

[연수강좌]

금연의 새로운 약물치료

선우 성

울산의대 서울아산병원

차례

- 1) 금연의 행동요법 요약
- 2) 금연의 약물 치료
 - 니코틴 대체요법
(patch, gum, inhaler, spray, tablet)
 - bupropion SR
 - Varenicline

★ 금연 관련 intervention의 효과

- 스스로의 의지만으로 끊는 경우보다 의사의 권고가 있는 경우 2배의 효과
- 의사의 권고만으로 끊는 경우보다 의사의 행동요법 상담이 있는 경우 2배의 효과
- 행동요법만으로 끊는 경우보다 약물요법을 같이 쓸 경우 2~4배의 효과

★ 금연 행동요법의 대상자

● 모든 금연 결심자

★ 행동요법의 차례

- 1) 금연 동기의 깨부여
- 2) 환자 관련 정보 수집
- 3) 금연일 결정
- 4) 약물요법 병행 여부 결정
- 5) 개별화된 행동 계획 수립
- 6) 개별화된 행동 계획 점검
- 7) 금연 시행
- 8) 금연 점검

1) 금연 동기의 깨부여

- 흡연의 건강상 해악
- 금연의 건강상 이득
- 흡연의 미용상 해악
- 금연의 경제적 이득
- 삶의 질 향상
- 주변의 피해 감소

금연 동기 부여의 Tips.

- 노년기 남녀 : 중풍
- 장년기 남성 : 발기부전, 심장병, 암
- 장년기 여성 : 복부비만, 노화
- 청년기 여성 : 임신, 자녀에의 영향
- 청년기 남성 : 자녀 영양, 부인 통에서
- 청소년기 여성 : 피부노화, 지아변색
- 청소년기 남성 : 미래의 건강(암, 성인병)

2) 환자 관련 정보 수집

- 흡연 습관 (아루 일과, 주말 흡연 등)
- 가족, 직업 (가계도, 가족의 흡연, 직장 내 흡연)
- 취미 및 친구 관계
- 음주, 커피 여부
- 향후 계획 및 행사

3) 금연일 결정

- 기념일이나 뜻 깊은 날, 시작하는 날
- 흡연 습관 따라 주말, 주중 고려
- 월말, 연말은 피한다.
- 스트레스, 외식 관련

4) 약물요법 병행 여부 결정

- * 약물요법과 병행이 필요한 경우
 - 니코틴 의존도가 높은 경우
 - 금연의 초반 실패가 많았던 경우
 - 자신감이 결여된 경우
 - 체중 증가를 지나치게 걱정하는 경우
 - 주변 환경이 흡연 환경인 경우
 - 완자가 원하는 경우

5) 개별화된 행동 지침 작성

- * 금연 준비
 - 알린다. (약속, 찌찌 그룹, 반대파)
 - 붙인다. (집, 회사, 문, 장문)
 - 산다. (필요 물품, 생수, 껌, 비타민C, 세면도구 등)
 - 버린다. (담배, 담배 관련 물품)
 - 피한다. (외식, 모임 등의 연기)

* 금연의 실제 - "3분 짬!"

- 찬 물 마시기
- 껌 씹기
- 비타민 C 빨아 먹기
- 양치질
- 양치질 후 쥬스 마시기
- 시계 보기, 전화하기

* 심리적 무장

- 모든 전력을 증동원하여야 암을 반복적으로 인식시킨다.
- 금연 동기를 계속 상기하도록 한다.
- 완전이 꿈은 것이 아니라고 자신을 속이도록 한다.
- 스트레스 발생시 대처 방법 미리 준비

6) 개별화된 행동 계획 점검

- 본인이 계획을 점검하고 질문토록 한 후
- 교육책자, 처방전(투약과 병행 시)과 함께 계획을 가지고 귀가토록 한다.

7) 금연 시행!

8) 금연 점검

- 금연 첫 주에 F/U하여 약물 필요 여부 결정

4) 약물요법 병행 여부 결정

* 약물요법과 병행이 필요한 경우

- 니코틴 의존도가 높은 경우
- 금연의 초반 실패가 많았던 경우
- 자신감이 결여된 경우
- 戒증 증상을 지나치게 걱정하는 경우
- 주변 환경이 흡연 환경인 경우
- 환자가 원하는 경우

금연 약물 치료의 근거

* 약물치료의 대상

- * 특수한 상황을 제외한 금연을 원하는 모든 흡연자.(evidence A)

• Treating tobacco use and dependence. Public Health Service

* 주의해야 되는 경우

- * Medical contraindication을 가진 환자
- * 하루 10개피 미만의 흡연자
- * 임신부, 수유부
- * 청소년

- * 하루 10개피 이상의 흡연자는 NRT나 bupropion을 사용하도록 통상적으로 권고되어야 한다.(A)

• Smoking cessation guidelines for health professionals. HEA

* First-line pharmacotherapy

- * 5가지의 FDA 승인 약물 : bupropion SR, nicotine gum, nicotine inhaler, nicotine nasal spray, nicotine patch + Varenicline

* 약물치료를 고를 때 고려해야 할 사항

- * 약물에 대한 의사의 친숙도
- * 약물 금기증
- * 환자의 선호
- * 특정 약물에 대한 환자의 이전경험
- * 환자의 특성(우울증의 병력, 체중증가에 대한 걱정)

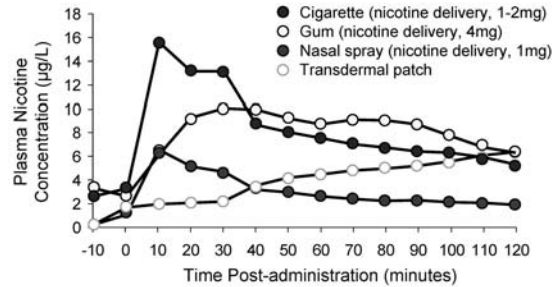
Treating tobacco use and dependence- clinical practice guideline
Public Health Service

Pharmacotherapy for Smoking Cessation

- Nicotine replacement therapy¹
 - Recommended first line therapy
 - Long acting
 - Patch
 - Short acting
 - Gum, Nasal spray
 - Inhaler, Sublingual tablets/lozenges
- Bupropion¹
 - Recommended first-line therapy (WHO, US, Europe, UK)²
- Nortriptyline¹
 - Recommended second-line therapy (WHO, US)²

WHO = World Health Organization.
1. Henningfield JE et al. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:281-299. 2. Hughes JR et al. *Nicotine Tob Res*. 2005;7:491-499.

Nicotine Delivery by Cigarettes and NRT Products



Sweeney CT et al. *CNS Drugs*. 2001;15:453-467.

Efficacy of Nicotine Replacement Therapy (NRT)^{1,2}

Comparison	N Trials	N Participants	Pooled OR (95% CI)
Gum	52	17,783	1.66 (1.52-1.81)
Patch	37	16,691	1.81 (1.63-2.02)
Nasal spray	4	887	2.35 (1.63-3.38)
Inhaler	4	976	2.14 (1.44-3.18)
Tablets/lozenges	4	2739	2.05 (1.62-2.59)
Combination vs single type	7	3202	1.42 (1.14-1.76)
Any NRT vs control	103	39,503	1.77 (1.66-1.88)

1. Silagy c et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000146. 2. Stead L, Lancaster T. *Int J Epidemiol*. 2005;34:1001-1003.

심혈관질환의 병력을 가진 경우

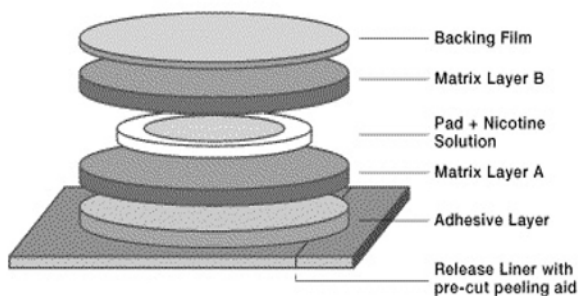
- NRT는 acute myocardial events의 independent risk factor 아님.

▪ 주의해서 사용해야 하는 경우

- immediate (within 2 weeks) postmyocardial infarction period,
- serious arrhythmias,
- serious or worsening angina pectoris

Treating tobacco use and dependence- clinical practice guideline
Public Health Service

Nicotine Patch의 구조



Nicotine patch

- 6-8주간 부착
- 심한 니코틴 의존 : 52.5mg 패치를 2-4주간 부착하고 35mg 패치를 2-3주간, 17.5mg 패치를 2-3주간 부착한다.
- 니코틴 의존이 약하면 조절해서 사용
- 패치 사용 후 부작용이나 금연 증상에 따라 용량을 조절한다.
- 24시간용 vs. 16시간용
- 털이 없는 부위에 부착하고 매일 부착 부위를 바꾼다.
- 피부자극 : 50% 정도에서 발생. 심한 경우 hydrocortisone 연고를 바른다.

Nicotine gum

- 하루 25개피 미만 : 2mg
- 하루 25개피 이상 4mg
- 12주간 사용
- 껌을 씹기 시작해서 특유한 민트향이 나면 잇몸과 뺨 사이에 껌을 물고 있어 구강 점막을 통해 니코틴이 흡수되도록 해주어야 한다.(chewed and parked) 약 30분 동안 또는 껌의 맛이 없어질 때까지 반복한다.
- 흡연 욕구를 느낄 때만 씹는 것보다는 일정한 시간마다 규칙적으로 씹는 것이 금연 효과가 더 좋다.



Lozenges

1 mg, 2 mg lozenges (민트향, sugar free)

Nicotine이 구강 점막을 통해 흡수됨

사용 방법

- 입안에 넣고 강한 맛이 느껴질 때까지 빨아들입니다
- 잇몸과 볼 사이에 두었다가, 맛이 약해지면 다시 빨기 시작합니다
- 약 30분 동안 천천히 빨아서 복용합니다
- 매 1~2시간 간격으로 복용하며, 1일 8~12정을 복용합니다

안전성

- 12개의 lozenges를 한꺼번에 삼켜도 담배 1개피를 피울 때의 nicotine 농도보다 높지 않습니다
- 흡연을 병행하여도 별다른 이상반응을 보이지 않습니다

Evidence for cessation

Study	Products
Kornitzer <i>et al</i> 1995	patch+gum vs. patch
Puska <i>et al</i> 1995	patch+gum vs. gum
Blondal <i>et al</i> 1999	nns+patch vs. patch
Bohadana <i>et al</i> 2000	patch+inhltr vs. inhltr
Tonnesen <i>et al</i> 1995	patch+inhltr vs. either

OR=1.56
(1.18, 2.07)

Bupropion Mechanism of Action

- Mechanism of action for smoking cessation unknown^{1,2}
- Possibly works via multiple mechanisms^{1,2}
- Presumed to be mediated by dopaminergic mechanisms¹

1. Henningfield JE *et al*. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:281-299. 2. Foulds J *et al*. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9:39-53.

Bupropion SR

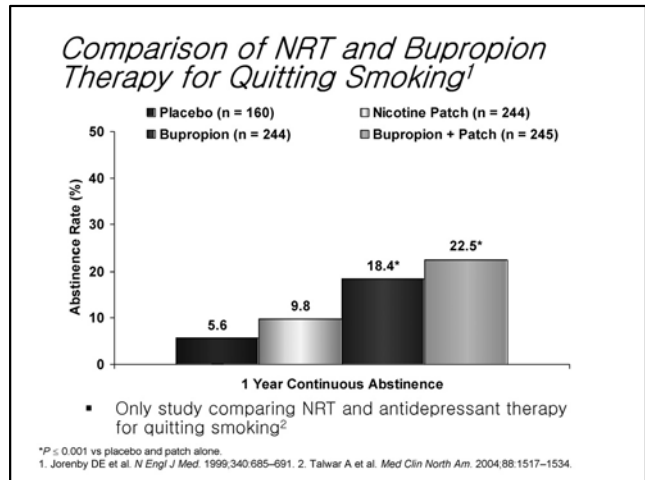
- 금연 시작 1주일 전부터 하루 150mg 3일간 복용 후, 150mg 하루 두 번으로 증량한다.
- 하루 300mg씩 6-12주간 투여한다.
- 가장 흔한 부작용은 불면(35-49%)과 구갈(10%)이다.
- 불면증이 심할 경우 아침에 모두 투여하거나 trazodone 50-100mg hs 투여할 수 있다.
- Seizure 는 1/1000 미만에서 발생.

Antidepressants for Smoking Cessation

Comparison	N Trials	N Participants	Pooled OR (95% CI)
Bupropion alone vs placebo	19	6443	2.06 (1.77-2.40)
Bupropion plus nicotine patch vs placebo	2	728	1.60 (1.09-2.34)
All bupropion vs placebo	21	7171	1.99 (1.73-2.30)
Nortriptyline alone vs placebo	4	703	2.79 (1.70-4.59)
Nortriptyline plus nicotine patch vs placebo	2	318	1.53 (0.90-2.61)
All nortriptyline vs placebo	6	1021	2.14 (1.49-3.06)

▪ Limited or no evidence of long-term benefit with other antidepressants, including fluoxetine, sertraline, paroxetine, and venlafaxine.

Hughes JR et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000031.



Long-Term Quit Rates Highest With Combination Pharmacotherapy and Behavioral Support

	Behavior Therapy	Brief Advice	No Therapy
Medication	30%	20%	10%
Medication or placebo	15%	10%	5%

Hughes JR. *CA Cancer J Clin*. 2000;50:143-151.

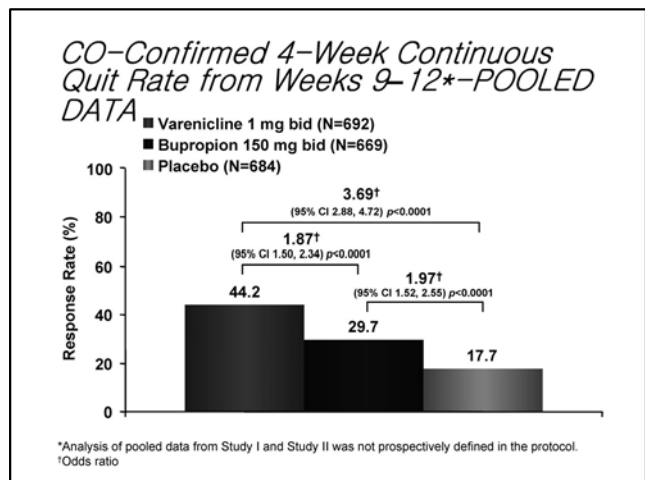
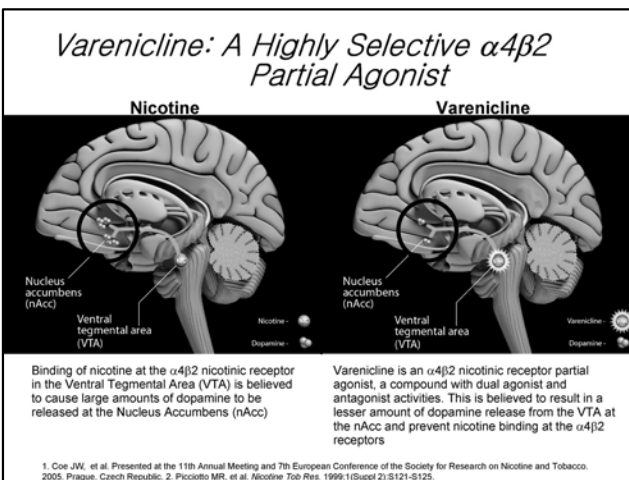
금연의 새로운 약물 : Varenicline

2006년 5월 - 미국 FDA 공인

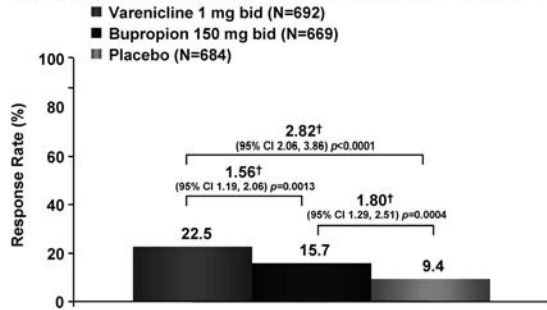
2005년 1월 - 12월 : 한국-대만 임상

2007년 3월 - KFDA 공인

2007년 5월 - 출시 예정



CO-Confirmed Continuous Abstinence Rates Weeks 9-52* POOLED DATA



*Analysis of pooled data from Study I and Study II was not prospectively defined in the protocol.
†Odds ratio

Taiwan / Korea Study

A3051045

Demography and Baseline Characteristics

		Varenicline N=126	Placebo N=124
Male N (%)		107 (84.9)	115 (92.7)
Female N (%)		19 (15.1)	9 (7.3)
Age, Mean Yrs		39.7 (9.3)	40.9 (11.1)
Range		21 - 62	23 - 73
No. Years Smoked		20.2	22.1
Range		3 - 45	3 - 52
Previous Quit Attempts N (%)	None N	61 (48.4)	67 (54.0)
	One N	42 (33.3)	27 (21.8)
	2 or More	23 (18.3)	30 (24.2)
FTND	Mean (SD)	5.21 (2.35)	5.00 (2.26)

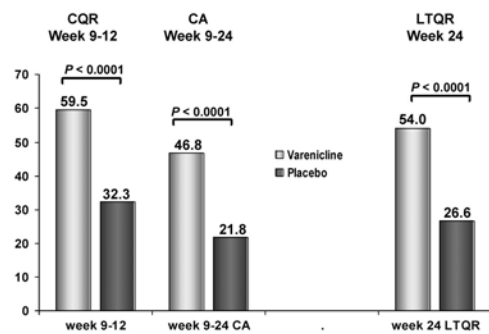
A3051045

Subject Disposition

	Varenicline N (%)	Placebo N (%)
Screened 287		
Assigned to Treatment	126	124
Completed Study	120 (95.2)	117 (94.4)
Discontinued Study	6 (4.8)	7 (5.6)
Treatment Phase	4 (3.2)	3 (2.4)
Adverse Events	2 (1.6)	0
Refusal to participate	2 (1.6)	2 (1.6)
Lost to follow-up	()	1 (0.8)
Post-Tx follow-up Phase	2 (1.6)	4 (3.2)
Refusal to participate further	0	4 (3.2)
Lost to follow-up	2 (1.6)	0

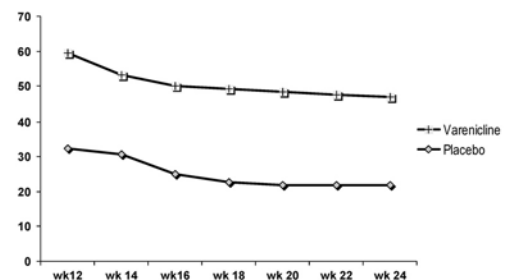
A3051045

Quit Rates and Long-Term Abstinence



A3051045

Continuous Abstinence from Week 9

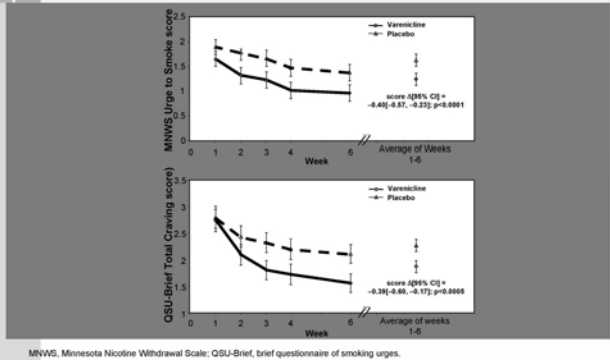


A3051045

Comparison of Response Rates 1045 vs A3051028/1036

	A3051045		A3051028		A3051036	
	Var	Pbo	Var	Pbo	Var	Pbo
Week 9-12 CQR	59.5 %	32.3%	44.4%	17.7%	44.4%	17.7%
Odds Ratio	3.22 (1.89, 5.47)		3.91 (2.74, 5.59)		3.85 (2.69, 5.50)	
Week 9 - 24 C AR	46.8%	21.0%	29.8%	10.0%	29.9%	13.3%
Odds Ratio	3.38 (1.91, 5.99)		3.73 (2.45, 5.67)		2.83 (1.91, 4.20)	

Measures of Urge to Smoke



A3051045

Most Common Adverse Events

SOC	Event	Study A3051045		Primary Safety Cohort	
		Varenicline N=126	Placebo N=124	Varenicline N=1070	Placebo N=928
Gastro-intestinal	Nausea	43.7	11.3	33.7	11.1
	Constipation	7.1	2.4	7.9	2.8
	Fatulence	1.6	1.6	6.6	2.7
	Dry Mouth	2.4	0.8	5.4	4.3
	Dyspepsia	4.8	4.0	5.4	3.4
	Vomiting	2.4	1.6	5.3	1.6
Metabolism	Increased Appetite	7.9	6.5	4.4	2.3
General	Fatigue	7.1	9.7	5.8	5.2
Nervous	Headache	10.3	12.9	17.1	14.7
	Dizziness	7.9	13.7	6.7	7.3
	Dysgeusia	1.6	0.8	7.3	4.3
Psychiatric	Insomnia	15.1	13.7	16.6	12.7
	Anxiety	5.6	2.4	3.6	5.1
	Abnormal Dreams	5.6	0.8	13.6	5.0
	Sleep Disorder	4.8	2.4	5.3	2.6

A3051045

Adverse Event Treatment Discontinuations & Serious Adverse Events

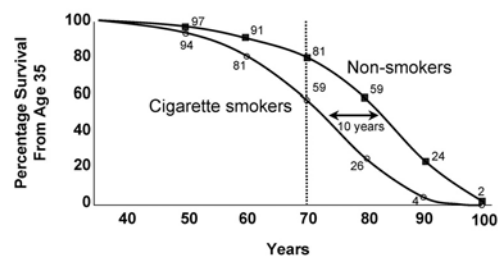
- * Adverse event treatment discontinuations:
 - * 8 Varenicline (6.3%)
 - * 1 placebo (0.8%)
- * 3 nausea (one with vomiting)
- * 1 constipation, angina unstable, ear pain, epigastric discomfort, headache, insomnia, rash, peritonitis, appendicitis, pyelonephritis acute, flatulence, somnolence, depression
- * Serious Adverse Events:
 - * 3 varenicline
(one treatment related: angina unstable)
 - * 2 placebo

A3051045

Conclusion

Varenicline 1 mg BID for 12 weeks is an efficacious treatment for smoking cessation in Asian Populations, with quit rates significantly higher than placebo (OR higher than 3)

Survival Among Male UK Physicians Born 1900-1930: Smokers vs Nonsmokers



Doll R et al. BMJ. 2004;328:1519-1527.