



คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยพะเยา

ไซทีซิน ทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการเลิกบุหรี่

Cytisine : an alternative for patients who want to quit smoking

ปวรวรรณณ์ เพ็ชรรัตน์, สุมาทวิ สิงห์นิกร, นันทิชา รอดแล้ว, อติณัฐ อำนวยพรเลิศ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

รหัสบทความ 1011-1-000-001-03-2566 จำนวนหน่วยกิต 2.5 หน่วยกิต

วัตถุประสงค์

เพื่อให้สามารถอธิบาย ประเภทของยา กลไกการออกฤทธิ์ ขนาด วิธีใช้ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ของยา cytisine ได้

บทคัดย่อ

ปัจจุบันมียาที่ใช้ในการรักษาเพื่อเลิกบุหรี่จำนวนหลายรายการ แต่ละรายการมีข้อดี ข้อเสีย และราคา/ความคุ้มค่า แตกต่างกันไปในแต่ละชนิด cytisine เป็นยาที่มีการใช้มาเป็นระยะเวลายาวนานในบางประเทศ แต่ด้วยข้อจำกัดด้านหลักฐานเชิงประจักษ์ ที่ไม่เพียงพอทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย จึงทำให้เป็นยาที่ไม่ได้รับความนิยม

cytisine เป็นยาในกลุ่ม alpha 4 beta 2 nicotinic receptor agonist ออกฤทธิ์ โดยจะไปแย่งจับกับ $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor (nAChR) แล้วกระตุ้นการทำงานของตัวรับ (Partial agonist) ที่บริเวณ $\alpha 4\beta 2$ ซึ่งเป็นตำแหน่งตัวรับหลักในระบบประสาทส่วนกลางที่นิโคตินไปออกฤทธิ์ ทำให้เกิดการหลั่งของ dopamine ในสมองแทนการสูบบุหรี่ และ ออกฤทธิ์เป็น antagonist โดยตัวยาจะไปแย่งจับกับ nAChR ทำให้ตัวรับที่จะจับกับนิโคตินมีปริมาณลดลงหรือไม่มีเลย ส่งผลให้ reward effect จากการสูบบุหรี่มีแนวโน้มลดลง ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกว่าการสูบบุหรี่ไม่มีรสชาติ จึงเป็นอีกกลไกที่เสริมให้เลิกบุหรี่ได้ง่ายขึ้น โดยขนาดการใช้ยาจะถูกปรับไปตามแผนการรักษาจนครบ 25 วัน ผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า cytisine มีประสิทธิภาพในการช่วยให้ผู้ป่วยเลิกบุหรี่ได้เมื่อเทียบกับยาหลอก และ nicotine replacement therapy อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบส่วนใหญ่เกิดกับระบบทางเดินอาหาร ระดับความรุนแรงอยู่ในระดับน้อย ถึง ปานกลาง และ cytisine จัดเป็นรายการยาที่มีความคุ้มค่าอีกตัวหนึ่ง ที่อาจเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการเลิกบุหรี่ในอนาคต

บทนำ

การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุสำคัญของโรคเรื้อรังหลายชนิด และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตที่ป้องกันได้ทั่วโลก โรคที่เกี่ยวข้องกับการสูบบุหรี่ ได้แก่ โรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคระบบทางเดินหายใจ และระบบย่อยอาหาร เบาหวาน ต้อกระจก และปัญหาการเจริญพันธุ์(1,2)

โดยทั่วไป การเลิกบุหรี่จะทำได้ด้วยการ หักดิบ หรือ การใช้ตัวช่วยในการเลิก อาทิ การใช้ยา ร่วมกับการให้การสนับสนุนด้านพฤติกรรม (การให้คำปรึกษาแบบกลุ่ม รายบุคคล และการให้คำปรึกษาทางโทรศัพท์) ซึ่งพบว่า การใช้ยาร่วมกับการให้การสนับสนุนด้านพฤติกรรมนี้ จะช่วยให้ผู้ป่วยเลิกบุหรี่ได้มากขึ้น (3)

ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่มีหลักฐานสนับสนุนว่า ช่วยเพิ่มอัตราการเลิกเสพยาสูบ/เลิกบุหรี่ได้ และรายการยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มได้แก่ สารนิโคตินทดแทน (nicotine replacement therapy-NRT) เป็นยาที่มีสารนิโคตินเป็นส่วนประกอบหลัก เพื่อทดแทนสารนิโคตินที่เคยได้รับจากผลิตภัณฑ์ยาสูบ สารนิโคตินจากยาจะช่วยลดอาการถอนนิโคติน หรือที่มักเรียกกันติดปากว่า อาการอยากบุหรี่ให้น้อยลง ประเทศไทยมีสารนิโคตินทดแทนอยู่ 2 รูปแบบ ได้แก่ แบบแผ่นติดผิวหนัง (nicotine patch) และหมากฝรั่ง (nicotine gum) และ ยาอีกกลุ่มที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย แต่ไม่มีส่วนผสมของสารนิโคติน ได้แก่ bupropion SR, varenicline และ nortriptyline(4)

เมื่อทำการทบทวนวรรณกรรม พบว่า cytisine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่ได้เมื่อเทียบกับยาหลอก และเป็นยาในกลุ่มที่มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับ varenicline ยิ่งไปกว่านั้น ยังพบว่า cytisine มีความคุ้มค่าในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดบุหรี่อีกด้วย(5) จึงเป็นที่น่าจับตามองว่า ยา cytisine อาจเป็นทางเลือกที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในอนาคตสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการเลิกบุหรี่

รายละเอียดยา

1. ชื่อสามัญทางยา (Generic name): Cytisine

2. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (Pharmacological properties) และกลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

Cytisine เป็นอนุพันธ์กลุ่มแอลคาลอยด์ที่ได้จากพืช Golden rain (Laburnum anagyroid) หรือตระกูล Fabaceae ซึ่ง Cytisine จะออกฤทธิ์เป็นทั้ง Partial agonist และ antagonist ดังนี้(6)

- Cytisine มีกลไกการออกฤทธิ์ เหมือนกับ varenicline โดยจะไปแย่งจับกับ $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor (nAChR) แล้วสามารถกระตุ้นการทำงานของตัวรับบางส่วน (Partial agonist) ที่บริเวณ $\alpha 4\beta 2$ ซึ่งเป็นตำแหน่งตัวรับหลักในระบบประสาทส่วนกลางที่นิโคตินไปออกฤทธิ์ ทำให้เกิดการหลั่งของโดปามีนในสมอง โดยโดปามีนที่ได้จากการกระตุ้นของยาชนิดนี้จะไม่ก่อให้เกิดการเสพติด เนื่องจากยา Cytisine จะทำให้เกิดการหลั่งของโดปามีนในสมองในระดับปานกลาง ไม่รวดเร็วและเมื่อหลั่งออกมาจะลดลงอย่างช้าๆ แต่นิโคตินที่ได้รับจากควันบุหรี่จะทำให้เกิดการหลั่งโดปามีนอย่างรวดเร็ว ทำให้ผู้สูบบุหรี่เพื่อคงระดับของโดปามีนไว้ จึงทำให้เกิดการเสพติดนิโคติน
- Cytisine ออกฤทธิ์เป็น antagonist โดยตัวยาคจะไปแย่งจับกับ nAChR ทำให้ตัวรับที่จะจับกับนิโคตินมีปริมาณลดลง หรือไม่มีเลย ด้วยกลไกนี้ อาจส่งผลให้ reward effect จากการสูบบุหรี่มีน้อยลงไปลดลง ส่งผลให้ผู้ป่วยรู้สึกว่าการสูบบุหรี่ไม่มีรสชาติและเป็นอีกกลไกที่เสริมให้เลิกบุหรี่ได้ง่ายขึ้น

3. ข้อบ่งใช้

ใช้เป็นยาช่วยเลิกบุหรี่

4. ขนาดและวิธีใช้(7)

- วันที่ 1-3 รับประทานครั้งละ 1 เม็ด 6 ครั้ง/วัน ทุก ๆ 2 ชั่วโมง การสูบบุหรี่จะลดลง หากไม่ลดลงให้หยุดการรักษาและเริ่มต้นใหม่ภายใน 2-3 เดือน
- วันที่ 4-12 รับประทานครั้งละ 1 เม็ด 5 ครั้ง/วัน ทุก ๆ 2.5 ชั่วโมง
- วันที่ 13-16 รับประทานครั้งละ 1 เม็ด 4 ครั้ง/วัน ทุก ๆ 3 ชั่วโมง
- วันที่ 17-20 รับประทานครั้งละ 1 เม็ด 3 ครั้ง/วัน ทุก ๆ 5 ชั่วโมง
- วันที่ 21-25 รับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง

* ควรเลิกสูบบุหรี่ในวันที่ 5 ของการรักษา และหลังจากจบการรักษาผู้ป่วยต้องไม่มีการอยากสูบบุหรี่อีกเลย

รูปแบบเภสัชภัณฑ์

- ยาชนิดเม็ดเคลือบฟิล์ม ความแรง 1.5 มก. ชื่อการค้า Tabex® Desmoxan®
- ยาชนิดเม็ดแคปซูล ความแรง 1.5 มก. ชื่อการค้า Tobalief® Desmoxan® Cravv®

เภสัชจลนศาสตร์(8)

- **การดูดซึม (Absorption):** หลังรับประทาน Cytisine ขนาด 3 mg สาร Cytisine จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดภายใน 15 นาที และจะพบว่ามีค่าความเข้มข้นสูงสุดเมื่อผ่านไป 1-2 ชั่วโมง โดยมีความเข้มข้นสูงสุดเฉลี่ยอยู่ที่ 27.72 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร
- **การกระจายยา (Distribution):** สาร Cytisine มีค่าปริมาตรของการกระจายเท่ากับ 115 ลิตร ซึ่งประมาณค่าได้จากการจำลองโดยใช้ Non-linear mixed effects modelling (NONMEM)
- **การเมตาบอลิซึม (Metabolism):** สาร Cytisine ถูกตรวจพบถูกขับออกหลักทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง
- **การกำจัดออก (Excretion):** สาร Cytisine ถูกขับออกทางปัสสาวะ มี clearance rate เท่ากับ 16.7 ลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งประมาณค่าได้จากการจำลองโดยใช้ NONMEM และมีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 4.8 ชั่วโมง

อันตรกิริยาระหว่างยา

อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา เช่น Physostigmine Galantamine ยาลดไขมันกลุ่มยา Statin ยาลดความดันในเลือด และยารักษาวัณโรค

ข้อควรระวัง (Precaution)(7)

1. ควรระมัดระวังในการใช้กับผู้ป่วยที่มีโรคหรือมีภาวะ ดังต่อไปนี้
 - โรคหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease, IHD)
 - ภาวะหัวใจล้มเหลว (Heart Failure)
 - ภาวะความดันโลหิตสูง (Arterial hypertension)
 - โรคของหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular diseases)
 - ภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน (Occlusion of blood vessels)
 - โรคตับ (Liver disease)
 - โรคไต (Kidney disease)
 - ภาวะไฮเปอร์ไทรอยด์ (Hyperthyroidism)
 - โรคเบาหวาน (Diabetes)
2. ควรระมัดระวังในการใช้กับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี และมีอายุมากกว่า 65 ปี
3. ไม่แนะนำให้เริ่มใช้ยาด้วยตนเองโดยไม่ได้รับคำปรึกษาจากแพทย์ หรือเภสัชกรก่อน

ข้อห้ามใช้ (Contraindication)(7)

1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ Cytisine หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในยา
2. ห้ามใช้ในผู้ที่เคยมีอาการ ดังต่อไปนี้ อาการหัวใจวาย (Heart attack) โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) เจ็บหน้าอกเฉียบพลันหรือแบบไม่คงที่ (Unstable Angina) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Cardiac arrhythmia) หรือมีภาวะหลอดเลือดแข็ง (Atherosclerosis)
3. ห้ามใช้ในผู้ที่อยู่ระหว่างตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
4. ห้ามใช้ในผู้ที่เป็นเนื้องอกโครมาฟฟินที่ต่อมหมวกไต (Chromaffin Tumors of the Adrenal Medulla)
5. ห้ามใช้ในผู้ที่เป็นโรคกรดไหลย้อน (Gastroesophageal reflux disease: GERD)

5. ประสิทธิภาพ

ในการศึกษาทางคลินิกเพื่อใช้ยา cytisine ช่วยเลิกบุหรี่ พบว่า การใช้ cytisine เพื่อช่วยเลิกบุหรี่ในระยะเวลา 25 วัน ร่วมกับการให้คำปรึกษาเพื่อปรับพฤติกรรม (ให้คำปรึกษา 1 ครั้ง) ในผู้ป่วย 436 คนในประเทศไอร์แลนด์ รูปแบบการศึกษา open-label, uncontrolled trial ที่ 12 สัปดาห์ มีร้อยละการเลิกบุหรี่ได้ (self-report) เท่ากับ 27.5 และที่ 12 เดือน มีร้อยละการเลิกบุหรี่ได้ (verified exhaled carbon monoxide) เท่ากับ 13.8(9) ต่อมาการศึกษาแบบ randomized controlled trial กับคนงานในเมือง จำนวน 171 คน ให้ยา cytisine ในกลุ่มทดลอง และให้ยาหลอกในกลุ่มเปรียบเทียบ ร่วมกับการให้คำปรึกษาเพื่อปรับพฤติกรรมในทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่าง พบว่า ที่ 26 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ cytisine สามารถเลิกบุหรี่ได้ต่อเนื่อง (self-report) ร้อยละ 10.6 ของกลุ่ม และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก สามารถเลิกบุหรี่ได้เพียงร้อยละ 1.2 ($P = 0.01$) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า relative ratio (RR) = 8.73, 95% confidence interval = 1.13–67.61(10) และในศึกษาแบบ randomized placebo-controlled trial ที่มีขนาด 740 คน พบว่า การให้ยา cytisine 25 วันร่วมกับการให้คำปรึกษาด้านพฤติกรรมเพียงเล็กน้อย มีผลการเลิกบุหรี่ได้ที่ 12 เดือน (verified exhaled carbon monoxide) มีอัตราการเลิกบุหรี่ได้สำเร็จ ร้อยละ 8.4 ในกลุ่มได้รับ cytisine และร้อยละ 2.4 ในกลุ่มยาหลอก ($P = 0.001$) คิดเป็น risk difference 6.0, 95% confidence interval = 1.66–7.13(11)

การเปรียบเทียบยา cytisine กับยาอื่นๆ พบการศึกษาแบบ open-label, non-inferiority trial ในผู้ป่วยจำนวน 1,310 คน พบว่า การใช้ยา cytisine ช่วยให้ผู้ป่วยเลิกบุหรี่ได้ต่อเนื่องในทุกรอบการติดตามการรักษา เช่น ที่ 1 เดือนหลังการรับยา กลุ่มที่ได้รับ cytisine สามารถเลิกบุหรี่ได้ร้อยละ 40 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา nicotine replacement therapy (NRT) สามารถเลิกบุหรี่ได้ร้อยละ 31 ค่า risk incidence = 9.3, 95% confidence interval = 4.16–4.48 และที่ 6 เดือนหลังการรับยา กลุ่มที่ได้รับ cytisine มีอัตราการเลิกบุหรี่ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ NRT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน โดยมีค่า risk incidence = 6.6, 95% confidence interval = 2.4–10.8(12) นอกจากนี้ ยังพบการศึกษาที่สนับสนุนว่า ยา cytisine มีประสิทธิภาพดีกว่า NRT ในการช่วยเลิกบุหรี่ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study ซึ่งทำการสำรวจผู้สูบบุหรี่ในประเทศรัสเซีย พบว่า เมื่อติดตามการใช้ยาที่ 1 เดือน การใช้ยา cytisine ช่วยให้เลิกสูบบุหรี่ได้ ร้อยละ 50 ในขณะที่การใช้ NRT ช่วยเหลือเลิกสูบบุหรี่ได้เพียงร้อยละ 30 และเมื่อติดตามที่ระยะ 3 เดือนหลังการได้รับยา การใช้ยา cytisine ช่วยเหลือเลิกสูบบุหรี่ได้ ร้อยละ 25 ในขณะที่การใช้ NRT ช่วยเหลือเลิกสูบบุหรี่ได้ร้อยละ 11 โดยมีค่า odds ratio = 2.91, 95% confidence interval = 1.28–6.59 ($P = 0.011$)(13) อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาแบบ noninferiority, open-label randomized clinical trial เพื่อศึกษาว่า ยา cytisine มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่า

ยา varenicline ซึ่งเป็นรายการยาที่ถือเป็น first line drug สำหรับการเลิกบุหรี่ในปัจจุบันหรือไม่ ในกลุ่มผู้ป่วยประเทศออสเตรเลีย จำนวน 1,452 คน โดยกำหนด noninferiority margin ไว้ที่ 5% และ 1-sided significance threshold คือ .025 พบว่า ที่ 6 เดือน กลุ่มที่ได้รับ cytisine เลิกบุหรี่ได้สำเร็จร้อยละ 11.7 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา varenicline เลิกบุหรี่ได้ ร้อยละ 13.3 โดยมีค่า risk difference = -1.62% [1-sided 97.5% confidence interval, -5.02% to ∞]; P = 0.03 for noninferiority นั้นหมายถึง ยา cytisine ไม่แสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่ายา varenicline ในการช่วยเลิกบุหรี่(14)

6. ความปลอดภัย

ไม่มีความแตกต่างในภาพรวมของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา cytisine เมื่อใช้ในขนาดการรักษา (1.5–9 mg/day for 25 days) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก(15)รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยเกิดในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปากแห้ง คลื่นไส้ dyspepsia อาการปวดท้อง (ส่วนบน) และพบอาการดังกล่าวในระดับความรุนแรง เล็กน้อย ถึงปานกลาง (16) (17)

ในปี 2014 คุณ Walker และคณะ ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการใช้ยา NRT เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์เทียบกับ cytisine 25 วัน พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา cytisine เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า NRT ซึ่งได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และการนอนหลับผิดปกติ (sleep disorder) ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ อยู่ในระดับรุนแรงเล็กน้อย(12)

เมื่อทำการเปรียบเทียบกับยา varenicline ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกัน พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างที่มีการใช้ยา varenicline มีมากกว่ายา cytisine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (self reported adverse events) อาการที่พบบ่อยมากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 5 ได้แก่ อาการผื่นแปลก คลื่นไส้ การนอนหลับผิดปกติ และปวดศีรษะ โดยมีค่า incident rate ratio = 0.88 (95% CI, 0.81 to 0.95; P = 0.002) (14)

7. ข้อมูลด้านความคุ้มค่า

การศึกษา แบบ network meta-analysis ในปี 2013 พบว่า cytisine เป็นทางเลือกการรักษาที่เหมาะสมและมีความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยเพื่อเลิกบุหรี่(5)

15. สรุป

cytisine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการช่วยให้ผู้ป่วยเลิกบุหรี่ได้ มีอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดระหว่างการใช้ยาที่พบบ่อย ในระบบทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่เกิดในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง อย่างไรก็ตาม ข้อมูลความปลอดภัยในระยะยาว ยังคงรอติดตามเมื่อมีการใช้ยาตัวนี้มากขึ้นในอนาคต และด้วยราคายาที่ไม่สูงมาก และข้อมูลด้านความคุ้มค่าของยา (cost effectiveness) cytisine จึงเป็นยาอีกตัวหนึ่งที่น่าสนใจในการนำมาเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการเลิกบุหรี่

เอกสารอ้างอิง

1. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* [Internet]. 1994 Oct 8 [cited 2022 Nov 3];309(6959):937–9. Available from: <https://www.bmj.com/content/309/6959/937>
2. Health Effects | Smoking and Tobacco Use | CDC [Internet]. [cited 2022 Dec 6]. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/health_effects/index.htm
3. Adding behavioural support to drug treatment helps more people quit smoking. 2019 Aug 20 [cited 2022 Dec 6]; Available from: <https://evidence.nihr.ac.uk/alert/adding-behavioural-support-to-drug-treatment-helps-more-people-quit-smoking>
4. Araya Thongpuew. Practice guide for treatment of tobacco use in chronic diseases patients in Thailand. 2018;
5. Leaviss J, Sullivan W, Ren S, Everson-Hock E, Stevenson M, Stevens JW, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 7];18(33):1–119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831822/>
6. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline: An alpha₄β₂ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* [Internet]. 2005 May 19 [cited 2021 Dec 22];48(10):3474–7. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jm050069n>
7. PATIENT LEAFLET: INFORMATION FOR THE CONSUMER TABEX – TabexStore [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://tabex.store/pages/patient-leaflet-information-for-the-consumer-tabex>
8. Mineur YS, Somenzi O, Picciotto MR. Cytisine, a partial agonist of high-affinity nicotinic acetylcholine receptors, has antidepressant-like properties in male C57BL/6J mice. *Neuropharmacology* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Nov 3];52(5):1256–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17320916/>
9. Zatonski W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytisine (Tabex) for smoking cessation. *Tob Control* [Internet]. 2006 Dec [cited 2022 Dec 11];15(6):481–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130378/>

10. Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubæva A. A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation in Medium-dependent Workers. *undefined*. 2008 Apr 1;3(1):57–62.
11. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Sep 29 [cited 2022 Dec 11];365(13):1193–200. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1102035>
12. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *New England Journal of Medicine*. 2014 Dec;371(25):2353–62.
13. Castaldelli-Maia JM, Martins SS, Walker N. The effectiveness of Cytisine versus Nicotine Replacement Treatment for smoking cessation in the Russian Federation. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Dec 11];58:121–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29929154/>
14. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021 Jul 6 [cited 2022 Dec 11];326(1):56–64. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781643>
15. Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction (Abingdon, England)* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Nov 3];114(11):1951–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240783/>
16. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013 Nov;68(11):1037–42.
17. Nides M, Rigotti NA, Benowitz N, Clarke A, Jacobs C. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial of Cytisinicline in Adult Smokers (The ORCA-1 Trial). *Nicotine Tob Res*. 2021;23(10):1656–63.