigotti NA, Schneider LI, Kelley JH, Brawarsky P, Haas JS. An electronic health record-based intervention to improve tobacco treatment in primary care: a cluster-randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009;169:781-7<sup>13</sup>.

최근 들어 전자의무기록의 사용이 빠르게 증가하고 있는 추세로, 이는 임상지침을 준수하는 데 매우 유용하게 사용될 수 있다<sup>14,15</sup>. 금연 측면에서도 전자의무기록은 의사로 하여금 환자의 금연상태를 파악하여 금연을 권유하고, 손쉽게 금연약물을 처방할 수 있게 하며, 필요한 경우 상담을 의뢰할 수 있게 이용할 수 있다. 하지만 아직 이에 대한 긍정적인 결과를 보여주는 대규모의 연구는 없다.

이에 연구자들은 일차의료기관에서 흡연에 대한 기록 및 금연치료를 개선하기 위해 1) 흡연상태 아이콘, 2) 금연치료 상기 아이콘, 3) 약물처방과 금연상담 의뢰를 위한 Tobacco Smart Form, 이러한 3부분으로 이루어진 전자의무기록을 개발하여 사용하였다. 2006년 12월 19일부터 2007년 9월 30일 사이에 26개 일차진료소에서 위의 전자의무기록을 사용하는 군집-무작위 대조시험을 진행하였다. 일차적 평가항목은 금연상담사로부터 상담을 받게 되는 흡연자의 비율이고 이차적 평가항목은 코드화된 금연상태 기록 및 약물처방이었다.

9개월간의 연구기간 동안 132,630환자들이 해당 진료소를 315,962회 방문하였다. 흡연상태에 대한 코드화 된 기록은 실험군에서 환자의 37%에서 54% (+17%)로 증가하였고, 대조군에서는 35%에서 46% (+11%)로 실험군에 비해 소폭 증가하였다( $p < 0.001$  for the difference in differences). 연구 초기에 흡연자로 기록되었던 9,589명의 환자들 중 연구 종료 시에 금연자로 재분류된 경우는 실험군에서 보다 많았다(5.3% vs. 1.9% in control practices;  $p < 0.001$ ). 12,207명의 흡연자 중에서 금연상담사와 면담한 경우 역시 실험군에서 보다 많았다(3.9% vs. 0.3% in control practices;  $p < 0.001$ ). 하지만 금연약제 처방에서는 양 군 간에 유의한 차이가 없었다(2% vs. 2% in control practices;  $p = 0.40$ ).

이러한 전자의무기록을 이용한 새로운 전략은 환자의 금연상태에 대한 기록과, 금연상담의뢰를 증가시켜 효율적으로 금연환자를 관리하는 새로운 도구로 사용될 수 있을 것이다.

Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:598-600<sup>16</sup>.

흡연자의 약 1/4은 만성 폐쇄성 폐질환으로 진행된다<sup>17</sup>. 만성 폐쇄성 폐질환을 진단하기 위해서는 폐활량 측정법이 중요하지만 실제 진료현장에서는 이러한 검사가 잘 이루어지지 않아 상당수의 환자가 진단되지 않은 상태로 지내고 있으며 한 보고에 의하면 증상발현에서부터 진단까지 평균 약 20년이 소모된다고 한다<sup>18,19</sup>. 폐연령(각 개인의 FEV<sub>1</sub>값과 같은 수치를 갖게 되는 정상인의 평균 연령)의 개념은 1985년 폐활량 검사결과를 이해하기 쉽게 하기 위해 고안된 것이다<sup>20</sup>.

연구자들은 금연에 대한 동기부여 목적으로 폐활량 검

사로 추정되는 각자의 폐연령을 환자들에게 설명해주는 것의 효과를 알아보고자, 35세 이상의 흡연자 561명을 대상으로 무작위 대조시험을 시행하였다. 모든 환자들은 폐활량 검사를 시행하였으며 중재군의 환자에게는 폐연령으로 결과를 통보해주고, 대조군은 폐활량 검사 자체만을 통보해 주었다. 일차적 평가항목은 12개월 후의 타액 내 cotinine을 측정하는 금연 여부였고, 2차적 평가항목은 만성 폐쇄성 폐질환으로 처음 진단받게 되는 경우와 담배 1일 소모량의 변화로 설정하였다.

경과관찰은 89%에서 시행되었다. 12개월 후 금연율은 중재군과 대조군이 각각 13.6%, 6.4%였다(difference 7.2%,  $p = 0.005$ , 95% CI 2.2~12.1%; number needed to treat 14). 양 군 모두에서 폐연령이 나쁜 경우가 정상 폐연령을 가진 군에 비해서 금연 성공률이 더 높지는 않았다. 금연이 성공하는데 발생한 비용은 1인당 366 유로(\$556)로 추정되었다. 새롭게 만성 폐쇄성 폐질환으로 진단된 경우는 중재군이 17%, 대조군이 14%로 전체적으로는 16% (89/561)였다.

이러한 결과로 보아 폐활량 검사결과를 폐연령으로 추정하여 환자에게 설명해주는 방법은 니코틴 대체요법이나 상담요법 등의 다른 방법에 비해 비용이 적게 들면서도 비슷한 효과를 보이는 유용한 방법이라고 할 수 있겠다.

Volpp KG, Troxel AB, Pauly MV, Glick HA, Puig A, Asch DA, et al. A randomized, controlled trial of financial incentives for smoking cessation. *N Engl J Med* 2009;360:699-709<sup>21</sup>.

직장에서 금연을 권장하는 것은 직원들에게 들어가는 의료관련 비용을 감소시킬 수 있을 뿐 아니라 잦은 흡연으로 인한 일의 효율성 감소를 해결할 수 있는 효용성을 가지고 있다. 이전에도 직장에서 금연에 대한 장려금 지급이 단기간의 금연율을 상승시킨다는 연구결과들이 있었지만 장기간의 금연율에는 유의한 효과가 없었다. 하지만 이러한 연구들에서는 대상 환자의 수가 적었고 또한 장려금이 충분하지 않았을 수도 있어서 그 결과를 일반화하기에는 한계가 있었다.

본 연구에서는 미국의 고용직 노동자 878명을 대상으로 하여 442명은 금연만 하는 프로그램에, 436명은 금연과 더불어 장려금이 지급되는 그룹에 무작위 배정하였다. 성과금은 금연프로그램을 이수하면 \$100, 연구 참여 6개월 내에 금연을 시작하여 생화학적 검사로 확인되면 \$250, 처음 금연 후 6개월간 금연을 지속하여 생화학적 검사에서

확인되면 \$400을 지급하였다. 일차적 평가항목은 연구 참여 3개월 또는 6개월 시점에서 금연이 시작되었는지 여부에 따른 연구 참여 9 또는 12개월에서의 금연 여부였으며, 2차적 연구목표는 연구 참여 초기 6개월 이내 금연 여부와 금연 프로그램에 참여 및 이수하는 비율이었다.

연구 참여 9 또는 12개월 그리고 15 또는 18개월에서의 금연을 모두 장려금 지급군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다(9 또는 12개월, 14.7% vs. 5.0%,  $p < 0.001$ ; 15 또는 18개월, 9.4% vs. 3.6%,  $p < 0.001$ ). 장려금 지급군은 금연프로그램에 참여율(15.4% vs. 5.4%,  $p < 0.001$ )과 이수율(10.8% vs. 2.5%,  $p < 0.001$ ), 또한 대조군에 비해 높았으며, 연구 참여 후 초기 6개월 이내의 금연율도 유의하게 높았다(20.9% vs. 11.8%,  $p < 0.001$ ).

요약하여 본 연구는 직장에서의 금연 장려금 지급이 금연율을 유의하게 높임을 보여주었다.

### 금연을 위한 약물요법

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<sup>22</sup>.

일반적인 금연 지침에 따르면 금연을 시도할 때는 먼저 금연 예정일을 정하고 그 날부터 완전금연에 들어가면서 니코틴 대체요법을 하거나 다른 약물치료를 시행할 것을 권고하고 있다. 하지만 실제 흡연자들의 상당수가 금연을 희망하고 언젠가는 끊겠다는 생각을 가지고 있음에도 불구하고<sup>23</sup>, 1달 내에 끊겠다고 준비를 하고 있는 흡연자는 전체의 12% 정도에 불과하며<sup>24</sup>, 결국 어느 날 갑자기 끊을 수 있는 대상자는 이러한 소수에 불과하다. 한편 이렇게 갑작스럽게 끊을 준비가 되어 있지 않거나 그렇기 어려운 환자의 경우에는 여러 니코틴 대체제를 투여하면서 흡연량을 감소시키면서 금연을 시도하는 방법이 이용될 수 있다. 이러한 방법을 니코틴 대체요법을 이용한 감량 후 금연요법이라고 한다. 이 연구는 이러한 금연법의 효과와 안전성을 평가하기 위해 계획되었다.

조사된 자료는 Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsychINFO, Science Citation Index, 진행 중인 임상시험들, 참고 목록들, 임상시험의 대부분을 지원하는 제약회사, 그리고 임상 전문가들로부터 무작위 대조시험을 선별하여 수집하였다. 일차적 평가항목은 치료 중 금

연 시작일로부터 6개월째의 금연율이었으며, 그 외의 평가 항목으로는 추적 종료 시의 금연율과 흡연량 감소 정도, 그리고 부작용이었다.

7개의 무작위 위약대조 임상시험(4개는 니코틴 껌, 2개는 니코틴 흡입제, 하나는 자유롭게 치료법 선택)이 분석 대상으로 선정되었으며, 이들 연구는 감량의 효과를 밝히는 연구로, 금연성공은 2차적 평가항목이었다. 총 2,767명의 흡연자들이 등록되었고, 니코틴 대체치료는 6~18개월 동안 제공되었다. 니코틴 대체치료를 받은 흡연자의 6.75%가 6개월간 금연을 지속적으로 유지하였는데, 이는 위약군에 비해 2배 가량 높은 결과였다(relative risk [fixed effects] 2.06, 95% CI, 1.34~3.15; [random effects] 1.99, 1.01~3.91; five trials). 기타 모든 금연과 흡연량 감소와 관련된 평가항목 역시 니코틴 대체치료군에서 위약군에 비해 유의하게 높았다. 부작용은 니코틴 대체치료군에서 오심이 보다 흔하게 발생하였으나(8.7% vs. 5.3%; odds ratio [OR] 1.69; 95% CI 1.21~2.36), 그 이외의 부작용들은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과로 보아 니코틴 대체치료는 급격한 금연을 시도하기 어려운 또는 이러한 금연법을 시행할 의지가 없는 흡연자들에게 있어서 금연을 유도하고 유지시킬 수 있는 효과적인 치료법으로 여겨진다. 그러나 대부분의 근거들은 정기적인 행동지지 및 관찰을 시행한 임상시험으로 얻어진 것들이어서, 환자와 정기적인 접촉 없이 니코틴 대체치료만을 사용하는 것이 효과적인지에 대해서는 아직 불분명하다.

Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, Christiansen B, Piper ME, Jorenby DE, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. *Arch Intern Med* 2009;169:2148-55<sup>25</sup>.

금연 치료제에 대한 효과는 대개 무작위 위약대비 임상시험에서 얻어졌는데, 이러한 임상시험 결과는 실제 진료 현장에서 보다는 이상적인 조건에서 진행되는 경우가 대부분이므로 실제 진료 시에도 같은 결과를 나타낼지는 확실하지 않다. 더욱이 여러 약제를 직접 비교한 임상시험은 드물다<sup>26</sup>.

통상적인 예약에 의해 일차 의료기관을 방문한 환자 1,346명이 12명의 일차 진료의에 의해 모집되었다. 환자들은 5개의 약물치료군에 무작위 배정되었는데, 그 중 3군은 단독치료군(니코틴 패취, 니코틴 사탕, 서방형 bupropion)이고, 2군은 병합치료군(패취+사탕과 서방형 bu-

propion+사탕)이었다. 환자들은 금연 상담을 위해 전화로 교육을 받았다. 이 연구의 일차 평가항목은 금연 후 1주, 8주, 그리고 6개월 시점에서의 7일간 금연유지 상태였다.

정기적 1차 진료 예약중인 선정기준에 적합한 흡연자(하루 10개비 이상 흡연) 7,128명 중 1,346명(18.9%)이 연구에 등록되었다. 5개의 약물치료군의 6개월 금연율은 각각 다음과 같았다: 서방형 bupropion, 16.8%; 사탕, 19.9%; 패취, 17.7%; 패취+사탕, 26.9%; 서방형 bupropion+사탕, 29.9%. 서방형 bupropion+lozenge군이 모든 단독치료군보다 우월하였으며(OR, 0.46~0.56), 패취+사탕군이 패취와 서방형 bupropion 단독치료보다 우수하였다(OR, 0.56 and 0.54, respectively).

결론적으로 일차 진료기관을 내원하는 환자 5명 중 1명은 금연상담 및 약물 등을 포함하는 진지한 금연시도를 할 의사를 가지고 있었다. 또한 5가지의 치료 중에서 병합 약물치료는 단독치료에 비해 금연율을 상승시킬 수 있었다. 일차 진료기관에서 금연상담과 함께 무료로 금연약물을 제공하는 것은 많은 수의 흡연자가 금연할 수 있도록 하는데 큰 도움이 될 것이다.

Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;179:135-44<sup>27</sup>.

많은 위약대조 시험들이 금연에 대한 각각 약물치료의 효과를 보여 주었으나, 직접 또는 간접적으로 각 약제의 효과를 비교한 연구는 매우 드물다<sup>28-31</sup>. 이에 연구자들은 7가지의 공인된 금연치료약물의 효과를 비교하는 메타 분석을 시행하였다. MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, US Centers for Disease Control and Prevention's Tobacco Information and Prevention database 중 금연에 대한 약물치료에 대해 위약대조, 이중맹검법에 의해 시행된 임상시험을 검색하였다. 그 중에서 금연 6개월과 12개월 시점에서의 금연상태에 대해 생화학적으로 검증한 연구만을 포함하여 분석하였다.

총 69 임상시험에 대한 70개의 발표물을 확인하였고 전체 환자수는 32,908명이었다. 7개의 약물치료법 중 6개가 위약과 비교하여 효과적임이 확인되었다(varenicline: OR, 2.41, 95% credible interval [CrI], 1.91~3.12; nicotine nasal spray: OR, 2.37, 95% CrI, 1.12~5.13; bupropion: OR, 2.07, 95% CrI, 1.73~2.55; transdermal nicotine:

OR, 2.07, 95% CrI, 1.69~2.62; nicotine tablet: OR, 2.06, 95% CrI, 1.12~5.13; nicotine gum: OR, 1.71, 95% CrI, 1.35~2.21). 니코틴 흡입제의 경우 위약에 비해 효과가 있는 것으로 여겨졌으나 확정적이지는 않았다(OR, 2.17; 95% CrI, 0.95~5.43). Bupropion을 대조군으로 사용한 varenicline 시험자료를 분석한 결과는 varenicline이 bupropion보다 우수한 것으로 확인되었다(OR, 2.18; 95% CrI, 1.09~4.08).

Varenicline과 bupropion 및 5가지의 니코틴 대체 약제 치료법은 모두 위약에 비해 금연 6개월과 12개월째에 금연을 증진시키는 효과가 있다.

### 금연성공률을 향상시키기 위한 방법

Smith PM, Burgess E. Smoking cessation initiated during hospital stay for patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2009;180:1297-303<sup>32</sup>.

심장혈관질환을 가지고 있는 환자가 금연을 하는 것은 스타틴이나 아스피린, 베타차단제, 안지오텐신 변환효소 억제제 등을 사용하는 다른 2차 예방법에 비해 사망률 감소효과가 더 클 뿐만 아니라 경제적으로도 효율적이다<sup>33-35</sup>. 하지만 실제 임상에서 심장질환 환자들을 위한 금연 프로그램이 잘 이용되고 있지는 않다. 본 연구에서는 관상동맥우회술을 위해 또는 급성심근경색으로 입원한 환자를 위한 금연치료의 강도를 다르게 하였을 때 그 효능에 차이가 있는지 알아보려고 연구를 진행하였다.

관상동맥우회술을 위해 또는 급성심근경색으로 입원한 환자들 중 선정기준에 맞는 276명의 환자들이 연구에 참가하여, 집중적인 또는 최소한의 금연교육을 받았다. 최소한의 금연교육이란 의사와 간호사들로부터 금연을 조언 받고 2가지의 팸플렛(금연방법과 금연에 대한 도움을 받을 수 있는 기관에 대한 정보)을 받는 것이었으며, 집중적인 교육은 이러한 최소한의 교육에 추가하여 침상 옆에서 45~60분간의 상담, 비디오나 책, 오디오 테이프 등의 자료, 퇴원 후 2개월간(퇴원 후 2, 7, 14, 21, 30, 45, 60일째) 간호사에 의한 5~10분간의 전화상담이 제공되었다.

12개월째 자가보고 금연비율은 집중교육군에서 62%, 최소교육군에서 46% (OR, 2.0; 95% CI, 1.2~3.1)였고, 금연이 확인된 경우는 집중교육군에서 54%, 최소교육군에서 35% (OR, 2.0; 95% CI, 1.3~3.6)였다. 약물치료를 이용한 군에서 약물을 투여하지 않은 군에서 보다 유의하

게 낮았다( $p < 0.001$ ). 금연을 12개월 동안 지속적으로 유지한 경우는 집중교육군에서 57%, 최소교육군에서 39%였다( $p < 0.01$ ). 이는 급성심근경색으로 입원한 환자군보다 관상동맥우회로 수술을 위해 입원한 환자들에게서 저명하게 높았다( $p < 0.05$ ).

이러한 결과는 관상동맥우회술을 위해 또는 급성심근경색으로 입원한 환자들에게 집중적인 금연교육을 제공하는 것이 매우 중요한 의미를 가지고 있다는 것을 의미한다.

Ellerbeck EF, Mahnken JD, Cupertino AP, Cox LS, Greiner KA, Mussulman LM, et al. Effect of varying levels of disease management on smoking cessation: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:437-46<sup>36</sup>.

흡연은 그 자체가 만성질환으로, 흡연자들의 상당수는 금연을 원하고 시도하지만 실제로 금연에 성공하는 경우는 그리 많지 않다. 또한 금연에 성공하더라도 재발하는 경우가 많아 대다수의 환자들은 금연시도와 실패를 반복하게 된다. 한편 흡연자의 70%는 매년 의사의 진료를 받게 된다<sup>37,38</sup>. 하지만 이러한 흡연자들이 의사를 만났을 때 흡연 여부에 대해 질문을 받은 경우는 절반에도 미치지 못하며, 금연권고나 약물치료 등과 더불어 다시 내원할 것을 설명 듣는 경우는 더욱이 드물다<sup>39</sup>.

이에 연구자들은 일차진료현장에서 흡연자들을 금연 의지와 상관없이 만성질환으로 등록시킨 후 약물 단독요법군과 약물요법에 상담 및 되먹임 등의 관리요법을 중등도 또는 고강도로 병합한 군 간에 금연성공률에 차이가 있는지를 알아보려고 하였다.

연구는 2004년 6월부터 2007년 12월까지 미국 캔사스주 농촌지역의 50개 일차진료의원에서 최소 1년 이상, 매일 10개피 이상 흡연하는 18세 이상의 흡연자 750명을 대상으로 무작위 임상시험형태로 이루어졌다. 약물은 연구 시작 0, 6, 12, 18개월에 니코틴 패취 혹은 bupropion 6주분을 우편으로 제공하였고, 중등도의 관리요법은 매 6개월당 2차례, 고강도의 관리요법은 매 6개월당 6차례의 전화를 통하여 금연을 촉진하고 흡연재발을 방지하도록 이루어졌다.

약물사용 정도는 전체적으로는 매 6개월 간격으로 63.8%, 40.9%, 23.9%, 24.7%로, 각 군 간에 유사하였다. 24개월 연구기간동안의 금연율은 중등도 관리요법군보다 고강도 관리요법군에서 유의하게 높았으며(OR, 1.43; 95% CI, 1.00~2.03), 약물 단독요법군에 비해 병합군에서 높았다(OR, 1.47; 95% CI, 1.08~2.00). 본 연구의 일

차목표였던 24개월에서의 금연성공률은 고강도 관리요법군 27.9%, 중등도 관리군 23.5% (OR, 1.33; 95% CI, 0.88~2.02)였고, 약물 단독요법군은 23.0%였다(OR, 1.12; 95% CI, 0.78~1.61; 단독요법군에 대한 병합요법군).

이상의 결과는 이러한 질환관리측면에서의 접근법이 일차진료에서 접하게 되는 흡연자의 상당수에게 접근할 수 있음을 증명하였고, 비록 처음에 금연의지가 없는 흡연자라 할지라도 2년간의 기간 동안에 치료에 참여하게 될 가능성을 높여주었다. 무상으로 약물을 제공하고 관리요법을 제공하는 것을 통해 흡연자의 상당수가 1회 혹은 그 이상의 금연시도를 시도하게 되었으며, 비록 24개월째에서의 금연율이 고강도의 관리요법군에서 통계학적으로 유의하게 차이를 보이지는 않았으나, 전체적인(0에서 24개월까지) 분석결과에서는 관리요법의 강도가 금연율과 관련이 있는 것으로 나타났다.

## 맞춤 치료

Ho MK, Mwenifumbo JC, Al Koudsi N, Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Benowitz NL, et al. Association of nicotine metabolite ratio and CYP2A6 genotype with smoking cessation treatment in African-American light smokers. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:635-43<sup>40</sup>.

니코틴은 담배의 중독성에 가장 큰 역할을 담당하는 물질로, 80% 정도는 cotinine으로 비활성화 되는데<sup>41</sup>, 이러한 변환의 90%는 간효소 cytochrome P450 2A6 (CYP2A6)에 의해 이루어지며<sup>42</sup>, cotinine은 역시 같은 효소인 CYP2A6에 의해 trans-3'-hydroxycotinine으로 또 대사된다<sup>43,44</sup>. CYP2A6를 담당하는 유전자는 유전자다형성이 심한 특징을 가지고 있는데, 예를 들어 효소기능이 상실되거나 약한 CYP2A6를 생성하는 대립유전자를 가지고 있는 사람의 경우는 니코틴을 대사하는 능력이 저하되게 된다. 이러한 사람은 흡연할 위험성이 낮고, 흡연량이 적으며, 금연 시에도 금단증상이 적다고 알려져 있다<sup>45-50</sup>. 본 연구에서는 CYP2A6 유전형과 CYP2A6 활동성의 지표로 사용되는 혈장 내 trans-3'-hydroxycotinine/cotinine (3HC/COT), 그리고 흡연량이 많지 않은 미국 흑인 흡연자들의 흡연 행동 양식 사이의 관계를 조사하였다.

흡연량, 흡연시작 연령, 담배 의존도는 3HC/COT 사분위수나 CYP2A6 유전형에 따른 차이가 없었다. 느린 대사자(유전형과 표현형 모두에서의)는 유의하게 높은 혈중 니코틴 농도를 보여 흡연이 니코틴의 낮은 대사율에 의해

감소하지 않음을 시사하였다. 가장 느린 3HC/COT 사분 위수에 해당하는 흡연자들은 위약과 니코틴 껌으로 치료 받은 두 군 모두 유의하게 높은 금연율을 보였다(OR, 1.85; 95% CI, 1.08~3.16; p=0.03). 유사한 결과로 가장 느린 CYP2A6 유전형군은 비록 통계학적으로 유의하지는 않았으나 금연 성공율이 높은 경향을 나타냈다. 향후 3HC/COT 비율과 CYP2A6 유전형에 대한 검사들은 흡연량이 많지 않은 미국 흑인 흡연자들에 대한 개별화된 금연 치료 선택에 유용할 수 있을 것이다.

Patterson F, Schnoll RA, Wileyto EP, Pinto A, Epstein LH, Shields PG, et al. Toward personalized therapy for smoking cessation: a randomized placebo-controlled trial of bupropion. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:320-5<sup>51</sup>.

본 연구에서는 bupropion을 이용한 금연치료를 시행하는 경우에 있어 치료 전 니코틴 대사율(nicotine metabolism rate, NMR)의 표현형 표지자가 금연 성공여부를 예견할 수 있는지에 관하여 조사하였다. 흡연자 414명을 대상으로 연구가 진행되었는데, 환자들이 bupropion과 상담치료의 효과를 보기 위한 위약 대조 무작위 임상시험을 시작하기 전에, NMR (흡연 시 유도되는 3'-hydroxycotinine/cotinine의 비율)을 측정하였다.

10주 치료기간 끝에 조사한 금연율은 느린 대사자(1st NMR quartile)에서는 위약 또는 bupropion군 모두에서 유사한 금연율(32%)을 보였다. 빠른 대사자(4th NMR quartile)는 위약군에서는 낮은 금연율(10%)을, bupropion군에서는 훨씬 높은 금연율(34%)을 보였다. 두 번째 사분위(위약: 25%; bupropion: 30%)와 3번째 사분위(위약: 20%; bupropion: 30%)에 속하는 흡연자에서는 bupropion의 금연효과가 관찰되지 않았다. 6개월째의 추적 관찰 시점에서 NMR과 금연 사이의 연관성은 유사하게 유지되었으나 통계학적 유의성은 더 이상 관찰되지 않았다. 결론적으로 bupropion으로 금연치료를 시행할 경우, 치료 전에 NMR을 측정함에 의해 누구에게 bupropion의 효과를 가장 많이 있을지 혹은 가장 적게 있을지를 예측할 수 있을 것이다.

### 참 고 문 헌

1. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational

- studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5569.
2. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from smoking in developed countries, 1950-2000: indirect estimates from national vital statistics. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1994.
3. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123 Suppl 1:21S-49S.
4. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory Y; Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2382-7.
5. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160:939-44.
6. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.
7. Burling TA, Singleton EG, Bigelow GE, Baile WF, Gottlieb SH. Smoking following myocardial infarction: a critical review of the literature. *Health Psychol* 1984; 3:83-96.
8. Lindström D, Sadr Azodi O, Wladis A, Tønnesen H, Linder S, Näsell H, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg* 2008;248:739-45.
9. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:1-5.
10. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 359:114-7.
11. Salize HJ, Merkel S, Reinhard I, Twardella D, Mann K, Brenner H. Cost-effective primary care-based strategies to improve smoking cessation: more value for money. *Arch Intern Med* 2009;169:230-5.
12. Myung SK, McDonnell DD, Kazinets G, Seo HG, Moskowitz JM. Effects of web- and computer-based smoking cessation programs: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:929-37.
13. Linder JA, Rigotti NA, Schneider LI, Kelley JH, Brawarsky P, Haas JS. An electronic health record-based intervention to improve tobacco treatment in primary care: a cluster-randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009;169:781-7.

14. Shea S, DuMouchel W, Bahamonde L. A meta-analysis of 16 randomized controlled trials to evaluate computer-based clinical reminder systems for preventive care in the ambulatory setting. *J Am Med Inform Assoc* 1996;3:399-409.
15. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* 2005;330:765.
16. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:598-600.
17. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002;324:1370.
18. Soriano JB, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000;55:789-94.
19. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59 Suppl 1:1-232.
20. Morris JF, Temple W. Spirometric "lung age" estimation for motivating smoking cessation. *Prev Med* 1985;14:655-62.
21. Volpp KG, Troxel AB, Pauly MV, Glick HA, Puig A, Asch DA, et al. A randomized, controlled trial of financial incentives for smoking cessation. *N Engl J Med* 2009;360:699-709.
22. 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.
23. The Office for National Statistics (UK). Smoking-related behaviour and attitudes, 2008/09. [Internet]. London: The Office for National Statistics (UK); c2009 [cited 2010 May 20]. Available from: [http://www.statistics.gov.uk/downloads/theme\\_health/Smoking2008-9.pdf](http://www.statistics.gov.uk/downloads/theme_health/Smoking2008-9.pdf).
24. Taylor T, Lader D, Bryant A, Keyse L, Joloza MT. Smoking-related behaviour and attitudes, 2005. London: The Office for National Statistics (UK); 2006.
25. Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, Christiansen B, Piper ME, Jorenby DE, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. *Arch Intern Med* 2009;169:2148-55.
26. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville: US Dept of Health and Human Services, US Public Health Service; 2008.
27. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;179:135-44.
28. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
29. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
30. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:1561-8.
31. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006;166:1571-7.
32. Smith PM, Burgess E. Smoking cessation initiated during hospital stay for patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2009;180:1297-303.
33. Van Spall HG, Chong A, Tu JV. Inpatient smoking-cessation counseling and all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2007;154:213-20.
34. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003041.
35. van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, Veldkamp RF, van Herwerden LA, Bogers AJ. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:878-83.
36. Ellerbeck EF, Mahnken JD, Cupertino AP, Cox LS, Greiner KA, Mussulman LM, et al. Effect of varying lev-

- els of disease management on smoking cessation: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:437-46.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Physician and other health-care professional counseling of smokers to quit--United States, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:854-7.
  38. Lopez-Quintero C, Crum RM, Neumark YD. Racial/ethnic disparities in report of physician-provided smoking cessation advice: analysis of the 2000 National Health Interview Survey. *Am J Public Health* 2006;96:2235-9.
  39. Ellerbeck EF, Ahluwalia JS, Jolicoeur DG, Gladden J, Mosier MC. Direct observation of smoking cessation activities in primary care practice. *J Fam Pract* 2001;50:688-93.
  40. Ho MK, Mwenifumbo JC, Al Koudsi N, Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Benowitz NL, et al. Association of nicotine metabolite ratio and CYP2A6 genotype with smoking cessation treatment in African-American light smokers. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:635-43.
  41. Benowitz NL, Jacob P 3rd. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:483-93.
  42. Messina ES, Tyndale RF, Sellers EM. A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:1608-14.
  43. Nakajima M, Yamamoto T, Nunoya K, Yokoi T, Nagashima K, Inoue K, et al. Characterization of CYP2A6 involved in 3'-hydroxylation of cotinine in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:1010-5.
  44. Dempsey D, Tutka P, Jacob P 3rd, Allen F, Schoedel K, Tyndale RF, et al. Nicotine metabolite ratio as an index of cytochrome P450 2A6 metabolic activity. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:64-72.
  45. Benowitz NL, Swan GE, Jacob P 3rd, Lessov-Schlaggar CN, Tyndale RF. CYP2A6 genotype and the metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:457-67.
  46. Rao Y, Hoffmann E, Zia M, Bodin L, Zeman M, Sellers EM, et al. Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. *Mol Pharmacol* 2000;58:747-55.
  47. Mwenifumbo JC, Al Koudsi N, Ho MK, Zhou Q, Hoffmann EB, Sellers EM, et al. Novel and established CYP2A6 alleles impair in vivo nicotine metabolism in a population of Black African descent. *Hum Mutat* 2008;29:679-88.
  48. Schoedel KA, Hoffmann EB, Rao Y, Sellers EM, Tyndale RF. Ethnic variation in CYP2A6 and association of genetically slow nicotine metabolism and smoking in adult Caucasians. *Pharmacogenetics* 2004;14:615-26.
  49. Strasser AA, Malaiyandi V, Hoffmann E, Tyndale RF, Lerman C. An association of CYP2A6 genotype and smoking topography. *Nicotine Tob Res* 2007;9:511-8.
  50. Kubota T, Nakajima-Taniguchi C, Fukuda T, Funamoto M, Maeda M, Tange E, et al. CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *Pharmacogenomics J* 2006;6:115-9.
  51. Patterson F, Schnoll RA, Wileyto EP, Pinto A, Epstein LH, Shields PG, et al. Toward personalized therapy for smoking cessation: a randomized placebo-controlled trial of bupropion. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:320-5.