

## 일차 진료의를 위한 효과적인 금연 치료법

이화여자대학교 의학전문대학원 호흡기내과학교실

천 은 미

### Effective Smoking-Cessation Strategies in Primary Care Setting

Eun Mi Chun

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,  
Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea*

Smoking leads to nicotine addiction and serious health problems and smoking cessation can reduce the risk of developing smoking-related diseases and premature death. Smoking is a chronic disease that requires repeated interventions, including counseling and pharmacotherapy. These are both effective for smoking cessation, but combined intervention is more effective than using either alone. Several first-line medications are effective and recommended for use, such as nicotine-replacement therapy (patch, gum, inhaler, lozenge, and nasal spray), bupropion SR, and varenicline. Special populations such as adolescent smokers, pregnant women, and smokers with mental illness can be treated with both counselling and medication. Physicians should recommend effective counselling and pharmacotherapy strategies to all smokers at every clinic visit. Insurance coverage for counselling and medications for quitting smoking are essential to reduce the smoking rate, especially in a primary care setting. (Korean J Med 2014;87:296-301)

**Keywords:** Smoking cessation; Effective intervention; Primary care setting

## 서 론

흡연은 니코틴에 대한 의존성 때문에 흡연자의 자발적인 금연이 매우 어려우며 장기간의 흡연은 심각한 건강상의 질환을 유발할 수 있다. 담배에는 7,000가지 이상의 화학물질이 포함되어 있으며 그 중 100여 가지는 독성물질이며 70여 종류는 각종 암을 유발하는 원인이다[1,2]. 흡연은 모든 신체 기관에 손상을 유발하여 만성 질환이나 암의 발생과 밀접한

연관성이 있으며 흡연자들의 건강상태를 지속적으로 저하시킨다. 흡연은 직접흡연에 의한 피해뿐 아니라 2차나 3차 간접흡연에 노출되는 것으로 인하여 암, 호흡기와 심혈관계 질환을 유발시키며 특히 2차, 3차 간접흡연은 면역계가 취약한 신생아와 유아기의 아이들에게 장기간 지속되는 심각한 건강상의 문제를 발생시킨다. 모든 질병의 예방을 위해서는 금연이 경제적인 면과 건강을 유지하는 면에서 가장 효과적이고 쉬운 예방 방법이다. 흡연자들은 대부분 흡연을 치료가

Correspondence to Eun Mi Chun, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Tel: +82-2-2650-2869, Fax: +82-2-2650-2559, E-mail: cem@ewha.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

필요한 만성 질환이 아닌 단순한 개인적 습관으로 간주하여 혼자서 의지만으로 금연을 시도한다. 그러나 금연 상담과 금연 보조약물의 도움 없이 금연을 시도하는 경우는 성공률이 현저히 낮다. 일차 진료에서 흡연자들을 가장 먼저 접하게 되는 내과 진료의사들은 흡연자들에게 효과적으로 금연을 권고할 수 있는 중요한 위치에 있다. 그러나 국내의 여건에서는 짧은 진료시간의 제한성이나 의료 보험 등의 문제로 체계적이고 효과적인 금연 상담이 이루어지기는 현실적으로 매우 어려운 상황이다. 또한 대부분의 일차 진료 의사들은 학생시거나 전공의 수련시기에 금연 상담에 대한 교육을 받을 기회가 거의 없었으며, 이러한 이유로 흡연자들에게 의료인으로서 금연을 권고하고자 하는 책임과 의도는 있지만 금연 상담과 약물처방에 대해 적절한 지식과 방법을 숙지할 기회가 드물기 때문에 금연 상담에 대한 임상 경험의 기회가 적어 금연을 적극적으로 시도하지 못하는 경우가 많다. 이러한 국내 금연 교육의 부재는 2008년 국내 호흡기 의사들을 대상으로 시행한 설문조사에서 금연 교육을 받은 경우는 18.7%에 불과하였던 연구에서도 알 수 있다. 본고에서는 지면을 통하여 검증된 금연상담의 지침을 알아보고 일차진료에서 내과 진료의들이 시행할 수 있는 효과적인 금연 수기를 실제적으로 금연 상담에 적용할 수 있는 방법을 살펴 보고자 한다.

## 본 론

미국에서는 흡연은 매년 48만 명의 사망과 직접적인 연관 관계가 있으며 18세 이상의 미국인 중 18.1%가 흡연자이며 남성이 20.5%, 여성이 15.8%이다[3,4]. 미국의 전체적인 흡연율은 1960년대 이후 지속적인 국가의 금연 정책의 효과로 1965년 42.4%에서 2005년 20.9%, 2012년 18.1%로 계속적으로 감소하고 있다[5]. 그러나 미국과 서구의 선진국에 비해 개발도상국은 흡연율이 계속 증가하는 추세이며 중국의 경우는 흡연율이 60%를 넘는다. 국내 흡연율은 전체적으로는 감소 추세이기는 하지만 2012년 국내 남성 흡연율은 43.3%로 여전히 높아 국가 차원에서의 효과적인 금연 정책이 강력히 요구된다[6].

금연은 장기간 지속되는 건강의 유지 효과와 조기사망의 위험에서 10년 이상을 연장할 수 있다. 금연을 할 경우 모든 연령층에서 건강에 도움이 되지만 35세에서 44세 사이 연령

의 20년 이상 흡연의 병력이 있는 흡연자가 금연할 경우 흡연 관련 질환과 사망의 위험에서 가장 큰 효과를 얻을 수 있다[7]. 금연은 개인적인 노력이 필수적이지만 국가적 차원에서 금연을 격려하기 위한 합리적이고 효과적인 정책이 금연율을 증진시킬 수 있다[8]. 대부분의 흡연자들은 금연을 할 의사가 있어서 금연을 시도하고자 노력하지만 70% 이상의 흡연자들이 객관적으로 효과가 검증된 금연 상담이나 약물에 대한 정보를 알지 못하여 혼자서 의지만으로 금연을 시도한다[9]. 금연 상담과 금연 보조제 약물 없이 혼자서 금연을 시도할 경우 금연 성공률은 2-4%에 불과하나 금연 상담과 약물 치료가 동반될 경우 20-40%의 높은 금연 성공률의 차이를 보인다. 금연 상담과 금연 보조약물은 금단증상을 조절하는 데 효과적이며 한 가지 방법만 사용하는 것보다 두 가지를 같이 사용 시 더 효과적으로 금연 성공률을 높인다[10]. 최근의 방송 미디어와 전자기기의 발전으로 대중매체를 통한 금연 교육과 상담이 금연에 효과적이라고 보고되고 있다. 휴대폰을 통한 금연 상담이나 전화 상담도 효과적이며 미국에서는 텔레비전 방송을 통한 공익 금연광고로 22만 명이 금연에 성공하였다고 보고하였으며 국내에서도 텔레비전 방송을 통한 금연 광고를 시행할 예정이다.

## 의료인의 역할과 금연상담의 장벽

흡연자가 진료실을 방문할 때마다 현재 상태의 흡연 여부를 파악하고 적절한 금연 상담과 금연 보조약물을 제공하는 것이 일차 의료인의 중요한 역할이다. 그러나 금연 상담이 효과가 없다는 인식, 상담시간의 부족, 금연 상담에 대한 지식과 기술의 부족, 금연에 민감한 흡연자들에 대한 진료의 어려움 그리고 흡연자들의 금연에 대한 동기 부여에 대한 인식 부족 등이 의료인으로 하여 진료시간을 이용한 간단한 금연 상담에 대한 장벽으로 작용한다[11]. 효과적인 금연을 위한 주요 권고사항으로는 1) 흡연은 반복적인 치료가 필요한 만성 질환이며 2) 효과적인 금연 보조약물이 있으므로 금연의 의도가 있는 흡연자는 모두 금연 보조제를 반드시 의료인으로부터 제공받아야 하며 3) 금연의 의지가 없는 흡연자는 금연 동기를 유발시킬 수 있는 간단한 금연 수기를 제공받아야 한다. 4) 모든 흡연자는 최소 한 번 이상 간단한 금연 상담과 처방을 받아야 하며 5) 금연 상담의 강도와 금연 효과는 dose-response의 관계를 보이므로 적극적인 금연상담이 필요하다.

## 효과적인 금연 상담 방법(5As, 5Rs)

5As는 효과적인 금연 상담의 다섯 가지 중요한 구성요소로 이루어졌으며 의료인들이 흡연자들의 금연에 대한 관심 수준에 따라 적절한 금연 방법을 제공하게 도움을 준다. 현재 상태에서 금연의 의지가 있는 흡연자의 경우는 5As' (Ask, Assess, Advise, Assist, Arrange) (Table 1)를 금연 수기로 사용하며 금연의 의지가 없는 흡연자의 경우는 금연에 대한 동기 부여를 높이기 위해 5Rs' (Relevance, Risks, Rewards, Roadblocks, Repetition)를 금연의 권고지침으로 제공한다[11]. 일차 진료에서 5As를 이용한 금연방법은 기존의 연구에서 효과적인 방법으로 알려졌다[12]. 1,120명의 미국 내 내과 진료의를 대상으로 한 연구에서 75%의 일차 진료의가 흡연자들에게 금연을 권고하였으며 60% 이상의 의사가 니코틴 패치나 bupropion과 같은 금연 보조약물을 처방하였고, 10%의 의사가 금연 전문가에게 전원을 시키고 26%가 금연 전문 프로그램에 보낸다고 보고하였다. 나이가 많은 의사들은 젊은 의사들에 비해 금연 약물의 사용 빈도가 낮았다[13,14].

## 금연 치료 보조제

### 1차 약물 치료보조제

*Nicotine replacement therapy (NRT): gum, nasal spray, lozenge, inhaler, patch*

*Varenicline (Champix), Bupropion hydrochloride (Wellbutrin SR, Zyban)*

약물 요법은 금연을 하고자 하는 모든 흡연자에게 사용이 권고되며 금연 약물을 사용하기를 원하지 않는 경우에도 적

극적으로 약물 사용을 권고하여야 한다. 또한 가장 효과적인 금연은 약물치료 단독보다는 약물과 함께 금연 상담이 동반되는 것이다. 현재까지 사용되는 1차 금연 보조약물에는 *Nicotine replacement therapy* (패치, 껌, 사탕, 스프레이)가 있으며 FDA의 공인을 받은 금연 보조 경구약물로는 bupropion SR (wellbutrin SR)과 varenicline (Champix)의 두 가지가 추천 사용되고 있다. Nicotin replacement therapy (NRT)는 급성 심혈관계 질환으로 병원에 입원한 경우를 제외하고 심혈관계 질환이 있는 흡연자에게도 사용이 가능하다. 금연이 반드시 필요한 12-17세 사이의 청소년이나 임신부에서도 필요에 따라 처방을 고려하여 사용할 수 있다. 니코틴 패치는 가장 많이 사용되는 NRT로 하루 10개피 이상 흡연자는 21 mg을 10개피 이하는 14 mg을 사용하며 3개월 사용을 권고한다. 부작용은 피부자극이 가장 흔하며 빈맥, 흉통, 구역 구토, 불면증 등이 나타날 수 있다[15]. Varenicline은  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor에 작용하는 길항제로서 금연으로 인한 금단증상을 경감시키고 동시에 니코틴의 보상 효과를 감소시키는 이중 효과로 금연에 도움을 준다. Bupropion과 varenicline의 금연효과와 안정성을 보기 위해 1,027명의 흡연자를 대상으로 3주간 약물을 처방 후 52주간의 금연율을 조사한 연구에서 52주까지 금연 유지 성공율은 위약군에 비해 varenicline이 2.7배로 가장 높았고, bupropion이 위약군에 비해 1.8배 높았으며, varenicline의 흔한 부작용은 구역 증상(nausea)으로 29.4%, bupropion은 불면증으로 21%였으며 그 외 두통이나, 비정상적 꿈 등이었다(Table 2) [16]. 금연 약물은 평균적으로 3개월을 처방하지만 6개월까지 환자에 따라

**Table 1. The “Five A’s” model for treating tobacco use and dependence**

Ask about tobacco use	Identify and document the tobacco use status of every patient at every visit
Advise to quit	In a clear, strong, and personalized manner, urge every tobacco user to quit
Assess the willingness to make an attempt to quit	Is the tobacco user willing to attempt to quit at this time?
Assist in the attempt to quit	For those patients willing to make an attempt, offer medication and provide or refer for counseling or additional treatment to help the patient quit For patients unwilling to quit at this time, provide interventions designed to increase future attempts to quit
Arrange follow-up	For those patients willing to make an attempt, arrange follow-up contacts, beginning within the first week For patients unwilling to make an attempt at this time, address tobacco dependence and willingness to quit at the next clinic visit

Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 update.

**Table 2. Meta-analysis (2008): Effectiveness of and abstinence rates for various medications and medication combinations compared to placebo 6 months after quitting (n = 83 studies)**

Medication	Number of study arms	Estimated odds ratio	Estimated abstinence rate
Placebo	80	1.0	13.8
Varenicline (2 mg/day)	5	3.1	33.2
Nicotine nasal spray	4	2.3	26.7
High-dose nicotine patch (> 25 mg)	4	2.3	26.5
Long-term nicotine gum (> 14 wk)	6	2.2	26.1
Varenicline (1 mg/day)	3	2.1	25.4
Bupropion SR	26	2.0	24.2
Nicotine patch (6-14 wk)	32	1.9	23.4
Long-term nicotine patch (> 14 wk)	10	1.9	23.7
Nortriptyline	5	1.8	22.5
Nicotine gum (6-14 wk)	15	1.5	19.0

Go to [www.surgeongeneral.gov/tobacco/gdlnrefs.htm](http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/gdlnrefs.htm) for the articles used in this meta-analysis.

처방이 가능하다. 자살시도나 자살 충동의 문제가 있는 환자를 제외하고는 varenicline은 현재까지 금연에 가장 효과적인 약물이며 대부분의 흡연자에게 처방이 가능하며 일부 보고에서는 심혈관계 질환을 가진 흡연자에게 심혈관계 위험을 증가시킨다는 보고도 있지만 필요시에 처방이 가능하다. 금연 효과를 높이기 위한 두 가지 이상의 병합 요법으로는 NRT와 varenicline을 사용할 경우 심한 금단증상을 가진 흡연자에서 효과를 보였으나 varenicline과 bupropion의 두 가지 경구 약물을 병합 투여하는 것은 금연 효과는 높아지지 않고 오히려 우울증 등의 부작용이 증가되어 권고되지 않는다.

#### Varenicline 사용 용법

첫 4주: 약물 시작 1-2주 안에 금연일을 정하고 약물 복용을 시작한다.

1-3일 0.5 mg 하루 1회

4-7일 0.5 mg 하루 2회

8일부터 1 mg 하루 2회 복용

4주에서 12주까지는 똑같이 하루 1 mg 2회 복용을 유지한다.

Bupropion은 심장 질환과 COPD를 포함한 호흡기 질환을 가진 흡연자에서 위약군보다 금연에 효과적이며 특히 우울증이나 정신분열증의 정신과적 문제가 있는 경우에 varenicline 대신 사용이 권고되나 간질의 병력이 있는 경우는 금기이다. 그러나 varenicline보다는 금연 효과가 떨어지며 다른 니코틴

보조제와의 병합 요법은 효과나 안정성에 대한 근거가 부족하다.

#### Bupropion 사용 용법

1-3일 150 mg 1회 복용, 4일 이후부터 150 mg 하루 2회 3개월 복용

#### 기타 금연 약제들

##### Nortriptyline

항우울제인 nortriptyline은 위약군에 비해 2.3배의 금연 성공률을 보이지만 부작용으로 인해 2차 약물로 분류된다.

##### Cytisine

*Antinicotine vaccines*. 니코틴에 대한 항체를 형성하여 혈액 장벽으로 니코틴이 침투하는 것을 방지한다는 이론에 근거하여 개발 중이며 NicVAX<sup>®</sup>, Nicotine-Qbeta<sup>™</sup>, TA-NIC의 3가지가 임상 실험 중이다.

#### 약물 요법의 효과적인 금연 방법

니코틴 의존도를 가진 흡연자에게는 1차 금연약물 치료와 함께 금연 상담이 가장 효과적이다[17]. 3분 이하의 간단한 금연 상담에서도 1.66배의 금연 성공의 효과를 보였으며 효과는 상담 시간이 길수록 증대된다[18].

### 개인 금연상담과 단체 금연상담

개인 상담은 4주에서 8주 간격으로 진행하며 일부 보고에서는 개인 상담보다 단체 상담이 금연에 더 효과적으로 보고되었다[19].

### 전화 상담

전화 상담은 약물 치료와 동반되면 금연 효과를 증가시킬 수 있다.

### 효과가 검증되지 않은 금연 수기들

최면 요법(hypnotherapy), 침술요법(acupuncture), Naltrexone, 전자담배(electronic cigarette) 등이 있다. 전자담배의 경우, 그 사용이 청소년층에서 급격히 증가하고 있으며 전자담배의 효과와 부작용에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 657명의 흡연자를 대상으로 6개월에 금연율을 조사한 연구에서는 니코틴을 포함한 전자담배가 7.3%, 니코틴 패치가 5.8%, 니코틴이 없는 전자담배가 4.1%로 임상적으로 니코틴 패치의 사용과 큰 차이가 없었다[20]. 아직까지는 전자담배에 의한 신뢰할 만한 금연 효과가 검증되지 않아 전자담배는 금연 수기로 권고되지 않는다[21].

### 특수상황에서 금연 요법

#### 임산부와 수유부

임산부나 수유부에게는 금연 보조 약물로 치료 전에 금연 상담과 금연을 지지할 수 있는 수기를 이용하여 금연을 권고한다. 임산부에게 약물 치료의 적용 여부는 흡연의 피해와 니코틴 보조제로 인한 피해를 평가하여 필요한 경우에만 사용하는 것을 권고한다.

#### 청소년

금연 상담은 청소년 시기에 평생의 건강에 절대적인 영향을 주며 의료인은 청소년의 흡연에 대해 정확히 파악하고 강력하게 금연에 대한 방법을 권고해야 한다. 이 시기에는 흡연의 예방이나 약물 치료의 효과는 제한적으로 NRT는 필요한 경우 주의 깊게 사용할 수 있다.

#### 정신과 질환을 동반한 흡연자

흡연자는 우울증의 빈도가 10%로 일반 인구의 6%에 비하여 빈도가 높으며 니코틴 의존도가 있는 흡연자(26.7%)가 니코틴 의존도가 낮은 흡연자(12%)에 비해 우울증의 빈도가 더 높다고 한다[22,23]. 당뇨와 같은 만성 질환을 동반한 경

우는 과거 흡연자에 비해 현재 흡연자는 2.6배나 우울증의 위험도가 높다고 한다. 정신과 질환이 있는 흡연자에서는 강력한 금연 상담과 추적관찰이 필요하며 정신과 의사와의 정기적인 상담이 도움이 된다. 금연 약물로는 NRT와 bupropion을 사용할 수 있으나 간질이나 정신과 질환으로 다른 종류의 항우울제를 복용 중인 경우는 bupropion의 복용은 금기이다. 심한 정신 질환을 동반한 경우는 varenicline은 우울증의 빈도를 증가시킨다고 하여 사용이 제한되나 일부 연구에서 정신분열증 환자에서 금연에 도움이 된다는 보고도 있다[23-25].

#### 흡연 연관 질환을 동반한 경우

흡연은 COPD의 진행과 밀접한 연관성을 가지고 있으며 흡연에 의한 당뇨의 발병뿐 아니라 당뇨병 합병증의 발생과 진행에도 밀접한 연관성이 있다[2].

### 금연 상담 수가와 보험 관련 문제

국내에는 아직 금연 상담에 대한 구체적인 진료지침이나 보험수가 관련 정책이 없는 이유로 외래 진료 중이나 금연 클리닉에서의 금연 상담에 대해서는 보험 적용을 받지 못하고 있다. 이러한 문제점은 소비한 진료시간에 비례하여 동반되어야 하는 경제적 불이익의 문제로 일차 진료의나 의료 관련 관계자나 의료단체에서 적극적인 금연 상담을 시행하지 못하는 중요한 요인 중의 하나이다. 또한 금연 보조약물도 비 보험으로 처방되어 상당수 흡연자들이 약값에 부담을 느껴 한 달 이내의 짧은 기간 동안만 약물을 복용하고 임의로 중단하는 경우를 흔히 볼 수 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해 국가적 차원에서 흡연율을 감소시키고 금연 성공률을 높일 수 있는 중요한 정책으로 금연 상담과 금연 보조 약물의 보험 적용이 매우 중요한 전제 조건이다.

**중심 단어:** 금연; 효과적인 금연 수기; 일차 진료

### REFERENCES

1. National Toxicology Program. Report on Carcinogens, 12th Edition. Research Triangle Park: U.S. Department of Health and Human Sciences, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program, 2011.
2. U.S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral

- basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
3. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking - 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
  4. Agaku IT, King BA, Dube SR; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current cigarette smoking among adults-United States, 2005-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:29-34.
  5. Centers for Disease Control and Prevention. Behavioral risk factor surveillance system prevalence and trends data, 2012. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2013.
  6. Korean Center for Disease Control and Prevention. National survey of smoking rates. Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2012.
  7. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:341-350.
  8. Rigotti NA. Integrating comprehensive tobacco treatment into the evolving US health care system: it's time to act: comment on "a randomized trial of internet and telephone treatment for smoking cessation". *Arch Intern Med* 2011; 171:53-55.
  9. Shiffman S, Brockwell SE, Pillitteri JL, Gitchell JG. Use of smoking-cessation treatments in the United States. *Am J Prev Med* 2008;34:102-111.
  10. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update-clinical practice guidelines. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Healthcare Research and Quality, 2008.
  11. Richmond RL, Makinson RJ, Kehoe LA, Giugni AA, Webster IW. One-year evaluation of three smoking cessation interventions administered by general practitioners. *Addict Behav* 1993;18:187-199.
  12. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care policy and research. 2000.
  13. Papadakis S, McDonald P, Mullen KA, Reid R, Skulsky K, Pipe A. Strategies to increase the delivery of smoking cessation treatments in primary care settings: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2010;51:199-213.
  14. Schnoll RA, Rukstalis M, Wileyto EP, Shields AE. Smoking cessation treatment by primary care physicians: an update and call for training. *Am J Prev Med* 2006;31:233-239.
  15. 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.
  16. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, 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.
  17. Foulds J, Schmelzer AC, Steinberg MB. Treating tobacco dependence as a chronic illness and a key modifiable predictor of disease. *Int J Clin Pract* 2010;64:142-146.
  18. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2): CD000165.
  19. Stead LF, Lancaster T. Group behavior therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD001007.
  20. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-1637.
  21. Grana RA, Popova L, Ling PM. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. *JAMA Intern Med* 2014;174:812-813.
  22. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990;264:1546-1549.
  23. Breslau N. Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behav Genet* 1995;25:95-101.
  24. Banham L, Gilbody S. Smoking cessation in severe mental illness: what works? *Addiction* 2010;105:1176-1189.
  25. Weiner E, Buchholz A, Coffay A, et al. Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: a double blind randomized pilot study. *Schizophr Res* 2011;129:94-95.