

® Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

La citisina nel trattamento del disturbo da uso di tabacco: un trattamento efficace e sicuro per il controllo del craving

Marco Riglietta*, Linda Daffini**, Paola Banalotti***, Sara Caminada°, Fabrizio Cheli**, Francesca Chiara**, Grazia Carbone**, Paolo Donadoni****, Paolo Fumagalli*****, Roberta Marenzi**, Liliana Praticò**, Margherita Rossi**

Riassunto

■ Il fumo di tabacco è una delle principali cause di morbidità e mortalità a livello mondiale, e il suo uso cronico è riconosciuto come una vera e propria patologia: il disturbo da uso di tabacco.

L'approccio più efficace per smettere di fumare combina il supporto comportamentale con la terapia farmacologica. I farmaci hanno l'obiettivo di agire controllando i sintomi di astinenza ma soprattutto riducendo il craving che rimane il sintomo patognomico della dipendenza.

Lo sviluppo della dipendenza si realizza nel corso di anni in cui i meccanismi neurobiologici cerebrali si modificano cambiando la risposta agli stimoli e modificando i percorsi di memorizzazione.

Al pari di altre dipendenze (oppiacei o alcol) il trattamento farmacologico deve permettere un riequilibrio del funzionamento cerebrale per un tempo sufficientemente lungo da permettere il riequilibrio dei circuiti alterati.

La citisina rappresenta un'opzione terapeutica di grande interesse e con una storia consolidata nei paesi dell'Est Europa. L'effetto della citisina è quello di un agonista parziale dei recettori nicotinici dell'acetilcolina $\alpha 4\beta 2$. Ciò significa che si lega a questi recettori nel cervello con un'affinità molto alta, li stimola in modo debole, producendo una quantità sufficiente di dopamina per alleviare i sintomi dell'astinenza e il craving, al contempo, blocca il legame della nicotina derivata dal fumo, riducendo o eliminando la sensazione di piacere e gratificazione che il fumatore ottiene dalla sigaretta.

A tutt'oggi il comportamento prescrittivo segue schematismi che non possono essere condivisi stante la cronicità della patologia: è indispensabile modificare la visione del trattamento e valutarne l'efficacia su parametri più consoni quali la riduzione del craving e la scomparsa/riduzione dei sintomi di astinenza. ■

Parole chiave: Citisina, Tabagismo, Ser.D., Centro antifumo, Terapia della dipendenza, Terapia del tabagismo.

Summary

■ Tobacco smoking is a leading cause of morbidity and mortality worldwide, and chronic use is recognized as a pathology in its own right: tobacco use disorder.

The most effective approach to quitting smoking combines behavioral support with pharmacological therapy. Medications aim to control withdrawal symptoms but, above all, reduce craving, which remains the hallmark of addiction.

Addiction develops over years, during which the brain's neurological mechanisms change, altering the response to stimuli and modifying memory pathways.

As with other addictions (opiates or alcohol), pharmacological treatment must allow for a sufficiently long period of time to restore balance to the altered circuits.

Cytisine represents a highly attractive therapeutic option with a well-established history in Eastern European countries. Cytisine acts as a partial agonist of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors. This means that: It binds to these receptors in the brain with a very high affinity, weakly stimulating them, producing sufficient amounts of dopamine to alleviate withdrawal symptoms and craving. At the same time, it blocks the binding of nicotine derived from smoking, reducing or eliminating the sensation of pleasure and gratification the smoker derives from smoking.

To date, prescribing behavior follows patterns that cannot be shared given the chronicity of the disease: it is essential to change the treatment approach and evaluate the effectiveness of treatment based on more appropriate parameters, such as the reduction of craving and the disappearance/reduction of withdrawal symptoms. ■

Keywords: Cytisine, Addictive behaviour centre, Smoking cessation centre, Addiction therapy, Smoking therapies.

Articolo ricevuto: 10/10/2025, **accettato:** 26/11/2025

* Direttore SC Dipendenze, ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo.

** Dirigente medico, Ser.D. Bergamo.

*** Dirigente medico, Ser.D. Carcere.

**** Responsabile SS, Ser.D. Carcere.

***** Infermiere, Ser.D. Bergamo.

° Terapista della riabilitazione psichiatrica, Ser.D. Bergamo.

Introduzione: il tabagismo come complesso disturbo neurobiologico e sistemico

Il tabagismo continua a rappresentare la principale causa di morbidità e mortalità prevenibile a livello globale, imponendo un onere significativo sia sulla salute individuale che sui sistemi sanitari pubblici (Prochaska, 2024). La comprensione moderna del fumo non lo definisce più come una semplice abitudine, ma come un “disturbo da uso di tabacco” (TUD) (APA, 2013), una patologia cronica e complessa che trova le sue radici in un’intricata rete di fattori biologici, psicologici e ambientali. La natura cronica e la notevole difficoltà di interruzione sono evidenziate dal fatto che, se non adeguatamente trattato, il successo dei tentativi effettuati si aggira intorno al 20%.

La nicotina è la principale molecola psicoattiva presente nel tabacco e il suo effetto si manifesta a livello centrale entro pochi secondi dall’inalazione (Amran, 2022). Una volta assorbita, raggiunge il cervello e si lega selettivamente ai recettori nicotinici dell’acetilcolina (nAChRs) (Amran, 2022).

L’interazione della nicotina con i nAChRs attiva il sistema dopaminergico mesolimbico, in particolare nelle aree cerebrali associate al piacere e alla ricompensa, come il nucleo accumbens e l’area tegmentale ventrale. Il conseguente rilascio di dopamina genera una sensazione di gratificazione, creando un potente rinforzo positivo che spinge all’uso continuativo e compulsivo, un fenomeno noto come “disturbo da auto-somministrazione” (Amran, 2022). La dipendenza è ulteriormente rafforzata dall’azione della nicotina di inibire gli enzimi monoamino ossidasi (MAO-A e MAO-B), che sono responsabili della degradazione della dopamina. L’inibizione di questi enzimi mantiene elevate le concentrazioni di dopamina nello spazio sinaptico, consolidando il ciclo della dipendenza (Raj Kumar Tiwari, 2020).

I meccanismi che sostengono il tabagismo vanno oltre il solo rinforzo positivo. La nicotina agisce anche come sostanza “no-tropica”, migliorando la performance cognitiva, la memoria e l’attenzione. Questa proprietà può fungere da rinforzo positivo secondario, in particolare in individui con deficit cognitivi preesistenti. Al contempo, il mantenimento della dipendenza è fortemente legato al rinforzo negativo, ovvero l’alleviamento dei fastidiosi sintomi dell’astinenza che si manifestano quando l’uso cessa. Questi sintomi includono irritabilità, ansia, umore depresso, difficoltà di concentrazione e un aumento dell’appetito. Il “craving”, l’intenso desiderio di fumare, è una risultante complessa di fattori emotivi, cognitivi e fisici che spingono l’individuo a riprendere l’uso per ritrovare sollievo.

La predisposizione alla dipendenza da nicotina è considerata una condizione ad alta ereditabilità (Cardonna, 2006). La ricerca post-2020 ha rafforzato la comprensione del ruolo che la genetica gioca nel determinare il rischio e la gravità del tabagismo.

Uno dei geni più studiati è il CYP2A6, che codifica per un enzima del citocromo P450 responsabile del metabolismo del 70-80% della nicotina (Loukola, 2014). I polimorfismi genetici di questo enzima influenzano la velocità con cui la nicotina viene metabolizzata. Gli individui con alleli che conferiscono un’elevata attività metabolica (come il CYP2A6*1) eliminano la nicotina più velocemente, costringendoli a fumare un maggior numero di sigarette per mantenere i livelli ematici desiderati e, di conseguenza, sviluppano una dipendenza più grave. Al contrario, quelli con alleli a bassa attività metabolica (come il CYP2A6*2) fumano meno per mantenere lo stesso livello di nicotina nel corpo, risultando in una dipendenza minore (Loukola, 2014).

Le analisi su larga scala (GWAS) hanno confermato che il più forte contributo genetico al tabagismo deriva da variazioni nel cluster genico *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* sul cromosoma

15q25.1. (Tobacco and Genetics Consortium, 2010). Questo cluster codifica per le subunità $\alpha 5$, $\alpha 3$ e $\beta 4$ dei nAChRs, che mediano gli effetti fisiologici della nicotina (Geeta Sharma, 2008). Le variazioni in questa regione sono fortemente correlate alla quantità di sigarette fumate al giorno. Nel complesso, la ricerca ha identificato oltre 3.500 variazioni del DNA associate ai comportamenti di fumo e di consumo di alcol.

La predisposizione genetica non agisce in modo isolato, ma si intreccia con i fattori ambientali e socio-economici (Pasman, 2021). Individui con una vulnerabilità genetica più alta possono reagire in modo più marcato a fattori ambientali che facilitano l’iniziazione al fumo, come l’esposizione al fumo passivo in famiglia, la pubblicità o un contesto socio-economico svantaggiato. Questo crea un circolo vizioso in cui il comportamento (fumo) rinforza le alterazioni biologiche (dipendenza neurobiologica e genetica), le quali a loro volta rendono l’individuo ancora più suscettibile agli stimoli esterni, cementando un ciclo cronico e resistente al cambiamento. La dipendenza, quindi, non è un fenomeno lineare, ma la risultante di una sinergia dinamica tra predisposizione genetica, vulnerabilità neurobiologica e contesto psicologico e sociale.

Tab. 1 - Panoramica dei geni e meccanismi associati al tabagismo

Gene/Cluster Genico	Ruolo Biologico Principale	Impatto Comportamentale	Fonti
CYP2A6	Metabolismo della nicotina (70-80%)	Maggiore o minore dipendenza in base all’attività metabolica dell’enzima	Anu Loukola et al., 2014
CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4	Codifica per le subunità dei recettori nAChR ($\alpha 5$, $\alpha 3$, $\beta 4$)	Correlazione con la quantità di sigarette fumate al giorno (CPD)	Tobacco and Genetics Consortium, 2010
Altre 3.500 varianti del DNA	Non specificato; ruolo vario	Predisposizione al consumo di tabacco e alcol	Joëlle A. Pasman et al., 2021

Revisione della letteratura sulla citisina

Gli interventi farmacologici svolgono un ruolo cruciale nel supportare i fumatori nei loro tentativi di raggiungere l’astensione. Tra le opzioni disponibili, la citisina è emersa come un trattamento efficace, con un buon profilo rischio-beneficio, oltre ad un costo relativamente contenuto.

I primi utilizzi della citisina risalgono a oltre mezzo secolo fa. Già nel 1960, il farmaco veniva commercializzato in Europa centrale e orientale come ausilio per la cessazione del fumo. Inizialmente, fu impiegata nell’Unione Sovietica come stimolante respiratorio, simile alla lobelina. Dagli anni ’60, il suo utilizzo per il trattamento del tabagismo si è diffuso in Bulgaria e in altri paesi dell’Europa orientale e centrale (Etter, 2016).

Attualmente, la citisina continua a essere un farmaco primario per la disassuefazione dal fumo in molti paesi. Studi recenti e protocolli di ricerca indicano un crescente interesse globale. Ad esempio, sono stati condotti studi clinici controllati e randomizzati in diverse parti del mondo, inclusa la Thailandia (Rungruanghiranya, 2024). Anche nel nostro Paese tale farmaco è stato ampiamente studiato ed utilizzato; studi italiani recenti ne hanno valutato l’efficacia e la sicurezza in contesti ospedalieri (Torazzi, 2024).

Dal punto di vista chimico la citisina è un alcaloide naturale appartenente alla classe chimica delle chinolizidine. La sua struttura

fu descritta per la prima volta nel 1912. Si trova in diverse piante, in particolare nel *Cytisus laburnum* (maggiociondolo), e può anche essere isolata dalle radici di *Sophora flavescens* Ait (Gotti, 2021).

Il principale meccanismo d'azione della citisina riguarda la sua interazione con i recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR) ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale. In particolare, la citisina agisce come agonista parziale di questi recettori, mostrando un'elevata affinità per il sottotipo $\alpha 4\beta 2^*$ dei nAChR, che sono cruciali nel mediare gli effetti gratificanti della nicotina e i sintomi dell'astinenza. Legandosi a questi recettori, la citisina aumenta moderatamente i livelli di dopamina nel sistema meso- limbico, contribuendo ad alleviare i sintomi da astinenza da nicotina (Ferger, 1998). Grazie alla sua attività di agonista parziale, la citisina produce un effetto sul recettore inferiore rispetto agli agonisti completi come la nicotina, prevenendo la piena attivazione che porta a un forte rinforzo, pur bloccando contemporaneamente la nicotina dall'esplicare i suoi effetti. Si ritiene che questa doppia azione sia centrale per il suo effetto terapeutico nel ridurre il desiderio e i sintomi da astinenza. Studi su tessuti cerebrali di roditori hanno dimostrato che la 3H-citisina si lega agli stessi siti della 3H-nicotina e della 3H-acetilcolina con affinità nanomolare (Boido, 2003).

Per quanto riguarda la farmacocinetica, alcuni studi sull'uomo hanno fornito indicazioni su come la citisina venga assorbita, distribuita, metabolizzata ed eliminata (Tutka, 2019). A seguito della somministrazione orale, la biodisponibilità sistemica della citisina risulta elevata. Uno studio ha rilevato che il 90-95% di una dose orale veniva rilevato nelle urine entro 24 ore, indicandone un ottimo assorbimento. La citisina viene assorbita rapidamente, con la concentrazione plasmatica massima spesso raggiunta in meno di un'ora dopo la somministrazione orale. Il volume di distribuzione è in media di circa 115 litri (circa 2 L/kg), suggerendo una moderata distribuzione nei tessuti (Jeong, 2014). La clearance è prevalentemente renale, con un metabolismo minimo o nullo. Si verifica una secrezione renale netta, poiché la clearance orale (16,7 L/ora o 278 mL/min) è notevolmente superiore al tasso di filtrazione glomerulare (100 mL/min). L'emivita plasmatica della citisina è in media di 4,8 ore. Livelli rilevabili di citisina (circa 1 ng/mL) sono stati misurati nel sangue fino a 24 ore dopo la dose, suggerendo un potenziale lento rilascio dai tessuti (Tutka, 2019). Studi che hanno confrontato la somministrazione di citisina con o senza cibo hanno dimostrato la bioequivalenza, il che significa che il suo assorbimento non è significativamente influenzato dall'assunzione di cibo (Tutka, 2019).

Gli studi pre-clinici, inclusi quelli su modelli animali, hanno indagato il legame della citisina ai recettori cerebrali e le sue proprietà farmacologiche psicoattive. L'assorbimento cerebrale nei modelli animali è descritto come moderato. È stato dimostrato che la citisina diminuisce lo stato simil-disforico associato all'astinenza spontanea da nicotina nei ratti (Igari, 2013).

Vi è un interesse crescente nella sintesi di nuovi derivati della citisina, con l'obiettivo di ottenere composti con specificità di bersaglio e farmacocinetica migliorate. Sono state esplorate modifiche strutturali, in particolare sull'atomo di azoto, per ottenere ligandi selettivi per specifici sottotipi di nAChR. Alcuni derivati, come la N-fenetilcitisina e la N-cinnamylcitisina, hanno mostrato attività promettente negli screening farmacologici (Boido, 2003). Numerosi studi clinici randomizzati (RCT) e meta-analisi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della citisina rispetto ad altri trattamenti per la cessazione del fumo, come il placebo, la terapia sostitutiva della nicotina (TSN) e la vareniclina (Ofori, 2023; Puljević, 2024; Rungruanghiranya, 2024).

- Citisina vs. placebo: i risultati sono consistentemente a favore della citisina. Una meta-analisi ha mostrato che la citisina è

significativamente più efficace del placebo nel favorire l'astinenza dal fumo, con rischio relativo (RR) di 2,25 (IC 95% 1,13-4,47) per l'astinenza continua a 6 mesi. Un'altra meta-analisi ha riportato un RR ancora maggiore, pari a 2,65 (IC 95% 1,50-4,67) (Rungruanghiranya, 2024).

- La citisina è stata anche confrontata con altre farmacoterapie consolidate per la cessazione del fumo, inclusa la terapia sostitutiva della nicotina (TSN) e la vareniclina.
- Citisina vs. TSN: uno studio di non inferiorità in Nuova Zelanda che ha confrontato la citisina con la TSN, ha rilevato che la citisina era superiore nell'aiutare i fumatori a smettere. I tassi di astinenza continua auto-risportati erano più alti nel gruppo trattato con citisina a 1 e 6 mesi dopo la data di cessazione (Walker, 2014). Allo stesso modo, uno studio trasversale che ha utilizzato dati dalla Russia ha riportato tassi di astinenza dal fumo auto-risportati più elevati per la citisina rispetto alla TSN a 30 e 90 giorni. Dopo aver corretto per potenziali fattori confondenti, la citisina è risultata più efficace della TSN per l'astinenza a 90 giorni (Leaviss, 2014).
- Citisina vs. vareniclina: Il confronto con la vareniclina, un altro agonista parziale dei nAChR, non ha mostrato una superiorità significativa della citisina (Puljević C., 2024). Sia la citisina che la vareniclina sono classificate come agonisti parziali dei nAChR, in particolare del sottotipo $\alpha 4\beta 2^*$, e sono farmaci efficaci per la cessazione del fumo. Tuttavia, ci sono diverse differenze chiave tra queste due opzioni farmacologiche (Tutka, 2019).

Per quanto riguarda l'efficacia, sono stati effettuati confronti tra citisina e vareniclina in studi clinici e revisioni. Una revisione sistematica e meta-analisi di tre studi che confrontavano citisina e vareniclina, coinvolgendo 2331 partecipanti, ha rilevato che l'evidenza per l'efficacia della citisina rispetto alla vareniclina era risultata di bassa evidenza. Questa bassa evidenza è principalmente attribuita all'imprecisione dei risultati e all'eterogeneità tra gli studi (Puljević, 2024). Mentre alcune revisioni precedenti suggerivano che la citisina potesse essere più clinicamente efficace, uno studio randomizzato controllato molto recente che ha confrontato citisina e vareniclina in popolazioni indigene Māori in Nuova Zelanda ha rilevato che la citisina era efficace quanto la vareniclina nel supportare la cessazione del fumo (Tutka, 2019).

In termini di eventi avversi sono emerse differenze nei loro profili. Lo studio randomizzato controllato in Nuova Zelanda ha specificamente notato che la citisina aveva significativamente meno effetti collaterali rispetto alla vareniclina. Tuttavia, l'interpretazione della significatività e della credibilità delle differenze negli eventi avversi può essere difficile a causa della notevole variazione nella segnalazione degli stessi eventi (Puljević, 2024; Walker, 2021).

Una differenza significativa risiede anche nel costo del trattamento. La citisina è più economica della vareniclina. Questo vantaggio economico rende la citisina un'opzione particolarmente interessante nei paesi a basso e medio reddito, dove il costo di altri farmaci come la vareniclina, la TSN o il bupropione può essere proibitivo per la maggior parte dei fumatori (Leaviss, 2014).

Bisogna però anche sottolineare come la vareniclina sia stata indagata in un numero maggiore di studi clinici utilizzando una più ampia gamma di approcci scientifici rispetto alla citisina. Ciò include studi approfonditi sulla sua farmacocinetica e sul profilo di sicurezza che hanno portato alla sua ampia approvazione regolamentare (Tutka, 2019; Puljević, 2024).

Nonostante la continua necessità di ulteriori ricerche, in particolare confronti diretti con altri trattamenti e studi in popolazioni specifiche, la citisina rappresenta un'alternativa valida e spesso più economica per gli individui che cercano un aiuto farmacolo-

gico per smettere di fumare. La decisione tra citisina, vareniclina e altre opzioni spesso implica la considerazione di fattori come l'efficacia, i profili degli effetti collaterali, il costo, l'accessibilità e le preferenze del paziente (Tutka, 2019; Puljević, 2024).

Il protocollo di trattamento standard con la citisina prevede una terapia a scalare, generalmente della durata di 25 giorni (Puljević, 2024; Rungruanghiranya, Walker, 2014). Secondo il protocollo standard, la dose raccomandata iniziale è di 1 cp (1.5 mg) di citisina ogni 2 ore, assumendo un totale di 6 cp /die nei primi 3 giorni di trattamento. Al paziente viene richiesto di ridurre progressivamente il numero delle sigarette fumate. Se viene raggiunto un buon effetto sul craving e sulla riduzione dei sintomi astinenziali, il paziente prosegue la terapia assumendo a seguire 5 cp/die (giorni 4-12). Lo stop al fumo idealmente dovrebbe avvenire entro il quinto giorno. La terapia prosegue poi con 4 cp/die (1 cp ogni 3 ore) nei giorni 13-16, poi 3 cp/die (1 cp ogni 5 ore) nei giorni 17-20, terminando con 2 cp/die (1 cp ogni 6-8 ore) nei giorni 21-25 (ENSP Guidelines, 2016).

In pazienti affetti da insufficienza renale di stadio IV o V, la dose di citisina consiste in 3 cp/die per 12 giorni (dal giorno 1 al 12), 2 cp/die per 8 giorni (dal giorno 13 al 20) e infine 1 cp/die per gli ultimi 5 giorni (dal giorno 21 al 25). Le terapie concomitanti possono in genere essere mantenute (Torazzi, 2024).

Uno studio italiano ha riportato uno schema terapeutico più lungo (esteso fino a 40 giorni di terapia), che inizia con un dosaggio di farmaco incrementale. La dose massima di 6 cp/die viene raggiunta gradualmente nei primi 7 giorni di terapia. La data target di sospensione viene settata tra l'ottavo e il quattordicesimo giorno. A seguire la dose assunta quotidiana viene scalata lentamente fino al quarantesimo giorno (SITAB, 2018).

Il profilo di sicurezza della citisina è generalmente considerato accettabile, con la maggior parte degli eventi avversi riportati di gravità lieve o moderata, come evidenziato da studi clinici e dall'uso a lungo termine in alcune regioni (Puljević, 2024).

Le reazioni avverse comuni, frequentemente riportate negli studi, includono disturbi gastrointestinali, come nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale superiore e secchezza delle fauci. Vengono comunemente osservati anche effetti neurologici come mal di testa e insonnia. Altri eventi meno frequenti e non gravi riportati in uno studio includevano mal di gola, stipsi, rinorrea e intorpidimento della lingua (Mitchell, 1951).

L'incidenza di eventi avversi con la citisina rispetto al placebo è stata valutata da alcuni studi. Una meta-analisi ha rilevato che il rischio relativo di reazioni avverse (inclusi nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale superiore e secchezza delle fauci) rispetto al placebo era di 1,10 (IC 95% = 0,95-1,28). Un'altra revisione sistematica ha notato un aumento degli eventi avversi con la citisina rispetto al placebo e alla TSN, ma un numero inferiore di eventi avversi rispetto alla vareniclina. Tuttavia, ci può essere una notevole variazione nella segnalazione e nell'occorrenza degli eventi avversi tra i vari studi (Tutka, 2019; Puljević, 2024).

Nell'uomo è stata considerata sicura una singola dose di 4.5 mg, che determina concentrazioni medie di citisina plasmatica di 50.8 ± 4.7 ng/mL: tre volte superiori a quelle raggiunte da una singola dose in un comune regime farmacologico (Jeong, 2019).

L'overdose da citisina è simile all'intossicazione da nicotina e determina nausea, vomito, convulsioni, tachicardia, midriasi, cefalea, debolezza fino all'insufficienza respiratoria (Giulietti, 2020). È stato indagato anche il rischio di eventi avversi gravi (SAE) e di tossicità tramite studi clinici. In uno studio, eventi avversi gravi (inclusi cinque decessi e due ricoveri) si sono verificati in partecipanti che ricevevano sia citisina che placebo. Tuttavia, nessuno di questi SAE è stato valutato come correlato al farmaco in studio (West, 2011). Questo risultato è rassicurante, specialmente consi-

derando l'uso della citisina per oltre 50 anni nei paesi dell'Europa orientale, anche come farmaco da banco (Walker, 2016).

Gli studi hanno anche indagato il potenziale di tossicità, inclusa l'embriotossicità. Uno studio sperimentale che ha utilizzato larve di zebrafish ha valutato la teratogenicità della nicotina e della citisina, da sole o in combinazione. La nicotina ha aumentato la mortalità e ritardato la schiusa in modo dose-dipendente in questo modello. La citisina non ha influenzato la mortalità in un ampio intervallo di concentrazioni, e il ritardo nella schiusa è stato notato solo a concentrazioni molto elevate (> 2 mM). È interessante notare che la somministrazione congiunta di citisina e nicotina ha parzialmente ridotto gli effetti teratogeni avversi indotti dalla sola nicotina nel modello di zebrafish. Questo effetto protettivo osservato nello zebrafish potrebbe orientare la ricerca futura relativa alla dipendenza da nicotina o all'esposizione prenatale alla nicotina negli esseri umani (Świątkowski, 2023). È importante sottolineare come alle fumatrici in gravidanza viene generalmente raccomandato di smettere senza l'ausilio di farmaci; il counseling comportamentale rappresenta l'approccio di prima linea in questi casi, in assenza di sufficiente evidenza di efficacia e delle teoriche preoccupazioni sulla sicurezza del farmaco durante la gravidanza.

In conclusione, la citisina si conferma come un'opzione terapeutica efficace ed economicamente vantaggiosa per la cessazione del fumo, supportata da una solida evidenza scientifica che ne attesta la superiorità rispetto al placebo e alla terapia sostitutiva della nicotina, con un profilo di sicurezza favorevole rispetto alla vareniclina (Puljević, 2024; Rungruanghiranya).

Caratteristiche della popolazione in studio

Lo studio è stato condotto presso gli ambulatori del Servizio per le Dipendenze di Bergamo (Ser.D.). Si tratta di uno studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico. Abbiamo analizzato i dati relativi ai pazienti che hanno prenotato una "prima visita" presso il Servizio per "tabagismo" nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2022 e il 31 dicembre 2024. L'analisi dei dati è stata realizzata sui dati disponibili al marzo 2025.

Nel periodo in esame, le prime visite prenotate sono risultate essere un totale di 449. Il campione definitivo, oggetto della nostra analisi, ha riguardato però solo i "nuovi pazienti" che si sono effettivamente sottoposti alla prima visita; abbiamo escluso quindi i pazienti che non si sono presentati alla prima visita e le riammissioni nel percorso di cura (pazienti che avevano cioè già avuto una presa in carico negli anni precedenti) per evitare potenziali fattori confondenti. Il numero di pazienti risultati arruolabili è composto da 338 pazienti totali.

Dal punto di vista demografico la popolazione in esame presenta un'età media di 56,95 ($\pm 12,37$ deviazione standard) anni, con un'età minima di 18 anni e massima di 84 anni.

La distribuzione per sesso è risultata equilibrata, evidenziando solo una minima prevalenza del sesso femminile, con 170 pazienti di sesso femminile e 166 maschili; 2 di sesso non determinato (pazienti che hanno richiesto l'anonimato). È presente una percentuale del 50,59% di donne e del 49,40% di uomini.

Al momento dell'analisi dei dati, 86 pazienti erano ancora in follow-up mentre 252 erano stati dimessi. Il tasso di abbandono del percorso di cura è stato del 53,84% (182 pazienti). Il tasso di completamento della terapia, inteso come il raggiungimento della durata prescritta del trattamento e del follow-up, è stato del 44,97% (152 pazienti). Un paziente è deceduto, per cause indipendenti.

Dei 152 pazienti che hanno concluso il percorso terapeutico, la durata del follow-up medio è stata di 211,98 giorni. Il periodo del

follow-up è stato analizzato suddividendolo in quattro intervalli temporali, di cui indichiamo il numero di pazienti corrispondenti che lo hanno concluso: ≤ 30 giorni: 0 pazienti, ≥ 31 e ≤ 90 giorni: 18 pazienti, ≥ 91 e ≤ 180 giorni: 42 pazienti, ≥ 181 giorni: 70 pazienti.

Dei 182 pazienti che non hanno concluso il percorso, la durata del follow-up medio è stata di 180,54 giorni. Il periodo del follow-up, suddiviso in quattro intervalli temporali come sopra, ha dato i seguenti risultati: ≤ 30 giorni: 39 pazienti, ≥ 31 e ≤ 90 giorni: 36 pazienti, ≥ 91 e ≤ 180 giorni: 45 pazienti, ≥ 181 giorni: 59 pazienti.

Il grado di dipendenza al fumo di tabacco della popolazione in oggetto è stato valutato somministrando il test di Fageström (risultato valutabile in 335 pazienti), che ha evidenziato un grado di dipendenza rispettivamente: bassa in 15 pazienti, media in 151 pazienti, alta in 103 pazienti e altissima in 66 pazienti.

Il grado di motivazione al raggiungimento di una condizione di astensione completa dal fumo di tabacco è stato valutato tramite test di Mondor (valutabile in 330 pazienti sul totale), che ha evidenziato un grado di motivazione scarsa in 3 pazienti, discreta in 115 pazienti, buona in 190 pazienti e ottima in 22 pazienti.

Il craving per il fumo di tabacco è stato valutato tramite la scala Scala Analogico-Visiva (VAS), misurando sia l'intensità del craving percepito che la frequenza con cui esso si manifesta nel corso della giornata. I valori ottenuti, relativi all'intensità e alla frequenza (espressi come valore percentuale), sono stati moltiplicati ottenendo un valore compreso teoricamente tra 0 e 100. Quando possibile, tale misurazione è stata effettuata sia all'inizio del trattamento che al termine dello stesso. Il valore della VAS all'inizio del trattamento (VAS t0) era valutabile in 127 pazienti, con valore minimo di 3, massimo di 100, media di 45,80 ($\pm 26,21$ deviazione standard). Il valore della VAS alla fine del trattamento (VAS t1) era valutabile in 61 pazienti, con valore minimo di 0, massimo di 80, media di 12,23 ($\pm 15,17$ deviazione standard).

Tra i 338 nuovi pazienti la distribuzione dei pazienti in base al tipo di trattamento farmacologico somministrato è stata la seguente:

- terapia con citisina: 278 pazienti (82,24% del totale);
- terapia con derivati della nicotina: 10 pazienti (2,95%);
- terapia con bupropione: 12 pazienti (3,55%);
- nessuna terapia (rifiuto del trattamento farmacologico): 38 pazienti (11,24%).

Per quanto riguarda i pazienti a cui è stata prescritta terapia con citisina, e che hanno proseguito il follow-up, 161 erano ancora in terapia con citisina dopo 1 mese di follow-up, 31 dopo 3 mesi di follow-up, 4 a 6 mesi di follow-up, nessuno a 12 mesi.

Riguardo i pazienti a cui è stata prescritta terapia con bupropione, e che hanno proseguito il follow-up, 8 erano ancora in terapia dopo 1 mese di follow-up, 4 dopo 3 mesi di follow-up, 3 a 6 mesi di follow-up, 1 a 12 mesi di follow-up.

Ai pazienti a cui è stata prescritta terapia con derivati della nicotina, e che hanno proseguito il follow-up, 4 erano ancora in terapia dopo 1 mese di follow-up, 3 dopo 3 mesi di follow-up, 0 a 6 e 12 mesi di follow-up.

Al termine del follow-up, lo stato di remissione clinica, definito come disturbo da uso di tabacco in remissione completa, è stato osservato in 108 pazienti, pari al 31,95% della coorte.

Materiali e metodi

Le visite sono state tutte eseguite in regime ambulatoriale presso il Servizio delle Dipendenze di Bergamo (Ser.D.) dal personale medico del Servizio.

Il grado di dipendenza al fumo di tabacco della popolazione in oggetto è stato valutato somministrando il test di Fageström, strutturato in 6 quesiti che restituiscono uno score così composto: 0-2: dipendenza bassa, 3-5 dipendenza media, 6-7: dipendenza alta, 8-10 dipendenza molto alta.

Il grado di motivazione al raggiungimento di una condizione di astensione completa dal fumo di tabacco è stato valutato tramite test di Mondor, strutturato in 15 quesiti che restituiscono uno score così composto: > 16 motivazione ottima, 13-16 motivazione buona, 6-12 motivazione discreta, < 6 motivazione scarsa.

Il craving per il fumo di tabacco è stato valutato tramite la scala Scala Analogico-Visiva (VAS) chiedendo ai pazienti di indicare su una linea retta di 100 mm sia l'intensità del craving percepito che la frequenza con cui esso si manifesta nel corso della giornata. I valori ottenuti, relativi all'intensità e alla frequenza (espressi come valore percentuale), sono stati moltiplicati ottenendo un valore compreso teoricamente tra 0 e 100. Quando possibile, tale misurazione è stata effettuata sia all'inizio del trattamento (VAS t0) che al termine dello stesso (VAS t1).

Tutti i dati sono stati raccolti ed elaborati utilizzando il software statistico (Microsoft Excell 2016 e SPSS v31). Le variabili quantitative sono state descritte mediante la media (\pm deviazione standard, DS), mentre le variabili qualitative sono state presentate come frequenze assolute e percentuali.

Per il confronto tra più di due gruppi, è stata condotta l'analisi della varianza (ANOVA) per le variabili con distribuzione normale. In caso di "non normalità", è stato impiegato il test di Kruskal-Wallis.

Per l'analisi delle variabili categoriche, è stato utilizzato il test del chi quadrato (χ^2). Quando una o più celle della tabella di contingenza presentavano un valore atteso inferiore a 5, è stato applicato il test esatto di Fisher.

La significatività statistica è stata definita a un valore di $p < 0,05$. I risultati sono stati interpretati a un livello di confidenza del 95%, salvo diversa indicazione.

Risultati

Riepilogo dell'analisi statistica sulla terapia di disassuefazione al fumo

Sui dati a nostra disposizione è stata svolta un'analisi statistica con la finalità di valutare la correlazione tra diversi fattori (livello di dipendenza, motivazione, durata della terapia, genere, ecc.) e l'esito di percorsi di disassuefazione al fumo, con particolare attenzione all'uso del farmaco citisina. Le conclusioni tratte sono basate sull'elaborazione dei dati e, sebbene alcune tendenze siano evidenti, la maggior parte delle correlazioni non ha raggiunto la significatività statistica ($p < 0,05$).

Gravità della dipendenza (test di Fagestroem) ed esito del trattamento

L'analisi del punteggio di dipendenza di Fageström è stata condotta su due gruppi di pazienti: quelli trattati con citisina e quelli trattati con altre terapie (bupropione/NRT).

- Terapia con citisina: la percentuale di astinenza è risultata più alta per i gruppi con dipendenza "media" (43,7%) e "alta" (42,7%). La percentuale di astinenti diminuisce per la dipendenza "bassa" (37,5%) e, in particolare, per la dipendenza "altissima" (34,0%). Ciò suggerisce che un livello di dipenden-

za estremamente elevato potrebbe correlare con una minore probabilità di successo. La percentuale di abbandono è relativamente stabile, mentre i “non astinenti” sono più numerosi agli estremi dello spettro di dipendenza (“bassa” e “altissima”). Il test del chi-quadro non ha rilevato una correlazione statisticamente significativa.

- Altre terapie: per questo gruppo, emerge un andamento più netto: all’aumentare dello score di Fageström, la percentuale di astinenza sembra diminuire (dopo il gruppo “bassa”) e la percentuale di abbandono aumenta significativamente, raggiungendo il 75,0% nel gruppo con dipendenza “altissima”. La bassa numerosità del campione, tuttavia, rende i dati meno robusti. Il test esatto di Fisher non ha mostrato significatività statistica.

Livello della motivazione ed esito del trattamento

L’analisi del punteggio di motivazione di Mondor è stata eseguita anch’essa su due gruppi di pazienti.

- Terapia con citisina: i pazienti con motivazione “altissima” mostrano una percentuale di astinenza notevolmente elevata (87,5%) e una probabilità di abbandono molto bassa (12,5%). Questo suggerisce che una motivazione molto alta sia un forte predittore di successo. Si osserva una relazione non lineare, con una diminuzione della percentuale di astinenza per il gruppo “alta” rispetto ai gruppi “bassa/media” e “altissima”. Il test del chi-quadro non ha mostrato una correlazione statisticamente significativa.
- Altre terapie: anche in questo caso, il gruppo con motivazione “altissima” presenta una probabilità di successo molto più elevata (66,7%) e una probabilità di abbandono molto più bassa (33,3%) rispetto ai gruppi con motivazione “media” e “alta”. Ciò rafforza l’idea che una forte motivazione sia un potente predittore di successo, indipendentemente dal tipo di terapia. Anche per questo gruppo, la bassa numerosità del campione è una limitazione significativa.

L’analisi ha valutato anche altri fattori che potrebbero influenzare l’esito della terapia con citisina.

- **Durata della terapia:** non è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa tra la durata della terapia (1 o 3 mesi) e l’esito. Le percentuali di astinenza, non astinenza e abbandono sono risultate molto simili tra i due gruppi.
- **Genere:** non è stata trovata una correlazione statisticamente significativa tra il sesso del paziente e l’esito della terapia. Sebbene si sia osservata una leggera tendenza delle femmine ad essere più astinenti (43,36%) rispetto ai maschi (34,81%), questa differenza non è risultata significativa al test del chi-quadro.
- **Craving (VAS Score):** non esiste una correlazione statisticamente significativa tra il livello di craving all’inizio della terapia (VAS t0) e l’esito. Tuttavia, tramite test di Kruskal-Wallis, è stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa ($p < 0,00001$) tra il livello di craving alla fine della terapia (VAS t1) e l’esito. I pazienti che raggiungono l’astinenza mostrano cioè una riduzione del craving significativamente maggiore rispetto a coloro che non smettono o che abbandonano. Ciò indica che il monitoraggio del VAS a fine terapia è un buon indicatore dell’efficacia del trattamento nel controllare il craving.
- L’importanza del controllo del craving è stata valutata anche tramite analisi della correlazione fra la variazione del valore del craving calcolato e l’esito della terapia. In primo luogo è stata analizzata la variazione del craving calcolato: la ridu-

zione media nel corso di trattamento con citisina è risultata essere del 58,96%.

In seguito abbiamo analizzato la differenza tra la variazione del craving tra il gruppo di pazienti che hanno raggiunto l’astinenza al termine dello studio e i pazienti che hanno abbandonato il percorso o non hanno raggiunto l’astinenza. Tale correlazione, valutata tramite Test Anova, è risultata statisticamente significativa ($p < 0,01$).

Conclusioni

Il trattamento del disturbo da uso di tabacco, come in tutte le forme di dipendenza, si basa sull’associazione di una terapia farmacologica efficace ma anche da un paziente intervento motivazionale, supportivo e cognitivo e comportamentale (WHO, 2014). Il farmaco è indispensabile per raggiungere l’obiettivo di controllare/ridurre in misura significativa il craving che, ricordiamo, è il sintomo patognomonico dei comportamenti di addiction. Avere un farmaco efficace nel controllo dei sintomi di astinenza e nella riduzione dei valori di craving permette al paziente di lavorare su altri aspetti aiutato dallo specialista.

Il nostro studio, retrospettivo, risente della difficoltà di avere una valutazione completa dei parametri che non sempre vengono registrati correttamente nella cartella clinica.

Alcune suggestioni interessanti possano essere così rappresentate:

- I pazienti evidenziano una buona affezione al servizio: dei 152 pazienti che hanno concluso il percorso terapeutico, la durata del follow-up medio è stata di 211,98 giorni, per i 182 pazienti che non hanno concluso il percorso, la durata del follow-up medio è stata di 180,54 giorni.
- Il tasso di abbandono del trattamento/follow-up è del 53%. Su questo dobbiamo considerare alcuni aspetti che purtroppo impattano negativamente sul trattamento stesso. Quando si parla di dipendenze i pazienti, che riflettono il sentire comune della popolazione generale, ritiene che “tutto dipenda dalla propria forza di volontà”; la pazienza di porsi obiettivi limitati e raggiungibili e di proseguire nel percorso di cura è la sfida più importante che dobbiamo affrontare.
- La citisina è un farmaco molto efficace nel controllo del craving: la riduzione del valore di VAS calcolato (intensità per frequenza) è del 58,96%. In tutti i gruppi troviamo una riduzione importante dei valori che a T0 raggiungono valori di 30-40/100 e a T1 scendono a 8-17/100. Ciò nonostante i pazienti tendono a voler sospendere il trattamento dopo poche settimane dalla sospensione del farmaco.
- La riduzione del craving ottenuto con la citisina correla significativamente con l’esito della terapia: il gruppo dei pazienti astinenti raggiunge valori di craving calcolato di 8,78, molto inferiori a quelli del gruppo dei non astinenti (17,58) e di coloro che abbandonano (16,55).
- Non sembra esserci una correlazione significativa fra gravità della dipendenza calcolata con il test di Fagestroem ed esito della terapia.
- Una correlazione positiva sembra esserci per il Test di Mondor: coloro che hanno una motivazione altissima ha una probabilità di successo maggiore.

Riferimenti bibliografici

American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc. Doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.

- Amram D.L., Zagà V., Vegliach A. (2022). Una review narrativa sulle complesse proprietà di rinforzo della nicotina. *Tabaccologia*, XX(4): 8-26.
- Benowitz N.L. (2009). Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 49: 57-71. Doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742.
- Boido C.C., Tasso B., Boido V., Sparatore F. (2003). Cytisine derivatives as ligands for neuronal nicotine receptors and with various pharmacological activities. *Farmaco*, Mar, 58(3): 265-77. doi: 10.1016/S0014-827X(03)00017-X. PMID: 12620422.
- Bondi L., Lucantoni A. *Aumentare l'efficacia dei trattamenti del tabagismo con la costituzione di una rete integrata di interventi*. Edizioni Cultura Salute | Editore Perugia, accesso eseguito il giorno agosto 20, 2025.
- Cardonna F. et al. (2006). *Polimorfismi del gene CYP2A6 e dipendenza dal fumo in un gruppo di soggetti della Sicilia Occidentale*. -- <https://iris.unipa.it/handle/10447/6456>.
- Castaldelli-Maia J.M., Martins S.S., Walker N. (2018). The effectiveness of Cytisine versus Nicotine Replacement Treatment for smoking cessation in the Russian Federation. *Int J Drug Policy*, Aug, 58: 121-125. Doi: 10.1016/j.drugpo.2018.05.012. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29929154.
- Etter J.F. (2006). Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis. *Arch Intern Med*, Aug 14-28, 166(15): 1553-9. Doi: 10.1001/archinte.166.15.1553. PMID: 16908787.
- European Network for Smoking and Tobacco Prevention. ENSP (2016). *Guidelines for treating tobacco dependence the comprehensive guide to the implementation of treatments and strategies to treat tobacco dependence*. <https://elearning-ensp.eu/assets/English%2520version.pdf>.
- Ferger B., Spratt C., Teismann P., Seitz G., Kuschinsky K. (1998). Effects of cytosine on hydroxyl radicals in vitro and MPTP-induced dopamine depletion in vivo. *Eur J Pharmacol*, Nov 6, 360(2-3): 155-63. Doi: 10.1016/S0014-2999(98)00696-7. PMID: 9851582.
- Giulietti F., Filippini A., Rosettani G., Giordano P., Iacocci C., Spanella F., Sarzani R. (2020). Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, Oct, 27(5): 349-362. Doi: 10.1007/s40292-020-00396-9. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578165; PMCID: PMC7309212.
- Gotti C., Clementi F. (2021). Cytisine and cytosine derivatives. More than smoking cessation aids. *Pharmacol Res*, Aug, 170, 105700. Doi: 10.1016/j.phrs.2021.105700. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34087351.
- Igari M., Alexander J.C., Ji Y., Qi X., Papke R.L., Buijnzeel A.W. (2014). Varenicline and cytosine diminish the dysphoric-like state associated with spontaneous nicotine withdrawal in rats. *Neuropsychopharmacology*, Jan, 39(2): 455-65. Doi: 10.1038/npp.2013.216. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23966067; PMCID: PMC3870769.
- Jeong S.H., Newcombe D., Sheridan J., Tingle M. (2015). Pharmacokinetics of cytosine, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers following a single dose. *Drug Test Anal*, Jun, 7(6): 475-82. Doi: 10.1002/dta.1707. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25231024.
- Jeong S.H., Sheridan J., Bullen C., Newcombe D., Walker N., Tingle M. (2019). Ascending single dose pharmacokinetics of cytosine in healthy adult smokers. *Xenobiotica*, Nov, 49(11): 1332-1337. Doi: 10.1080/00498254.2018.1557760. Epub 2019 Jun 19. PMID: 30526213.
- Leaviss J., Sullivan W., Ren S., Everson-Hock E., Stevenson M., Stevens J.W., Strong M., Cantrell A. (2014). What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytosine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, May, 18(33): 1-120. Doi: 10.3310/hta18330. PMID: 24831822; PMCID: PMC4780997.
- Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina*. guidelines_2020_italian_forprint.pdf.
- Loukola A. et al. (2014). Genetics and smoking. *Curr Addict Reports*, March 1, 1(1): 75-82. Doi: 10.1007/s40429-013-0006-3.
- Mitchell R.G. (1951). Laburnum poisoning in children; report on ten cases. *Lancet*, Jul 14, 2(6672): 57-8. Doi: 10.1016/S0140-6736(51)91315-3. PMID: 14842114.
- Ofori S., Lu C., Olasupo O.O., Dennis B.B., Fairbairn N., Devereaux P.J., Mbuagbaw L. (2023). Cytisine for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*, Oct 1, 251, 110936. Doi: 10.1016/j.drugalcdep.2023.110936. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37678096.
- Pasman J.A. et al. Genetic Risk for Smoking: Disentangling Interplay Between Genes and Socioeconomic Status. *Behavior Genetics*. Doi: 10.1007/s10519-021-10094-4.
- Prochaska J.J. (2024). *Manuali MSD Edizione Professionisti*, luglio -- <https://www.msmanuals.com/it/professionale/argomenti-speciali/uso-di-tabacco/fumo-e-altri-usi-del-tabacco>.
- Puljević C., Stjepanović D., Meciar I., Kang H., Chan G., Morphet H., Bendotti H., Kunwar G., Gartner C. (2024). Systematic review and meta-analyses of cytosine to support tobacco cessation. *Addiction*, Oct, 119(10): 1713-1725. Doi: 10.1111/add.16592. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38965792.
- Rungruanghiranya S., Tulatamakit S., Chittawatanarat K., Preedapornpakorn K., Wongphan T., Sutanthavibul N., Preechawong S., Petborom P. (2024). Efficacy and safety of cytosine versus nortriptyline for smoking cessation: A multicentre, randomized, double-blinded and placebo-controlled trial. *Respirology*, Oct, 29(10): 880-887. Doi: 10.1111/resp.14787. Epub 2024 Jul 14. PMID: 39004954.
- Sharma G., Vijayaraghavan S. (2008). Nicotinic Receptors: Role in Addiction and Other Disorders of the Brain. *Subst Abuse*, Nov 11, 1: 81-95.
- Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) (2018). *Linee guida per il trattamento della dipendenza da tabacco*. https://www.tabaccologia.it/filedirectory/PDF/guidelines_2018_online.pdf.
- Świątkowski W., Budzyńska B., Maciąg M., Świątkowska A., Tyłzanowski P., Rahnama-Hezavah M., Stachurski P., Chałas R. (2023). Nicotine and Cytisine Embryotoxicity in the Experimental Zebrafish Model. *Int J Mol Sci*, Jul 28, 24(15), 12094. Doi: 10.3390/ijms241512094. PMID: 37569468; PMCID: PMC10419251.
- Tiwari R.K., Sharma V., Pandey R.K., Shukla S.S. (2020). Nicotine Addiction: Neurobiology and Mechanism. *Journal of Pharmacopuncture*, 23(1): 1-7. Doi: 10.3831/KPI.2020.23.001.
- Tobacco and Genetics Consortium (2010). Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behaviour. *Nat Genet*, May, 42(5): 441-7. Doi: 10.1038/ng.571. Epub 2010 Apr 25.
- Torazzi A., Tedesco E., Ceccato S., Santin L., Campagnari S., Losso L., Toldo S., Casari R., Arzenton E., Marini P., Chiamulera C., Lugoboni F. (2024). Safety and efficacy of CyTisine for smoking cessation in a hOSPital context (CITOSP): study protocol for a prospective observational study. *Front Public Health*, Sep 30, 12, 1350176. Doi: 10.3389/fpubh.2024.1350176. PMID: 39403432; PMCID: PMC11471529.
- Tutka P., Vinnikov D., Courtney R.J., Benowitz N.L. (2019). Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction*, Nov, 114(11): 1951-1969. doi: 10.1111/add.14721. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31240783.
- Walker N., Howe C., Glover M., McRobbie H., Barnes J., Nosa V., Parag V., Bassett B., Bullen C. (2014). Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med*, Dec 18, 371(25): 2353-62. Doi: 10.1056/NEJMoa1407764. PMID: 25517706.
- Walker N., Bullen C., Barnes J., McRobbie H., Tutka P., Raw M., Etter J.F., Siddiqi K., Courtney R.J., Castaldelli-Maia J.M., Selby P., Sheridan J., Rigotti N.A. (2016). Getting cytosine licensed for use world-wide: a call to action. *Addiction*, Nov, 111(11): 1895-1898. Doi: 10.1111/add.13464. Epub 2016 Jul 17. PMID: 27426482.
- Walker N., Smith B., Barnes J., Verbiest M., Parag V., Pokhrel S., Wharakura M.K., Lees T., Cubillos Gutierrez H., Jones B., Bullen C. (2021). Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction*, Oct, 116(10): 2847-2858. Doi: 10.1111/add.15489. Epub 2021 May 4. PMID: 33761149; PMCID: PMC8519028.
- West R., Zatonski W., Cedzynska M., Lewandowska D., Pazik J., Aveyard P., Stapleton J. (2011). Placebo-controlled trial of cytosine for smoking cessation. *N Engl J Med*, Sep 29, 365(13): 1193-200. Doi: 10.1056/NEJMoa1102035. PMID: 21991893.
- WHO - toolkit for delivering 5A's and 5R's brief tobacco intervention in primary care - 2014 - Toolkit for delivering the 5A's and 5R's brief tobacco interventions in primary care.