

EFFECT OF *VERNONIA CINEREA* LOZENGES AS A SMOKING CESSATION AID IN PATIENTS
WITH NON-COMMUNICABLE DISEASES



A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutical Care

Department of Pharmacy Practice

FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

Chulalongkorn University

Academic Year 2022

Copyright of Chulalongkorn University

ผลของลูกอมหญ้าดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต

สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2565

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title EFFECT OF *VERNONIA CINEREA* LOZENGES AS A SMOKING CESSATION AID IN PATIENTS WITH NON-COMMUNICABLE DISEASES

By Mr. Krittin Bunditanukul

Field of Study Pharmaceutical Care

Thesis Advisor Professor PHANTIPA SAKTHONG, Ph.D.

Thesis Co Advisor Associate Professor CHANCHAI SITTIPUNT, M.D.

Accepted by the FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirement for the Doctor of Philosophy

..... Dean of the FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
(Professor PORNANONG ARAMWIT, Ph.D.)

DISSERTATION COMMITTEE

..... Chairman
(Associate Professor Arintaya Phrommintikul, M.D.)

..... Thesis Advisor
(Professor PHANTIPA SAKTHONG, Ph.D.)

..... Thesis Co-Advisor
(Associate Professor CHANCHAI SITTIPUNT, M.D.)

..... Examiner
(Associate Professor SIRIPAN PHATTANARUDEE, Ph.D.)

..... Examiner
(Assistant Professor Suthira Taychakhoonavudh, Ph.D.)

..... Examiner
(Assistant Professor TATTA SRIBOONRUANG, Ph.D.)

กฤติน บัณฑิตานุกูล : ผลของลูกอมหญ้าดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อก. (

EFFECT OF *VERNONIA CINEREA* LOZENGES AS A SMOKING CESSATION AID I N PATIENTS WITH NON-COMMUNICABLE DISEASES) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ศ. ญ.

ดร.พรรณทิพา ศักดิ์ทอง, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. นพ.ฉันทชาย สิทธิพันธุ์

ที่มาและความสำคัญ: การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ลูกอมหญ้าดอกขาวชนิดเม็ดแข็ง เพื่อช่วยในการเลิกสูบบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อก เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

วิธีวิจัย: เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มแบบปกปิดสองทางและมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยนอกที่เป็นผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อก ที่สูบบุหรี่อย่างน้อย 10 มวนต่อวัน ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เลิดสิน มหาราชนครเชียงใหม่ สถาบันโรคทรวงอก และเปาโลเมมโมเรียลพลโยธิน รวมทั้งสถานปฏิบัติการเภสัชกรรมชุมชน โอสตราลา และร้านเรือนยา โดยเปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มทดลองซึ่งได้รับลูกอมหญ้าดอกขาวจำนวน 45 ราย และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกจำนวน 48 ราย เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ อัตราการเลิกบุหรี่อย่างต่อเนื่อง (CARs) ณ สัปดาห์ที่ 4 และ 12

ผลการวิจัย: อัตรา CARs ณ สัปดาห์ที่ 4 ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (18% vs 3%; $p = 0.083$; Odds ratio [OR] 6.86, 95% confidence interval [CI] (0.78-60.47)) เช่นเดียวกับ CARs ในสัปดาห์ที่ 12 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม (14% vs 4%; $p = 0.244$; OR 3.84, 95% CI 0.40-36.86)) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในกลุ่มศึกษา ได้แก่ ชาลิ้น ปากแห้ง และเบื่ออาหาร

สรุปผล: ลูกอมหญ้าดอกขาวไม่มีผลช่วยเพิ่มอัตราการเลิกสูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญ

สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม	ลายมือชื่อนิสิต
ปีการศึกษา	2565	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5876557033 : MAJOR PHARMACEUTICAL CARE

KEYWORD: Vernonia cinerea, Smoking cessation, Non-communicable diseases,
Quality of life

K r i t t i n B u n d i t a n u k u l :
EFFECT OF *VERNONIA CINEREA* LOZENGES AS A SMOKING CESSATION AID IN
PATIENTS WITH NON-COMMUNICABLE DISEASES. Advisor: Prof. PHANTIPA
SAKTHONG, Ph.D. Co-advisor: Assoc. Prof. CHANCHAI SITTIPUNT, M.D.

Background: This study aims to investigate the effect of *Vernonia Cinerea* (VC) lozenges on smoking cessation when compared with a placebo.

Methods: This study is designed as a randomized, paralleled, double-blinded, controlled trial. Ninety-three patients who are the age 18 years or over at five hospitals and two community pharmacies were randomized to receive VC lozenges (n=45) or placebo (n=48) for 12 weeks. The primary outcome in this study is the continuous abstinence rate (CARs) at 4 and 12 weeks after the quit date.

Results: There was no statistically significant difference in CARs rates at week 4 in the study and the control group (18% vs 3%; $p = 0.083$; Odds ratio [OR] 6.86, 95% confidence interval [CI] (0.78-60.47)). There was also no statistically significant difference in CARs rates at week 12 in the research and the control group (14% vs 4%; $p = 0.244$; OR 3.84, 95% CI 0.40-36.86). The most common adverse events in the study group were tongue numbness , dry mouth, and anorexia.

Conclusion: The study's findings show that VC lozenges do not increase smoking cessation rates.

Field of Study: Pharmaceutical Care

Academic Year: 2022

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere thanks for all your contributions to this work.

First of all, I would like to express my gratitude to Professor Dr. Phantipa Sakthong, who is my thesis advisor, for her encouragement, support, and helpful suggestions which made this thesis successful.

In addition, I would like to thank my thesis co-advisor, Associate Professor Chanchai Sittipunt, from the Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, for his help in this work.

I am also expressing my appreciation to Associate Professor Arintaya Phrommintikul M.D. from the Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Wandee Tripopsakul M.D. from Lerdsin Hospital, Piamlarp Sangsayunh M.D. from Chest institute, Lt.Col. Nattaphon Chokemaitree M.D. from Phramongkutklao Hospital, and Araya Thongphiew M.D. from Paolo Memorial Phaholyothin Hospital including their nurses, pharmacist and staffs for granting permission to study and providing support for this study to proceed well.

A special thank you is expressed to my thesis proposal examination committee and thesis examination committee for helpful suggestions for the thesis to be more complete.

I really appreciate Greater Pharma Co., Ltd for the Vernonia cinerea lozenges and the placebo utilized in this trial, as well as the production and quality control of both products.

Thank you to all the participants who sacrificed their time and cooperation to complete this study.

Finally, I would want to express my profound gratitude to everyone whose names were omitted.

Krittin Bunditanukul



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

TABLE OF CONTENTS

	Page
.....	iii
ABSTRACT (THAI).....	iii
.....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	iv
ACKNOWLEDGEMENTS.....	v
TABLE OF CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	xiii
LIST OF FIGURES.....	xvi
Chapter 1 Introduction.....	1
Background and Rationale.....	1
The main objective.....	4
The secondary objective.....	4
Chapter 2 Review of literature.....	5
Nicotine.....	5
Nicotine dependence.....	6
Factors associated with smoking addiction.....	7
Non-communicable diseases (NCDs) and smoking.....	7
Smoking and health-related quality of life.....	9
Guideline for smoking cessation.....	10
Smoking cessation therapy.....	10
Non-pharmacotherapy.....	10

Pharmacotherapy.....	11
Predictors of smoking cessation.....	12
<i>Vernonia cinerea</i> (VC)	13
Toxicology and safety of VC	14
Studies of VC for smoking cessation.....	15
Cost of smoking cessation medication in Thailand	23
EQ-5D-5L	25
SF-12v2.....	26
SF-6D.....	27
Gap of knowledge.....	28
Hypothesis.....	29
Operation definition	30
Chapter 3 Research Method.....	32
1. Research Design	32
2. Scope of research.....	32
3. Population and sample.....	32
3.1 Population	32
3.2 Sample	32
3.3 Sample size calculation.....	34
4. Methodology	34
4.1 Randomization and Sampling Method	34
4.2 Data collection	35
4.3 Education about smoking cessation.....	36
4.4 Laboratory examination.....	36

4.5 Variables.....	38
4.6 Dependent or outcome variables:	38
4.7 Intervention	39
4.8 Follow-up	39
4.9 Tools	42
4.10 Data analysis	42
5. Ethical consideration	44
5.1 Respect for the person	44
5.2 Confidentiality.....	45
5.3 Beneficence/Non-beneficence	45
5.4 Justice.....	45
Chapter 4 Results	47
4.1. Baseline characteristics, history of smoking, history of quitting smoking	47
4.2. Baseline history of smoking and history of quitting smoking.....	53
4.3. Baseline past medical history and laboratory data	59
4.4 Effectiveness of VC lozenges for quitting smoking.....	63
4.4.1 Continuous Abstinence Rates.....	63
4.4.1.2 Continuous Abstinence Rates in participants who had mild-moderate nicotine addiction (FTND score \leq 5).....	65
4.4.1.3 Continuous Abstinence Rates in participants who had severe nicotine addiction (FTND score $>$ 5).....	66
4.4.2 Point Prevalence Abstinence Rates	66
4.4.1.2 Point Prevalence Abstinence Rates in participants who had mild- moderate nicotine addiction (FTND score \leq 5)	68

4.4.1.2 Point Prevalence Abstinence Rates in participants who had severe nicotine addiction (FTND score>5).....	69
4.4.3 Participants who could reduce the number of cigarettes used per day ..	69
4.4.4 Number of cigarettes smoked per day.....	70
4.4.5 Exhaled carbon monoxide level.....	71
4.5 Safety of VC lozenges for quitting smoking	72
4.5.1 Adverse events.....	72
4.5.2 Laboratory examination results before and after intervention in the VC group and the placebo group.....	75
4.5.3 Laboratory examination results before and after intervention between the VC and the placebo group	76
4.6 Withdrawal symptoms	79
4.7 Compliance	81
4.7.1 CAR in participants who had a good compliance rate ($\geq 80\%$)	82
4.7.2 PAR in participants who had a good compliance rate ($\geq 80\%$).....	83
4.7.3 Adverse event in participants who had good compliance rate ($\geq 80\%$)....	83
4.7.4 Withdrawal symptoms in participants who had a good compliance rate ($\geq 80\%$).....	84
4.8 Quality of life	84
4.8.1 Quality of life scores and quality of life comparisons from the SF-12v2 questionnaire.....	84
4.8.2 Quality of life scores and quality of life comparisons from the EQ-5D-5L and EQ-VAS questionnaire	86
Chapter 5 Discussion.....	88
5.1 Patients' baseline characteristics.....	88

5.2 The efficacy of Vernonia cinerea (VC) lozenges for smoking cessation aid in chronic non-communicable diseases (NCDs) patients	90
5.3 The Safety of VC Lozenges for smoking cessation aid in chronic non-communicable NCDs patients.....	94
5.4 Compliance	96
5.5 The effect of VC lozenges on quality of life in chronic non-communicable NCDs patients	96
5.6 Advantages and Limitations of the Study.....	98
5.7 Suggestion.....	99
5.8 Conclusion	99
REFERENCES	100
Appendix A Identification information sheet	111
Appendix B Screening form	112
Appendix C Specific Procedure Summary.....	113
Appendix D Telephone Follow-up Form.....	115
Appendix E Demographic and Smoking Data.....	116
Appendix F FTND Form	119
Appendix G Laboratory Data	120
Appendix H Adverse Event Monitoring Form.....	122
Appendix I Early Termination Form	123
Appendix J Withdrawal, Craving and Adherence Form	124
Appendix K Study Information Form.....	125
Appendix L Consent Form.....	134
Appendix M คำแนะนำวิธีการใช้ “ยาเม็ดอมหญ้าดอกขาว”	137
Appendix N VC Lozenges Information.....	138

Appendix O Toxicology Study of VC Extract	139
Appendix P Chulalongkorn University Ethic Certification of Approval	142
Appendix Q Chest Institute Ethic Certification of Approval	143
Appendix R Lerdsin Hospital Ethic Certification of Approval.....	145
Appendix S Phramongkutklo Hospital Ethic Certification of Approval	147
Appendix T Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital Ethic Certification of Approval.....	150
Appendix U Analysis Certificate for VC lozenges	155
Appendix V Analysis Certificate for Placebo lozenges.....	156
VITA.....	157



LIST OF TABLES

	Page
Table 1 Efficacy of smoking cessation medication.....	12
Table 2 Characteristics of VC clinical studies	16
Table 3 Cost of smoking cessation medication in Thailand.....	23
Table 4 Laboratory examination information.....	36
Table 5 Statistical Analysis information.....	42
Table 6 Time Schedule.....	46
Table 7 Number of participants in each setting	47
Table 8 Baseline characteristic of all participants in the study.....	50
Table 9 Baseline characteristic of intervention and control group.....	51
Table 10 Baseline history of smoking and history of quitting smoking of all participants in the study	53
Table 11 Baseline history of smoking and history of quitting smoking of intervention and control group.....	57
Table 12 Baseline past medical history of participants enrolled in the study.....	60
Table 13 Baseline past medical history of intervention and control group	61
Table 14 Baseline laboratory data of intervention and control group.....	62
Table 15 Continuous Abstinence Rates (CAR) throughout the 52 weeks of the study	63
Table 16 Continuous Abstinence Rates (CAR) at 4 and 12 weeks in participants who had FTND scores \leq 5.....	65
Table 17 Point prevalence abstinence rates (PAR) throughout the 24 weeks of the study.....	66

Table 18 Point prevalence abstinence rates (PAR) at 4 and 12 weeks in participants who had FTND scores ≤ 5	68
Table 19 Participants who could reduce the number of cigarettes used per day throughout the 24 weeks of the study.....	69
Table 20 Number of cigarettes smoked per day changed from the start of the study to the end of the study between the intervention and control group.....	71
Table 21 Exhaled carbon monoxide levels changed from the start of the study to the end of the study between the intervention and control groups.	72
Table 22 Incidence of adverse events in the VC group and placebo group through 12 weeks of treatment.....	73
Table 23 Incidence of adverse events in the VC group and placebo group on 4 weeks of treatment.....	74
Table 24 Incidence of adverse events in the VC group and placebo group on 12 weeks of treatment.....	75
Table 25 Laboratory results at baseline and after intervention at 4 and 12 weeks in the VC group (n=28).....	75
Table 26 Laboratory results at baseline and after intervention at 4 and 12 weeks in the VC group (n=28).....	77
Table 27 Incidence of withdrawal symptoms in the VC group and placebo group through 12 weeks of treatment.....	80
Table 28 Incidence of withdrawal symptoms in the VC group and placebo group at 4 weeks of treatment	80
Table 29 Incidence of withdrawal symptoms in the VC group and placebo group at 12 weeks of treatment	81
Table 30 The compliance rate at four and twelve weeks of the intervention and control group.....	82
Table 31 CAR rate at 4 and 12 weeks in participants who had good compliance.....	82

Table 32 PAR rate at 4 and 12 weeks in participants who had good compliance.....	83
Table 33 Mean and standard deviation (SD) of quality of life from the SF-12v2 questionnaire assessed at 1 and 3 months pre- and post-intervention and comparing changes in pre- and post-intervention quality of life scores between the experimental and control groups.....	85
Table 34 Mean and standard deviation (SD) of quality of life from the EQ-5D-5L and EQ-VAS questionnaire assessed at 1 and 3 months pre- and post-intervention and comparison of changes in pre- and post-intervention quality of life scores between the experimental and control groups.....	86



LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1 Conceptual framework	30
Figure 2 Randomization, Treatment, and Follow-up of the Patients.....	49
Figure 3 Continuous Abstinence Rates (CAR).....	65
Figure 4 Point prevalence abstinence rates (PAR).....	68
Figure 5 Participants who could reduce the number of cigarettes used per day	70



Chapter 1 Introduction

Background and Rationale

Smoking is the leading cause of premature death or severe disability (1, 2). Because smoking is a major cause of various types of acute and chronic diseases, the patients and the people closest to the smoker from tobacco smoke, such as cardiovascular diseases (CVD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, and cancer. In addition, smoking is also a leading cause of illness and death that can be prevented (3, 4). According to statistical data, smoking is the leading cause of death in the global population of about 5 million people annually, most of which are premature deaths (5). Moreover, smoking has resulted in about 600,000 deaths caused by secondhand smoke (6). In addition, smoking has led to more deaths than those attributable to tuberculosis, HIV, and malaria (5). It is estimated that over the next 20 years, the death rate from smoking will increase to more than 8 million people per year, with approximately 80 percent of deaths occurring in low to middle-income countries (5).

According to the World Health Organization's survey of smoking behavior in Thailand from 1991 to 2007, the prevalence rate among smokers has decreased from 32 percent to 21 percent, dropping by 33.7 percent within 16 years, which is declining in both males and females. All educational levels and urban or rural living areas (7). Based on data from the National Bureau of Statistics in 2011, 53.9 million people aged 15 years or over, about 11.5 million people (21.4%) smoked, 9.9 million people (18.4%) were regularly smoked, and 1.6 million people (2.9%) were occasionally smoke (8). In addition, the average age of smokers decreased to 17.9 years, compared with 18.5 years in 2007, and all age groups began to smoke at an earlier age. Especially young people (15-24 years old) who started to smoke cigarettes earlier than others. In 2007, young smokers began smoking at almost 17 years old, but in 2011 their age dropped to 16.2 years old (8).

According to studies that explore health expenditure associated with smoking, it is found that smoking is one of the causes that affect the Thai economy (9, 10). Leartsakulpanitch and colleagues found that in 2006, there were 5,299 cases of lung cancer, 624,309 cases of emphysema, and 52,605 cases of CVD. All these cases are associated with smoking.

According to these diseases, Thailand had to spend about 368.5 million baht for lung cancer, 7714.9 million baht for emphysema, and 1,773.7 million baht for CVD. The total health expenditure associated with smoking was about 9,857 million baht or about 0.48% of Thai's GDP in 2006 (10).

In 2000, the United States Medical Office and the World Health Organization announced that smoking was categorized as one type of chronic disease, and they suggested that smoking should have standard practice guidelines for smoking cessation like other chronic diseases (11, 12). In Thailand, a revised version of the Tobacco Use Treatment Guidelines 2012 has been published as a guideline for caregivers of smokers (13).

Smoking cessation consists of two steps: advising on quitting smoking and drug therapy (11, 13, 14). The smoker should have the intention to quit smoking together. However, successful smoking cessation rates are only 7% in the counseling group after follow-up for one year. However, for those who receive medication plus counseling, there will be approximately 30% of successful smoking cessation rates on a one-year follow-up (15).

Currently, there are two types of smoking cessation medication; the first is nicotine replacement therapy available in Thailand: nicotine gum and nicotine patch. Another type is non-nicotine medications, including varenicline, bupropion, and nortriptyline. According to the guidelines for the treatment of tobacco addiction 2012, the use of nicotine replacement therapy, varenicline, or bupropion is considered to be highly recommended, while nortriptyline is deemed to be a second-line medication

(13). Based on the results of the meta-analysis of nicotine gum, nicotine patch, bupropion, varenicline, and nortriptyline, it was found that all five drugs significantly increased smoking cessation rates compared to placebo (3, 16-18).

Drug price is another barrier to a patient's access to treatment and medication directed as ordered by the physician due to the completion of the treatment regimen based on the Tobacco Addiction Guideline 2012, approximately 7-12 weeks (13). Current smoking cessation drugs are relatively expensive, and Universal Health Care coverage does not cover the use of these smoking cessation drugs. Although the generic brand of nicotine gum is cheaper than the original brand, it is still expensive for some patients, and the technique of using chewing gum is also complicated, which cause patient may not to use nicotine gum correctly. In addition, even though nortriptyline is relatively inexpensive compared to other smoking cessation medications, patients often do not tolerate its adverse drug reactions, leading to discontinuing the medication (19, 20).

Since smokers can quit smoking, it will help prevent future diseases, including adverse effects on others from secondhand smoke. Therefore, new inexpensive, convenient drugs should be considered to help with smoking cessation.

Vernonia cinerea (VC) is an herb claimed in many Thai medicinal formulas. Traditional medicines use this herb to treat diseases such as hypertension, asthma, fever, hepatitis, and gallstones, including use to help smokers quit smoking (21-25). VC is gaining more interest in quitting smoking because it can be easily found and cheap. Several studies (26-28) use VC tea to help stop smoking, it is effective to help smokers quit smoking, but VC tea is difficult to prepare and bring to drink during the day. Therefore, the use of VC in other forms, such as lozenge, which was developed by the Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University and Greater Pharma Co., Ltd, has never been examined its efficacy for smoking aid in any other study before may make smokers feel

more convenient to take this herbal regularly and lead to better smoking cessation. This study aims to investigate the effect of a VC lozenge on smoking cessation compared with a placebo.

The main objective

Study the efficacy of VC lozenges for continuous abstinence rate (CAR) at four and twelve weeks after the scheduled quit date.

The secondary objective

1. Study the efficacy of VC lozenges for CAR twenty-four and fifty-two weeks after the scheduled quit date.
2. Study on the efficacy of VC lozenges for point prevalence rate (PAR) at four, twelve, twenty-four, and fifty-two weeks after the scheduled quit date.
3. Study on the safety of VC lozenges for smoking cessation compared to placebo.
4. Compare the quality of life between smokers who use VC lozenge for smoking cessation and the control group.

Chapter 2 Review of literature

Outline:

- Nicotine
- Nicotine dependence
- Factors associated with smoking addiction
- Non-communicable diseases (NCDs) and smoking
- Smoking and health-related quality of life
- Guideline for smoking cessation
- Smoking cessation therapy
- Predictors of smoking cessation
- *Vernonia cinerea* (VC)
- Toxicology and safety of VC
- Studies of VC for smoking cessation
- Cost of smoking cessation medication in Thailand
- EQ-5D-5L
- SF-12v2
- SF-6D
- Gap of knowledge
- Hypothesis
- Operation definition

Nicotine

Nicotine is a member of the isometric tertiary amine group. Nicotine in tobacco is an (S) -nicotine form with more pharmacological activity than (R). Nicotine is soluble in water and oil and is a weak alkaline. It has a half-life of 2-3 hours and is metabolized

by the liver. The primary metabolite is cotinine, which is 20 times less active than nicotine, has a half-life of about 15-20 hours, and is excreted primarily by the urine. The absorption of nicotine depends on the pH of the nicotine carrier, such as cigarette smoke. In general, cigarette smoke has a pH value of about 5.5 which causes the nicotine to break down and cause a little bit to absorb at the oral mucosa. Most nicotine absorption happens in the lungs, then spreads to different body parts. Generally, one cigarette contains about 10 milligrams of nicotine. However, it can be absorbed through the lungs into the body only 1-3 mg, so people who smoke one pack of cigarettes per day will get nicotine absorbed into their body about 20-60 mg per day (29, 30).

Nicotine dependence

The limbic system in the brain is responsible for regulating mood and behavior, including the brain reward pathway, which is responsible for smoking addiction (31). The process starts within the ventral tegmental area in the limbic system, which secures the neurotransmitter dopamine to stimulate the brain. The nucleus accumbens, making the body feel happy and full of energy.

Nicotine derived from tobacco smoke will pass through the central nervous system and then excites the brain reward pathway by binding to an alpha-4 beta-2 nicotinic acetylcholine receptor. When nicotine is attached to the receptor, it activates the opening of the ion channel and sends the neurotransmitter to the brain area, called the nucleus accumbens, which stimulates the secretion of neurotransmitters such as dopamine that cause smokers to feel happy, relieve stress, have a good mood, and be motivated for work or planning (32).

In addition, nicotine also increases the secretion of other neurotransmitters such as acetylcholine, serotonin, norepinephrine, Etc. These processes are repeated until the brain learns that smoking causes reward effects. Then, it will increase the

number of these receptors, which cause nicotine to bind with it effectively and increase the stimulation of the reward system. This phenomenon will cause smokers to smoke more to reach the same effect or more (33).

When a smoker stops smoking, or the body is deprived of nicotine for a long time without getting the nicotine in the body, this will lead to the withdrawal of nicotine (nicotine withdrawal symptoms) such as irritability, lack of concentration, rage, cigarette craving, or could not concentrate. Nicotine withdrawal symptoms could occur within the first few hours after stopping smoking. Symptoms will be severe during the first few days and gradually decrease within 2-3 weeks, but cravings for tobacco can last several months. Most people who stop smoking will fail within a week due to the inability to tolerate nicotine withdrawal symptoms (31, 34, 35).

Factors associated with smoking addiction

There are three main factors (13, 36):

1. The psychological effects include attitudes, beliefs, and feelings toward smoking. Smokers will feel relaxed when they smoke and can concentrate on dealing with bad feelings.
2. Repetitive habits cause the social-culture effect, which causes smokers to smoke automatically, and smoking will become part of their life.
3. The nicotine action on the neurotransmitter in the brain causes the nicotine effect. This causes a change in body and mood.

So, in quitting smoking, all three factors must be considered together to find the proper treatment and advice for smokers.

Non-communicable diseases (NCDs) and smoking

Of the 57 million global deaths in 2008, 63% or 36 million were due to NCDs (37), and annual NCD deaths are projected to rise worldwide. NCDs mainly comprise

cardiovascular diseases, diabetes, cancers, and chronic respiratory diseases (COPD). These were a few decades ago, as popular belief presumes, typically found in developed countries due to the predominantly sedentary lifestyle (38, 39).

However, the most significant increase is expected in highly populated low- and middle-income regions. Nearly 80% of NCD deaths occur in low- and middle-income countries. NCDs are the most frequent cause of death in most American countries, the Eastern Mediterranean, Europe, Southeast Asia, and the Western Pacific (38-40).

The main risk factors for NCDs for individuals have been well-known for decades and are similar in almost all countries. Tobacco use, unhealthy diet with foods high in saturated and trans fats, salt, and sugar, physical inactivity, and the harmful consumption of alcohol cause more than two-thirds of all new NCDs and increase the risk of complications in people with NCDs. At least 80% of heart disease, stroke, and type 2 diabetes, as well as 40% of cancer, could be avoided by a healthy diet, regular physical activity, and avoidance of tobacco use (41, 42).

While NCDs are accounted for about 60% of global deaths, tobacco use accounts for a sixth of these deaths (43). Evidence obtained since 2000, however, shows that essential benefits of reducing smoking accrue quickly. Reducing tobacco use rapidly decreases NCDs and healthcare costs within one year (44, 45).

Lung cancer was the first disease to be causally linked to smoking, which is the leading cause of lung cancer. In 2008, lung cancer was the leading cause of all cancer-related deaths worldwide (46), and it has one of the poorest survival rates of any cancer (47). Population-based efforts to lower tobacco use, mainly cigarettes, have reduced lung cancer rates (48-51). The risk of an acute myocardial infarction drops immediately on smoking cessation. It continues to fall rapidly during the first year, nearly returning to the risk of a never-smoker in about five years (45). California's large-scale tobacco control program started to reduce heart disease death rates after one

year. After nine years, the age-adjusted death rate from heart disease dropped to 13% below the rate predicted without the program (44).

The primary prevention of NCDs and their risk factors is the most cost-effective control of the epidemic and its adverse socioeconomic effects. Primary prevention efficiently tackles risk factors and patterns shared by several NCDs. Many NCDs have etiologic roots in early life, with a long latency period until the expression of diseases. Thus, preventive action taken today will impact public health in the distant future. The Lancet NCD Action Group and the NCD Alliance call tobacco control and salt reduction the top priority in prevention, as these cost-effective measures are highly feasible at the population level and exhibit short-term benefits (43, 52, 53).

Smoking and health-related quality of life

The physical health consequences of tobacco use have been studied extensively. Cross-sectional studies have demonstrated impaired health-related quality of life in smokers compared with nonsmokers (54-59). Evidence from a few longitudinal studies has suggested that compared to never-smokers, those who smoked at baseline had poorer physical health-related quality at follow-up (60, 61), and those who continued to smoke from baseline to follow-up reported more inferior health-related quality at follow-up. For example, Tian et al. examined the longitudinal relationship between smoking status changes and health-related quality of life in young adults (62). For the physical health-related quality of life, quitters had a 2.12 (95% confidence interval (CI); 0.73-3.51) point improvement than continuing smokers, whereas former smokers who resumed smoking had a 2.08 (95% CI 0.21-3.94) point reduction than those who maintained cessation. Resumed smokers were 39% (95% CI 10-75%) more likely to have a clinically significant reduction of physical health-related quality of life than former smokers who maintained cessation.

In addition, Jian and Lubetkin estimated the impact of smoking on quality-adjusted life years (QALY) for US adults aged 65 years and older using the 2003–08 National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality File (63). Compared to former and current smoke, never smokers had the greatest mean QALY. The potential gains if a person quit smoking would be 5.4 QALYs, increasing with a longer time since quitting.

Guideline for smoking cessation

According to the updated guideline for smoking cessation, 2012 (13), using the 5A principle to identify smokers and help them successfully quit smoking is recommended.

Ask (A1) is to ask about smoking history and use of all other tobacco products.

Advice (A2) is to suggest that smokers quit smoking absolutely.

Assess (A3) assesses the severity of smoking addiction and the desire to quit smoking.

Assist (A4) is to treat smokers appropriately to stop smoking.

Arrange (A5) is to follow up about smoking cessation therapy for all smokers.

Smoking cessation therapy

The treatment for smoking cessation can be divided into two main methods: pharmacotherapy and non-pharmacotherapy.

Non-pharmacotherapy

Smokers will quit smoking through counseling to change their behavior without medication. This method is suitable for smokers who smoke less than ten cigarettes daily. This method will achieve a success rate of less than 10% at one year

of follow-up (13, 15). Based on the result of the meta-analysis, it was found that counseling will increase the smoking cessation rate by about 1.3 times significantly compared to no counseling (95% confidence [CI] 1.1-1.6). It also found that the advice provided by a healthcare professional, long counseling, phone counseling, group counseling, and individual advice can increase the chance of quitting smoking successfully (11, 13).

Pharmacotherapy

The use of smoking cessation medications has considerable clinical evidence, which has proven to help smokers succeed in quitting smoking.

Pharmacotherapy can reduce the suffering of nicotine withdrawal, encouraging smokers to fight psychological or social addictions and change their smoking habits.

Based on meta-analysis results, drug use and counseling can increase the rate of quitting smoking. Pharmacotherapy should be considered in the following people, they want to quit smoking, smoke ten cigarettes or more, and there is a need for medication after receiving appropriate advice from healthcare professionals (11, 13).

Currently, several smoking cessation drugs have clinical evidence to support their superior over placebo for increasing the rate of successful smoking cessation. These drugs, which have been registered in Thailand, are divided into two groups (13):

1. Nicotine Replacement Therapy (NRT) is a nicotine replacement drug derived from cigarettes to help reduce nicotine withdrawal symptoms. There are two types of NRT in Thailand: patches and gum.
2. Non-nicotine pharmacotherapy includes bupropion, varenicline, and nortriptyline. These drugs have the effect of reducing withdrawal symptoms and helping smokers to stop smoking more successfully.

Table 1 Efficacy of smoking cessation medication

Smoking cessation pharmacotherapy	Odds ratio (95%CI) when compared to the placebo	Odds ratio (95%CI) when compared to nicotine patch
Nicotine patch (>25 mg/d)	2.3 (1.7-3.0)	-
Nicotine gum (< 3 months)	1.5 (1.2-1.7)	0.8 (0.6-1.0)
Nicotine gum (3-6 months)	2.2 (1.5-3.2)	1.2 (0.8-1.7)
Bupropion SR	2.0 (1.8-2.2)	1.0 (0.9-1.2)
Varenicline	3.1 (2.5-3.8)	1.6 (1.3-2.0)
Nortriptyline	1.8 (1.3-2.6)	0.9 (0.6-1.4)

According to Table 1, all medications can increase the smoking cessation rate by about 1.5-3 times compared to placebo. While other medicines seem to have a similar quit rate as nicotine patches, varenicline is the only drug with superior efficacy to NRT.

Predictors of smoking cessation

Quitting smoking is a complex process and usually involves multiple attempts (64), with a high relapse occurring, not just in the early days of an effort but also months after quitting (65). Past studies from Western countries suggest that quitting smoking has two major components: initiating an attempt and maintaining cessation once stopped (66). Any or all cultural factors, level of economic development, and past efforts to control tobacco use could influence successful quitting.

From previous studies, the main factor that predicted abstinence was lower levels of nicotine dependence as indexed by the Heaviness of Smoking Index (HSI) (67). In other studies, predictors of successful quitting vary, including older age (68-70), being male (68, 70), higher socioeconomic status (71), lower level of nicotine dependence (72), longer length of past quit attempt (73), self-efficacy (74), motivation to quit (68), and absence of other smokers at home (68, 70). Thailand, which has a very different

history of tobacco control and a very different culture from the Western countries, may have a different predictor than those countries.

Jampaklay et al. use longitudinal data from the International Tobacco Control Southeast Asia (ITC-SEA Thailand) survey to explore patterns and predictors of successful quitting among Thai adult smokers. A cohort of a representative sample of 2000 smokers, was surveyed four times from 2005-2009. An example of 1533 individuals provided data for at least one reported analysis (75). The older, the higher number of cigarettes smoked per day. Those who had quit more than one, self-assessed levels of addiction and self-efficacy were associated with predicting quitting smoking for Thai smokers. In addition, Li et al. found that smoking fewer cigarettes per day, higher levels of self-efficacy, prior abstinence for six months or more, older age, and more immediate quitting intentions were predictive of staying quit in Thailand (76).

***Vernonia cinerea* (VC)**

Its scientific name is *Vernonia cinerea* (L) Less, a member of the ASTERACEAE (COMPOSITAE) family. They are also known as Ya la ong, Mo noi, Ya dok khao, Kan thup, Siao-sua-hao, Thua hae din, Farang khok, Suea sam kha, and Ya sam wan. The general characteristics of VC are single-leaf herbaceous flowers, flowers grouped in a terminal head, sessile, and white or purple (77). Each part of VC contains a variety of active substances, such as the leaf, which has high total antioxidant properties. It contains phenolics, catechins, flavonoids, and isoflavone. The pharmacological studies of VC in animals found that VC has various pharmacological activities, including antibacterial, antifungal, parasitic and virucidal, anti-cancer, anti-inflammatory, etc. (21, 78-86). In traditional medicine, VC has been used to treat various diseases such as hypertension, asthma, fever, hepatitis, urinary retention, gallstones, and smoking cessation (21-25, 77).

The low nicotine level in the crude extract of leaves and flowers of VC has been discovered, which was obtained by simmering (77). In addition, Prasopthum's group found eight substances extracted from VC, including flavone, flavonol, and hirsutinolide. These substances could inhibit the enzyme cytochrome P450 2A6 and monoamine oxidase A and B, which have a role in the metabolism of nicotine and dopamine in the human body. These substances found may be related to the effect of VC to help quit smoking (87).

VC is included in the National Drug List 2012 drug section that develops from herbs. To reduce the nicotine craving, it should be used as tea by mixing 2 grams of VC powder in 120-200 ml of hot water and drinking 3-4 times daily after meals. It could cause dry mouth and throat and should be used cautiously in patients with kidney diseases due to its high potassium (88).

Toxicology and safety of VC

Currently, there is no study on the toxicology of VC in humans; only data on animal studies are available. Dhar et al. examined the toxicity of 400-500 mg/kg of VC extract in mice. It was found that the mice could tolerate 500 mg /kg of VC extract, which is the highest dose in this study (83). In another study from Latha et al., which tested acute toxicity using mice, the median lethal dose (LD50) of the methanol extract of VC 2000 mg/kg is the maximum concentration the Organization for Economic Co-operation and Development recommends. They found no pathological changes in macroscopic examination by necropsy of mice treated with the extract (89).

In the study, Bin Sayeed et al. would like to investigate VC root's antidiabetic efficacy and toxicity at traditionally prescribed doses (2 g three times per day) for about three months in patients with type 2 diabetes. They found that VC could slightly reduce weight and blood pressure, and no significant gastrointestinal adverse effects

were reported. Kidney and renal function were also normal; most patients were satisfied with the therapy (89).

These safety profiles were conformed with six other studies (26-28, 90-92), which test VC for smoking cessation ranging from 2 weeks to 6 months in humans. They found a nonsignificant adverse effect of this herb. The common adverse effect in those studies was dry mouth and throat.

Studies of VC for smoking cessation

There are some clinical studies on the efficacy of VC for smoking cessation (26-28, 90-92). Three studies have shown that the use of VC can help quit smoking or reduce smoking, while others have demonstrated that VC had a trend to increase smoking cessation rate, but those data were nonsignificant

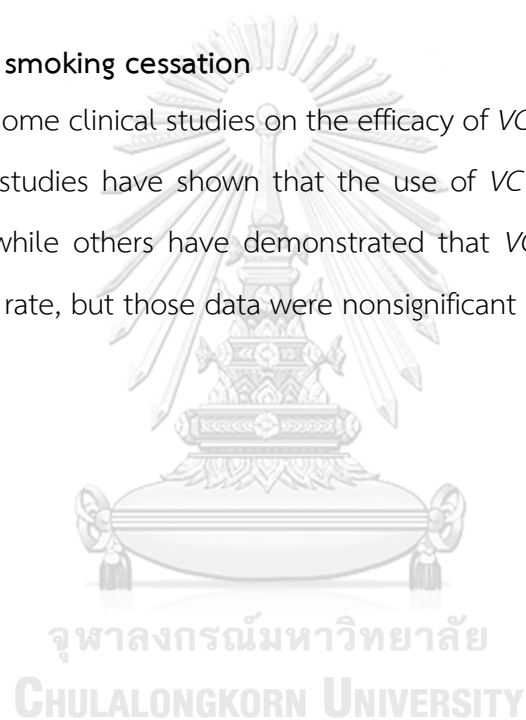


Table 2 Characteristics of VC clinical studies

Author	Population	N	Intervention	Duration of intervention	Outcomes
Chaisawad, 1996 (26)	Healthy smoker	62	VC tea only (no control group)	2 weeks	- There were 69.35% of participants who could quit smoking.
Leelarungrayub, 2010 (27)	Healthy smoker	112 (only 60 samples received VC)	1. VC juice only 2. VC juice + Exercise 3. Exercise only 4. No intervention	8 weeks	- The yield of cigarettes per day had reduced significantly to lower than that at the pre-intervention period in all groups, except no intervention group. For light cigarettes, the reduction values were 59.52% for Group 1 and 62.79% for Group 2. - All participants who received VC had adverse events with tongue numbness (100%), and few of them had nausea (10.5%) and headache (5.2%).
Wongwattananukit, 2009 (28)	Healthy smoker	75	1. VC tea 2. Morus alba tea	2 weeks	- The CAR in the experimental group and the control group:

Thripopskul, 2011 (92)	Smoker with some comorbidities	68	<ol style="list-style-type: none"> 1. VC capsule 2. Placebo 	4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> - At 12 weeks, 28.1% vs. 12.5% (p = 0.12). - At 24 weeks, 18.8% vs. 9.4% (p = 0.28). - There were no significant differences in adverse events between the groups except the percentage of subjects who disliked the taste and smell of cigarette smoke, which was significantly higher in the VC group. No serious adverse event was reported during the treatment period.
					<ul style="list-style-type: none"> - The CAR in the experimental group and the control group: <ul style="list-style-type: none"> - At 4 weeks, 28.6% vs. 15.2% (p=0.246). - At 8 weeks, 28.6% vs. 12.1% (p=0.135). - At 12 weeks, 22.9% vs 9.1% (p=0.189).

Kitpaiboonawee, 2012 (91)	Healthy smoker	67	1. VC lozenge 2. Placebo	4 weeks	<p>- No statistical differences were observed during treatment based on comparing adverse reactions between intervention and control groups. Common adverse effects in the VC group include tongue numbness, dizziness, abdominal pain, nausea, and somnolence. There were no serious adverse reactions.</p> <p>- The CAR in the experimental group and the control group:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Week 2: 41.2% vs 24.2% (P=0.140, RR=1.70, 95% CI: 0.82-3.51) - Week 4: 32.4% vs 21.2% (P=0.304, RR=1.53, 95% CI: 0.67-3.46) - Week 8: 29.4% vs 21.2% (P=0.441, RR=1.39, 95% CI: 0.60-3.21) - Week 12: 29.4% vs 15.2% (P=0.162, RR=1.94, 95% CI: 0.74-5.07)
------------------------------	----------------	----	-----------------------------	---------	--

Chaikoolvatana, 2017 (90)	High school student	63	1. VC cookie 2. non-VC cookie	24 weeks	<p>- The most common adverse events in the study group were drowsiness (38.2%), tongue numbness (26.5%), taste change (26.5%), and dizziness (26.5%). There were no statistically significant differences in adverse events between groups except drowsiness found in the study group more common than the control group.</p> <p>- The percentages of quitters in the study group were significantly higher than those in the control group throughout 6-month periods:</p> <ul style="list-style-type: none"> - At 1 month, 81.8% vs. 3.3% ($p < 0.001$). - At 3 months, 97% vs. 6.7% ($p < 0.001$). - At 6 months, 81.8% vs. 13.3% ($p < 0.001$).
------------------------------	------------------------	----	----------------------------------	----------	--

					<p>- The most common side effects of VC found in the study group were:</p> <ul style="list-style-type: none"> - At 1 month: dry mouth and throat (26 samples), insomnia (5 samples), and headache (3 samples). - At 3 months: dry mouth and throat (7 samples). - At 6 months: dry mouth and throat (3 samples) and insomnia (2 samples).
--	--	--	--	--	--

*CAR = continuous abstinence rate (stop smoking from the quit date to the assessment date)

*PAR = point prevalence abstinence rate (smokers can stop smoking in the previous 7 days before the evaluation)

The first study of VC for smoking cessation was conducted at Thoeng Hospital, Chiang Rai province, by Chaisawad et al. in 1996. There were 62 participants in this study. This study used a 4 g sachet containing 2.86 g of VC mixed with 1 cup of hot water and drank three times daily for 15 days. At four months follow-up, 69.35% of participants could quit smoking. However, this study used only one group without a control group, and no laboratory tests confirmed that patients could quit smoking (26).

The study by Leelarungrayub and colleagues examined the effectiveness of exercise in combination with the use of VC tea to help quit smoking in healthy volunteers with moderate nicotine addiction in Chiang Mai province by considering the levels of substances in the body that indicate oxidative stress. Participants were divided into four groups of about 30 people. The study found that after a two-month follow-up, individuals who received VC tea only and combined with exercise had a lower level of substances that indicate oxidative stress. In addition, the number of cigarettes was lower in these two groups. However, participants cannot quit smoking absolutely (27).

Recently, Chaikoolvatana et al. conducted a quasi-experimental study of VC cookies in 63 high school students who were current smokers. The results showed that the percentages of quitters in the study group were significantly higher than those in the control group throughout 6-month periods. Additionally, average carbon-monoxide (CO) levels of the study group from 1-month to 6-month periods were significantly lower compared to the control group ($p < 0.001$) (90).

However, several experimental studies on using VC have shown that it may not be effective in helping to quit smoking. In the study of Wongwiwatthanakit et al., they used 3 g of VC tea, drank three times a day for 14 days, compared with the mulberry tea in 64 participants from the smoking cessation clinic at Princess Mother National Institute on Drug Abuse Treatment. This study followed all participants for a total of 24 weeks. It was found that continuous abstinence rate [CAR] (stop smoking

from the quit date to the assessment date) and point prevalence abstinence rate [PAR] (smokers can stop smoking in the previous 7 days before the evaluation). At week 12, there was no difference between the two groups, the 12-week CAR was 28.1% with VC versus 12.5% with placebo ($p = 0.12$), and the 7-day PAR at week 12 was 43.8% with VC versus 21.9% with placebo ($p = 0.06$) respectively. CAR through 24 weeks post-treatment were 18.8% with VC and 9.4% with placebo ($p = 0.28$), and the 7-day PAR at week 24 was 34.4% with VC versus 15.6% with placebo ($p = 0.08$) (28).

Similar to the study of Thripopskul and Sittipunt, who conducted an experimental study of 68 smokers willing to quit smoking at the chest clinic Chulalongkorn Hospital. This study used VC dry powder capsules 500 mg, participants had to take two capsules three times a day for four weeks, compared with a placebo, and both groups received counseling about smoking cessation. The results showed that the 4-week CAR was 28.6% with VC versus 15.2% with placebo ($p=0.246$). CAR at week 8 was 28.6% with VC versus 12.1% with placebo ($p=0.135$); at week 12, 22.9% with VC versus 9.1% with placebo ($p=0.189$). The PAR at weeks 4, 8, and 12 was also similar between the two groups (92).

In addition, Kitpaibontawee conducted a randomized controlled trial to compare the efficacy of VC lozenge and placebo on a PAR at four weeks. In this study, the author uses 3 g of VC dry powder extracted with hot water and then formulated as a hard lozenge. Participants had to take this lozenge on one tablet thrice daily for one month. The results showed that the PAR in the experimental group (38.2%) was higher than there of the control group (27.3%) at week 4 of the study but with no statistically significant difference ($P=0.339$, $RR=1.40$, 95% CI: 0.69-2.83) (91).

Moreover, when we searched for VC studies on smoking cessation in the international database, we found no study investigating VC's effect on quitting smoke in other countries.

Based on these studies (26-28, 90-92), even though the results were controversial about the efficacy of VC for smoking cessation, a trend showed that VC might be superior to placebo for quitting smoking. Thus, the study that uses a longer duration of VC (3 months as comply with guidelines) in many patients may help clarify its true benefit for stopping smoking.

Cost of smoking cessation medication in Thailand

Clinical smoking cessation interventions have been found typically to be highly cost-effective in many high-income countries. However, until now, smoking cessation services were not widely accessible in Thailand due to the limited number of smoking cessation clinics and the fact that pharmacological interventions are expensive and are not reimbursable. Especially when using the medication as recommended by clinical practice guidelines for tobacco treatment, which recommend about 7-12 weeks of pharmacotherapy (13).

Table 3 Cost of smoking cessation medication in Thailand

Medication	Price per 3 months
Nicotine gum 2 mg (original brand) (Use about 12 pieces per day, and 1 blister contains 12 pieces of nicotine gum)	Price for 1 blister = 120 baht** Total cost = 120 x 90 blisters = 10,800 baht
Nicotine gum 2 mg (generic brand) (Use about 12 pieces per day, and 1 box contains 63 pieces of nicotine gum)	Price for 1 box = 271.25 baht*** Total cost = 271.25 x 18 boxes = 4,882.5 baht
Nicotine patch (Use a 21 mg patch for 4 weeks, then a 14 mg patch for 4 weeks, and a 7 mg patch after that)	Price for 1 piece of 30 mg patch = 130 baht Price for 1 piece of 20 mg patch = 120 baht

	Price for 1 piece of 10 mg patch = 110 baht Total cost = (120 x 60 patches) + (110 x 30 patches) = 10,500 baht**
Bupropion 150 mg (Use 150 mg 1 tablet for 3 days, then 2 tablets after that)	Price for 1 box (30 tablets) = 907.55 baht*** Total cost = 6 boxes x 907.55 = 5,445.3 baht
Nortriptyline 25 mg (Use 25 mg 1 tablet for 3 days, then 2 tablets for 3 days, and 3 tablets after that)	The price is about 287.82 per 500 tablets*** Total cost = 261 tablet x 0.58 baht per tablet = 151.38 baht
Varenicline (Use 0.5 mg OD for 3 days, then 0.5 mg BID for 7 days, and 1 mg BID after that)	The price is about 1028.92 per 28 tablets for 1 mg pack and about 1112.8 per 25 tablets for 0.5 mg. Total cost = 1112.8 x 1 box x 1028.92 x 6 boxes = 7286.32 baht***

* Based on the regimen recommended by the Tobacco Use Treatment Guidelines 2012 (13)

** Based on the cost of Osotsala Community pharmacy

*** Based on the reference price of the drug and medical supply information center, the Ministry of Public Health Thailand

As shown in the table, the cost of smoking cessation medication for three months is exceeded 4,500 baht except for nortriptyline which is about 150 baht. However, smokers often develop adverse reactions that lead to drug discontinuation (16, 20).

VC lozenge is cost about 30-40 baht for 1 pack (10 tablet). Because this study will instruct the participant to use VC lozenge one tablet thrice a day for three months,

the total price for three months of therapy is about 810-1,080 baht, cheaper than nicotine replacement, bupropion, and varenicline. Even nortriptyline is cheaper than VC lozenge. However, smokers usually do not tolerate nortriptyline, leading to drug discontinuation (16, 20). VC, which showed other studies that it is quite safe. Smokers who can tolerate this herb may become an attractive choice.

EQ-5D-5L

The EQ-5D is a well-known and widely used health status instrument. The EuroQol Group developed it in the 1980s to provide a concise, generic tool that could be used to measure, compare, and value health status across disease areas (93). The EuroQol Group is a network of international multidisciplinary researchers measuring health status. It was established in 1987. The group is responsible for developing EQ-5D, a preference-based measure of health status that is now widely used in clinical trials, observational studies, and other health surveys (94).

EQ-5D applies to a wide range of health conditions and treatments. It provides a simple descriptive profile and a single index value for health status that can be used in the clinical and economic evaluation of health care and population health surveys. EQ-5D is designed for self-completion by respondents and is ideally suited for use in postal surveys, clinics, and face-to-face interviews. It is cognitively undemanding, taking only a few minutes to complete. Instructions to respondents are included in the questionnaire (93, 94).

The EQ-5D 3-level version (EQ-5D-3L) was introduced in 1990. The EQ-5D-3L comprises the EQ-5D descriptive system and the EQ visual analog scale (EQ VAS). The EQ-5D-3L descriptive system includes the following five dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression. Each dimension has three levels: no, some, and extreme problems. The EQ VAS records the respondent's self-rated health on a vertical, visual analog scale where the endpoints are labeled 'Best

imaginable health state' and 'Worst imaginable health state. The EQ-5D-3L has been translated into more than 170 languages and is used worldwide. However, ceiling effects have been reported, particularly in general population surveys and some patient population settings (94).

Previously published studies by EuroQol Group members showed that experimental 5-level versions of EQ-5D could significantly increase reliability and sensitivity (discriminatory power) while maintaining feasibility and potentially reducing ceiling effects. Thus, in 2005, a Task Force decided that the new version of the EQ-5D should include five levels of severity in each of the existing five EQ-5D dimensions and that it would be called the EQ-5D-5L (93, 94). The EQ-5D-5L still consists of the EQ-5D-5L descriptive system and the EQ VAS. The descriptive method comprises the same five dimensions as the EQ-5D-3L (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression). However, each dimension now has five levels: no problems, slight problems, moderate problems, severe problems, and extreme problems. This decision results in a 1-digit number expressing the level selected for that dimension. The digits for five dimensions can be combined in a 5-digit number describing the respondent's health state (94).



SF-12v2

The Short Form 12-item Health Survey (SF-12v2) is a valid, accurate, and legitimate general instrument for assessing functional health and well-being. The SF-12v2 is an updated version of the SF-12v1, a prior short form of the Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey (SF-36) (95). The Short-Form Health Survey-36 (SF-36) is a questionnaire developed in the United States by Ware et al. The SF-36 is a widely used general health quality of life questionnaire. It has been translated into many different languages, including Thai, and divided into eight dimensions, including Physical Functioning (PF), Role limitation due to physical problems (RP),

Bodily pain (BP), General health (GH), Vitality (VT), Social functioning (SF), Role limitation due to emotional problems (RE), and Mental health (MH). SF-12v2 has 12 elements, shorter and simpler instructions and questionnaire items, a more standardized layout and format, and the ability to estimate the eight dimensions of health. Quality Metric Inc. granted authorization to use the Thai version of the SF-12v2. These domains consist of GH (1 item), PF (2 items), RP (2 items), RE (2 items), BP (1 item), MH (2 items), VT (1 item), and SF (1 item). The physical component score (PCS) and mental component score (MCS) can be created from the eight aspects of the SF-12v2 questionnaire. A higher score indicates a healthier state. The SF-12v2 recall period lasts for four weeks. The norm-based grading was utilized to make comparisons with the broader population simpler, with a mean of 50 and a standard deviation (SD) of 10. Based on that study, Cronbach's alpha value of the SF-12v2 was 0.84 (greater than 0.7), indicating that the instrument had acceptable internal consistency (96). In a study on the quality of life in 386 Thai patients who had undergone heart surgery, the sf-12v2 questionnaire was reliable, with a Cronbach alpha coefficient of 0.73 in the PCS score and 0.77 in the MCS score (97).

SF-6D

SF-6D can be computed from the score of SF-12v2. The SF-6D comprises six dimensions: physical functioning, role limitations, social functioning, bodily pain, mental health, and vitality, with 3–5 response levels for each dimension. Since there is no Thai value set for the SF-6D, the method used to determine the SF-6D utility scores is an algorithm based on 611 general people from the UK (98). The SF-6D index score ranges from 0.29 (worse possible health state) to 1.00 (full health). The scoring function was based on a standard gambling technique.

Gap of knowledge

Based on previous studies (26-28, 90-92), even though the results were controversial about the efficacy of VC for smoking cessation, a trend showed that VC might be superior to a placebo for quitting smoking. The negative results may come from some limitations of those studies, such as small sample sizes (27, 28, 91, 92), products used vary in dosage form, and dose standardization of VC (26-28, 90-92), some studies used VC as tea which may be inconvenient for a smoker (27), loss follow-up of participants (28) and the duration of the treatment may be too short (26, 28, 91, 92).

Currently, limited studies test the efficacy of VC lozenge for quitting smoking. This dosage form makes it more convenient to use and take it regularly, thus promoting medication compliance and ease of use. This study will recruit more than 100 smokers in both groups, the largest number of participants compared to other studies examining VC's efficacy for smoking cessation. In addition, this study also extends the treatment duration to 12 weeks, equivalent to the standard duration of the drug therapy recommended by guidelines (13). Since most studies assessed the efficacy of VC in healthy smokers, there needed to be more information about this product in patients. Thus, this study will include patients with comorbidities to examine VC's *effect* in this population.

Drug prices are another factor that makes patients unable to access smoking cessation medication. Because the treatment is based on clinical practice guidelines for tobacco treatment, it is recommended about 7-12 weeks of pharmacotherapy (13). Most medications for smoking cessation are relatively expensive, and universal health insurance does not cover these medications for smoking cessation. Although the price of nicotine gum has been reduced because currently, it can be produced in Thailand, the price is still high for many people (Table 3). Moreover, the technique for using chewing gum is complicated, making the patient not use it correctly (13). For nortriptyline, although it is the cheapest compared to other smoking cessation drugs,

patients often suffer from medication side effects, leading to drug discontinuation (16, 20). Therefore, VC, a cheap herbal, may be an attractive choice. Suppose it is proven for its efficacy in quitting smoke. In that case, it should be incorporated into the national drug essential list for promoting and helping people to quit smoking, and they do not need to pay for this intervention.

Hypothesis

1. The efficacy of VC lozenge for smoking cessation is not significantly different from the placebo group at 4, 12, 24, and 52 weeks.
2. The safety of VC lozenge for smoking cessation is not significantly different from the placebo group at 4 and 12 weeks.
3. The quality of life of smokers who receive VC lozenge is not significantly different compared to the control group.

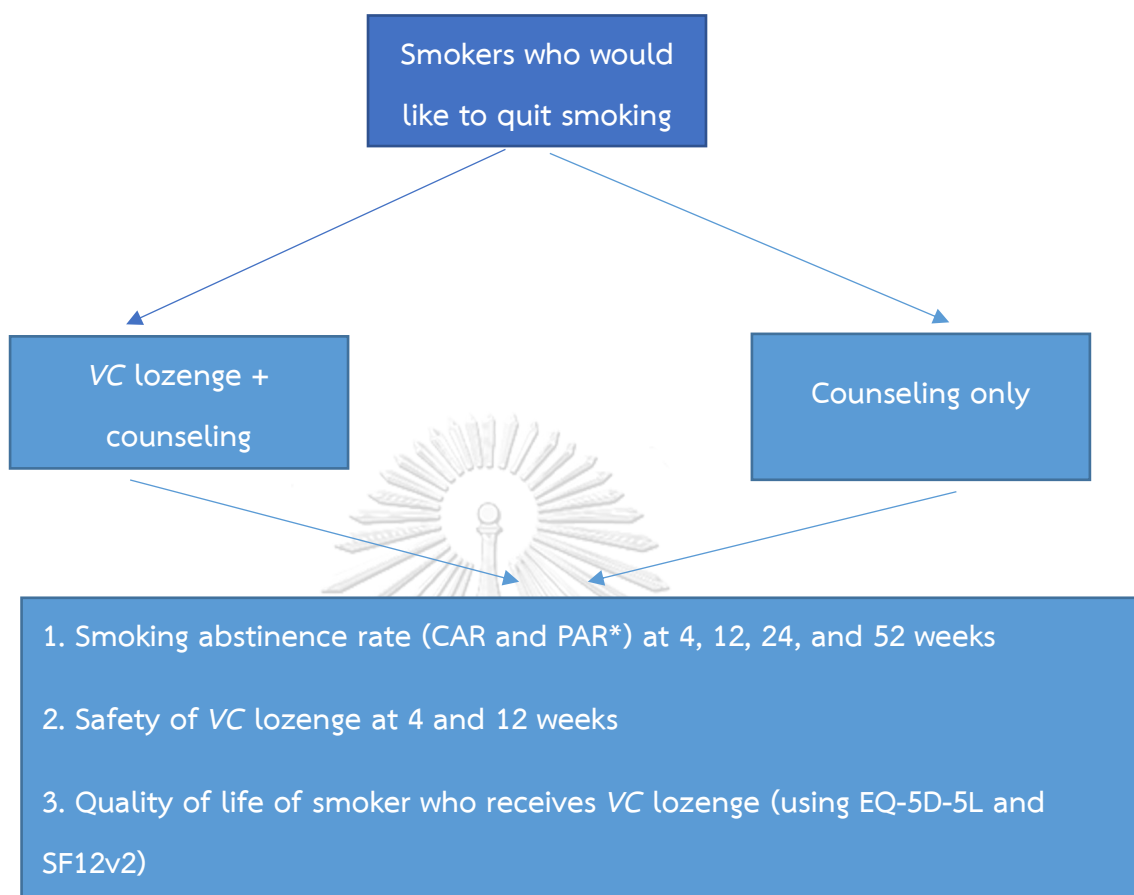


Figure 1 Conceptual framework

* CAR = continue abstinence rate (self-report of stopping smoking from the quit date to the assessment date plus carbon monoxide test < 10 ppm)

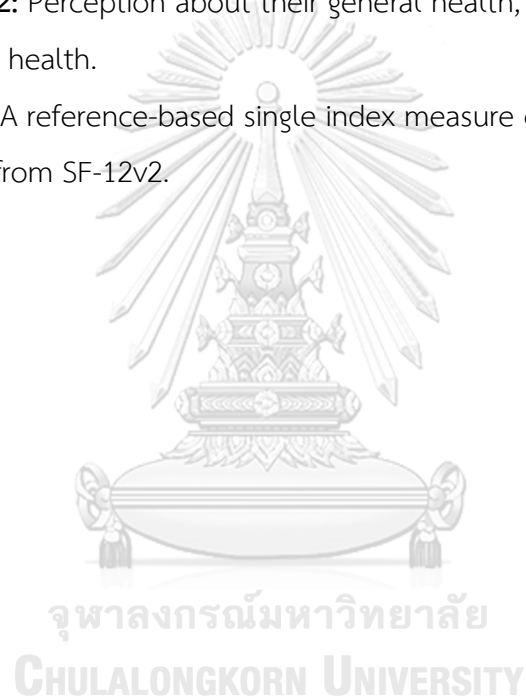
* PAR = point prevalence abstinence rate (self-report of stopping smoking in the previous 7 days before the evaluation)

Operation definition

- **Cigarette:** Included manufactured cigarettes and hand-rolled cigarettes.
- **Quit date:** The date subjects were asked to stop smoking on their target quit date, scheduled for day eight after their baseline visit.
- **Smoking cessation:** self-report of not smoking cigarettes at all from the start of the abstinence period, together with a negative biochemical test

defined as exhaled carbon monoxide test of less than ten ppm at the final follow-up.

- **Continuous abstinence:** no cigarette smoking, not even a puff for the entire period since a quit date.
- **Point prevalence abstinence:** no cigarette smoking, not even a puff for the previous seven days.
- **EQ-5D-5L:** Perception about their general health on mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression
- **SF-12v2:** Perception about their general health, primarily physical and mental health.
- **SF-6D:** A reference-based single index measure of health calculating QALYs from SF-12v2.



Chapter 3 Research Method

1. Research Design

This study was designed as a randomized, paralleled, double-blinded, controlled trial. To investigate the efficacy of *Vernonia cinerea* (VC) lozenge for smoking cessation.

2. Scope of research

This study would be conducted with participants who were interested and willing to participate at the study site.

3. Population and sample

3.1 Population

Patients 18 or older smoke at least 10 cigarettes daily and want to quit smoking.

3.2 Sample

Patients who were the age of 18 years or over and smoking at least 10 cigarettes per day and have the desire to quit smoking at Lerdsin Hospital, Chest Institute, Phramongkutklo Hospital, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Paolo Memorial Phaholyothin Hospital, Osotsala community pharmacy, and Roenya community pharmacy.

Inclusion criteria

- Age at least 18 years old
- Had at least one underlying non-communicable disease, including hypertension, diabetes, dyslipidemia, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, stable asthma (defined as no asthmatic exacerbation for the preceding four weeks necessitating oral prednisolone or increased use of inhaled corticosteroid, the use of rescue treatment no more than three times a week, and with no clinical indication for change in

treatment medication), COPD stage A-C according to GOLD guideline, chronic kidney diseases

- Smoked 10 cigarettes or over per day at least one month before the study
- Desired to quit smoking
- Consent to participate in the study

Exclusion criteria

- Renal dysfunction (GFR < 30 ml/min/1.73m²)
- Liver dysfunction (Child-Pugh score C)
- Hyperkalemia (serum potassium ≥ 5 mEq/L)
- Documented active depression or psychosis
- Active cancer
- History of an acute coronary syndrome in the previous four weeks
- Known cases of pregnancy or lactation
- use other tobacco products or other addictive substances except for alcohol
- Use other smoking cessation drugs

Because VC has high potassium content, thus it should not be used in renal impairment or hyperkalemic patients. No study has tested VC products in severe hepatic impairment patients so that it may harm them. Patients with active psychosis or depression might not comply with the study protocol. Patients with active cancer need chemotherapy, and VC products might interact with patients' chemotherapy effect. Cardiac function within four weeks of patients who developed acute coronary syndrome might not return to stable condition, and high potassium products could induce arrhythmia because of abnormal electrolyte levels. Other tobacco products might have different nicotine levels compared to regular cigarettes, which might confound the result of the study. There was no study of VC in other tobacco products or addictive substances. Using other smoking cessation medication could overcome

the effect of VC lozenges for smoking cessation. Moreover, there was no information about VC's safety in pregnancy and lactation women.

3.3 Sample size calculation

Based on the efficacy and safety of *Vernonia cinerea* (L.) Less for Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-analysis of randomized controlled trials by Puttarak et al. which five studies with 347 active smokers were included, the pooled estimated effect size of the VC treatment group was associated with an 18 percent significant cessation rate higher than that of the control group (99). When calculating sample size using the Power and Sample size calculation program and setting the power at 80% and the alpha value at 0.05 for a two-tailed test, this study needed about 108 samples in each group, and when it is estimated that 20% of participants would withdraw during the study based on previous studies (91, 92). Therefore, 130 samples would be needed in each group.

4. Methodology

4.1 Randomization and Sampling Method

Patients with a history of current smoking who visited Lerdsin Hospital, Chest Institute, Phramongkutklao Hospital, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Paolo Memorial Phaholyothin Hospital, Osotsala community pharmacy, and, Roenya community pharmacy would be asked about their willingness to quit smoking. They would be enrolled if they would like to participate in this study. Smokers who met the inclusion criteria at the study site would be stratified by level of nicotine addiction (Fargerstrom ≤ 5 or > 5 ; based on previous studies in Thai smokers that the level of nicotine addiction in Thailand was around 4-5 (28, 91, 92, 100) and then randomized to receive VC lozenge or placebo pill in a 1:1 ratio for 12 weeks. This study would prepare block randomization into intervention or control groups for random participants. This study would use the block of 4.

4.2 Data collection

The general demographic data such as age, sex, educational level, income, married status, history of alcohol drinking, age at which began to smoke, number of cigarettes smoked per day, history of quitting smoking, the longest time to stop smoking, the method used to quit smoking, the cause of relapse smoking, Fargerstrom test were collected from history inquiries with patients directly. Nurse coordinators would recruit general demographic data at each study site.

The medical records reviewed would gather information about comorbidities and current medications.

All information would be recorded in the patient collection form. All participants would receive information about this study and give informed consent to participate.

In this study, the participants were asked to respond to the EQ-5D-5L and SF-12v2 questionnaires when they decided to participate (visit 0). After that, each time the patient returned to see the physician (in the first and third months), the EQ-5D-5L and SF-12v2 questionnaires recorded the quality of life.

The EQ-5D-5L used in this study was authorized by OPTUM (license number QM042925). The EQ-5D-5L consists of the EQ-5D-5L descriptive system and the EQ-VAS. The descriptive method comprises five dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression); each dimension has five levels: no problems, slight problems, moderate problems, severe problems, and extreme problems. This decision results in a 1-digit number expressing the level selected for that dimension. The digits for five dimensions can be combined in a 5-digit number describing the respondent's quality of life (EQ-index).

Quality Metric Inc. granted authorization to use the Thai version of the SF-12v2 in this study (order detail 133BKL). These domains consist of general health (1 item), physical functioning (2 items), role limitations because of physical health (2 items), role

limitations because of emotional problems (2 items), bodily pain (1 item), mental health (2 items), vitality (1 item), and social functioning (1 item). The physical component score (PCS) and mental component score (MCS) can be created from the eight aspects of the SF-12v2 questionnaire. A higher score indicates a healthier state. The SF- 12v2 recall period lasts for four weeks.

SF-6D can be computed from the score of SF-12v2. The SF-6D comprises six dimensions: physical functioning, role limitations, social functioning, bodily pain, mental health, and vitality, with 3–5 response levels for each dimension. Since there was no Thai value set for the SF- 6D, the method used to determine the SF-6D utility scores is an algorithm based on 611 general people from the UK. The SF-6D index score ranges from 0.29 (worse possible health state) to 1.00 (full health). The scoring function was based on a standard gambling technique.

4.3 Education about smoking cessation

All participants would receive counseling from healthcare professionals trained in smoking cessation techniques. The counseling duration would be around 30 minutes at visit 0. Then the counseling would be provided by telephone in week-1, and 2. Moreover, participants would receive smoking cessation counseling on week-4 and 12.

4.4 Laboratory examination

Table 4 Laboratory examination information

Visit	Tests	Comment
0 (First date)	<ul style="list-style-type: none"> - Vital signs (T^o, BP, HR, Wt, Ht) - Complete blood count (CBC) - Renal function test (BUN, SCr) - Liver function test (AST, ALT) - Basic electrolytes (FBS, Na, K, Cl, CO₂) - Carbon monoxide test - SF-12v2 	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: auto; margin-right: auto;">Baseline information</div>

	- EQ-5D-5L	
1 (4-week)	<ul style="list-style-type: none"> - Vital signs (To, BP, HR, Wt, Ht) - Complete blood count (CBC) - Renal function test (BUN, SCr) - Liver function test (AST, ALT) - Basic electrolytes (FBS, Na, K, Cl, CO₂) - Carbon monoxide test - SF-12v2 - EQ-5D-5L 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacy and safety assessment - Quality of life assessment
2 (12-week)	<ul style="list-style-type: none"> - Vital signs (To, BP, HR, Wt, Ht) - Complete blood count (CBC) - Renal function test (BUN, SCr) - Liver function test (AST, ALT) - Basic electrolytes (FBS, Na, K, Cl, CO₂) - Carbon monoxide test - SF-12v2 - EQ-5D-5L 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacy and safety assessment - Quality of life assessment
3 (24-week)	<ul style="list-style-type: none"> - Carbon monoxide test - SF-12v2 - EQ-5D-5L 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacy assessment - Quality of life assessment
4 (52-week)	<ul style="list-style-type: none"> - Carbon monoxide test - SF-12v2 - EQ-5D-5L 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacy assessment - Quality of life assessment

Participants would receive three blood tests for complete blood count, liver function test, renal function (BUN and serum creatinine), and basic electrolytes on the first day (visit 0), 4-week and 12-week study. Moreover, participants would receive an exhaled carbon monoxide test at each visit.

4.5 Variables

Independent variables:

- The baseline characteristic of participants included gender, age, marital status, level of education, occupational, income, history of alcoholic drinking, history of drinking tea and coffee, body mass index, comorbidities, and concurrent medication.
- The smoking history of the subjects included the age at which they started smoking, duration of smoking, nicotine addiction, history of quitting smoking, motivation to quit smoking, and the level of behavioral change to quit smoking based on The Transtheoretical Model.
- Participants' history of quitting smoking included the number of quit smoking, the longest time to quit smoking, the method used to quit smoking in the past, motivation to quit smoking in the past, and the reason for recurrent smoking.

4.6 Dependent or outcome variables:

The primary outcome of this study was to measure the abstinence rate of quit smoking since the quit date. Based on West and colleague, which had set the standard (Russell Standard) to evaluate smoking cessation in the study with scheduled quit date and face-to-face communication between healthcare professionals and participants, they were advised to monitor and assess patients for 6-12 months after scheduled quit date (101). Stop smoking is defined by self-reported smoking cessation plus measure exhaled CO, which must be less than 10 ppm. Thus, the primary outcome in this study would be the continuous abstinence rate (CAR) at 4 and 12 weeks after the scheduled quit date. The secondary outcome of this study would be the continuous abstinence rate (CAR) at 24 and 52 weeks and the point prevalence abstinence rate (PAR) at 4, 12, 24, and 52 weeks after the quit date. Participants without exhaled CO level measurement would be categorized as failing to quit smoking. Subjects who

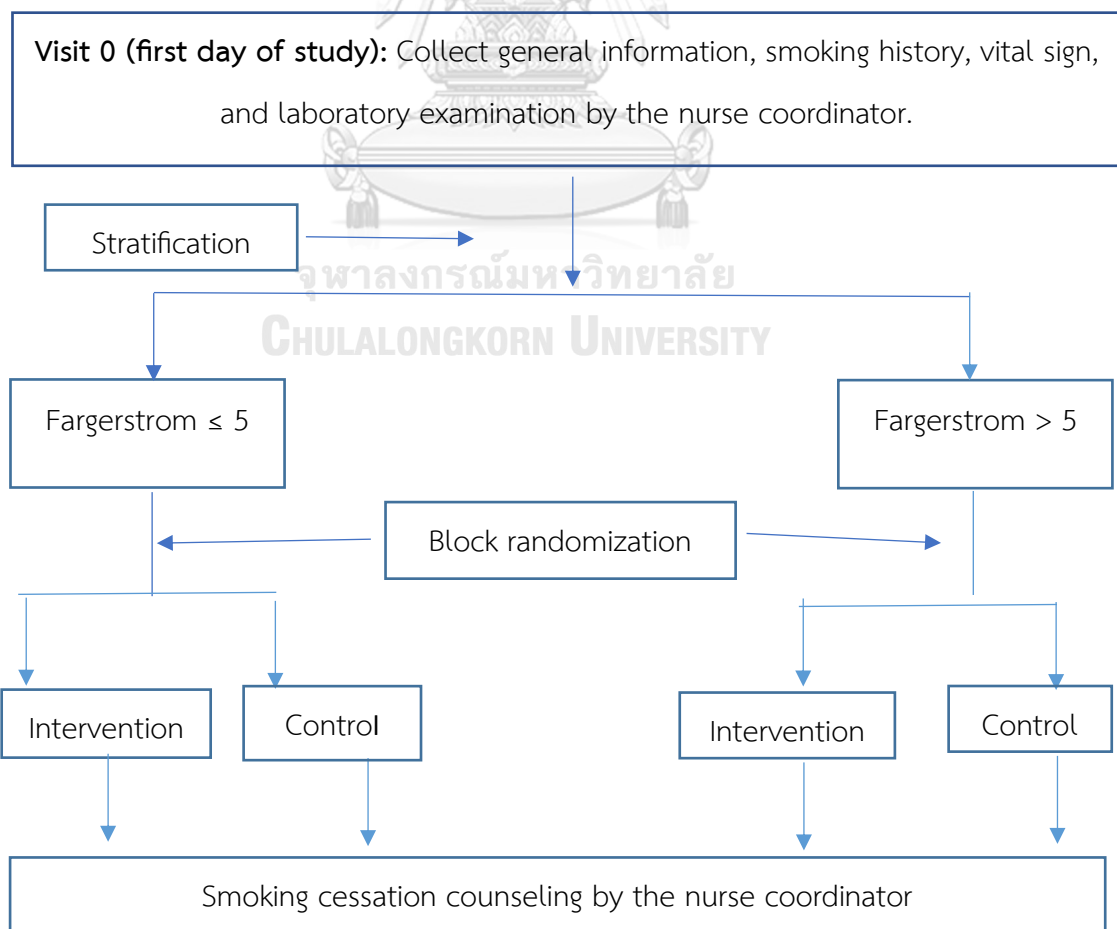
discontinued the study or were lost to follow-up will be classified as smokers for the remainder study.

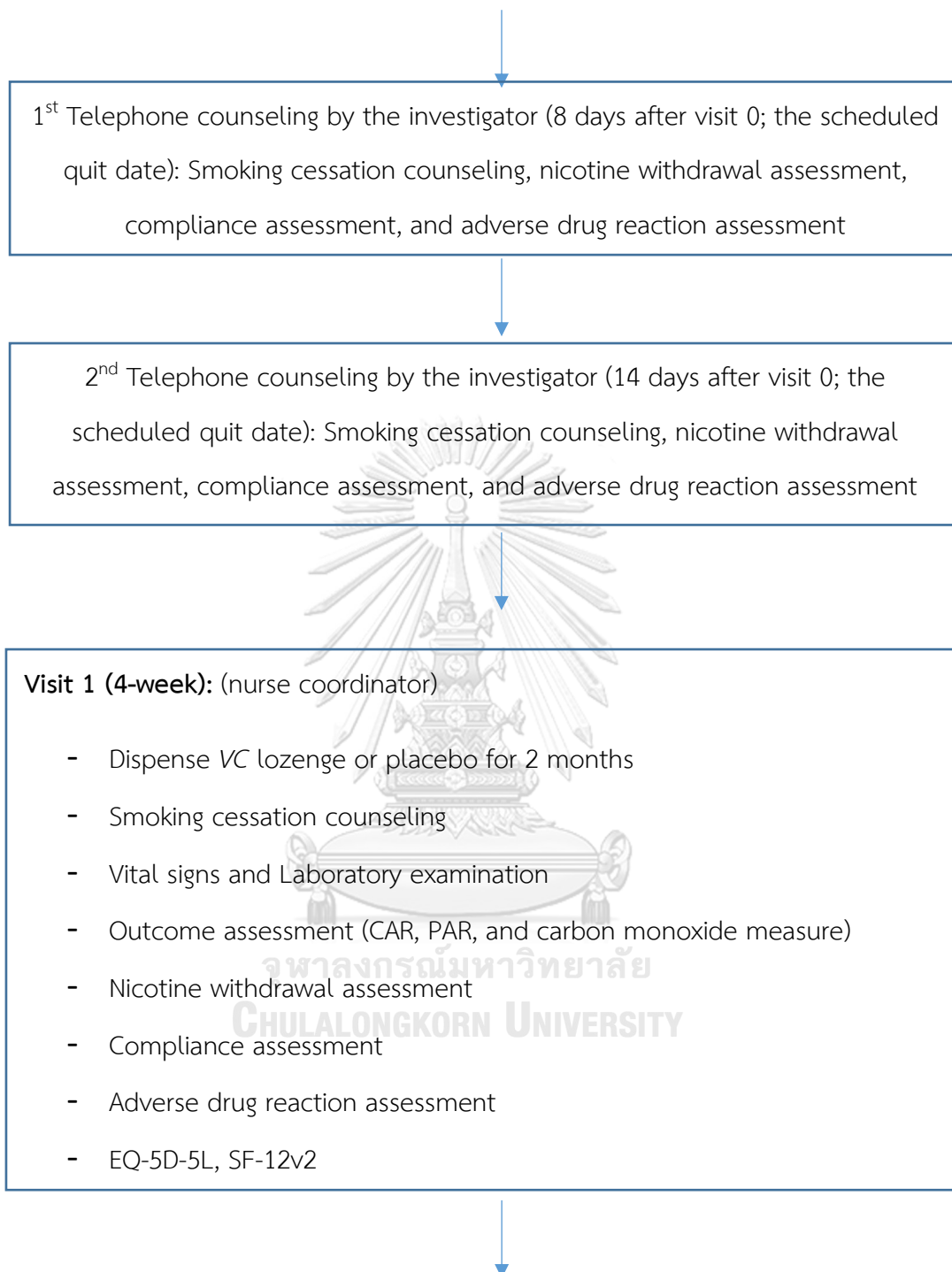
4.7 Intervention

- The intervention group would receive a VC lozenge, one tablet thrice daily for 12 consecutive weeks, starting on the first day of study (visit 0).
- The control group would receive a placebo of VC lozenge, one tablet three times a day for 12 consecutive weeks, starting on the first day of study (visit 0).

Both groups would receive similar advice to quit smoking from the healthcare professional training for smoking cessation counseling and conduct the same activities specified in the study.

4.8 Follow-up





Visit 2 (12-week): (by nurse coordinator)

- Smoking cessation counseling
- Vital signs and Laboratory examination
- Outcome assessment (CAR, PAR, and carbon monoxide measure)
- Nicotine withdrawal assessment
- Compliance assessment
- Adverse drug reaction assessment
- EQ-5D-5L, SF-12v2

Visit 3 (24-week): (by nurse coordinator)

- Smoking cessation counseling
- Outcome assessment (CAR, PAR, and carbon monoxide measure)
- EQ-5D-5L, SF-12v2

Visit 4 (52-week): (by nurse coordinator)

- Smoking cessation counseling
- Outcome assessment (CAR, PAR, and carbon monoxide measure)
- EQ-5D-5L, SF-12v2

Data analysis

4.9 Tools

- Recruit form, Patient collection form, Fargerstrom test, Research information, Consent form, SF-12v2 Thai version (appendix), and EQ-5D-5L Thai version (appendix).
- VC lozenge (appendix)
- Carbon monoxide detector (appendix)

4.10 Data analysis

Descriptive statistics such as percentage, mean, and standard deviation would be used to report participants' basic information, adverse reactions, and withdrawal symptoms during the study.

To test the difference in baseline characteristics between the intervention and control groups, the chi-square test or Fisher exact was used to test the difference for nominal scale variables. An independent t-test, or Mann-Whitney U test, was preferred for the interval or ratio scale.

Table 5 Statistical Analysis information

Hypothesis	Variable	Statistical use
The efficacy of VC lozenge for smoking cessation was not significantly different from the placebo group at 4 weeks.	Dependent variable: categorical variable (quitter =0, fail to quit=1) Independent variable: categorical (Placebo=0, VC =1)	Logistic regression
The efficacy of VC lozenge for smoking cessation was not significantly different from the placebo group at 12 weeks.	Dependent variable: categorical variable (quitter =0, fail to quit=1) Independent variable: categorical (Placebo=0, VC =1)	Logistic regression

The efficacy of VC lozenge for smoking cessation was not significantly different from the placebo group at 24 weeks.	Dependent variable: categorical variable (quitter =0, fail to quit=1) Independent variable: categorical (Placebo=0, VC =1)	Logistic regression
The efficacy of VC lozenge for smoking cessation was not significantly different from the placebo group at 52 weeks.	Dependent variable: categorical variable (quitter =0, fail to quit=1) Independent variable: categorical (Placebo=0, VC =1)	Logistic regression
The safety of VC lozenge for smoking cessation was not significantly different from the placebo group during three months of therapy.	Dependent variable: categorical variable (number of participants who developed adverse reactions between two groups.	Chi-square test
The difference in mean of laboratory data between the 2 groups was not significant.	Dependent variable: continuous variable	Repeated measurement ANOVA
The difference in mean of laboratory data between baseline, 1, and 3 months was not significant	Dependent variable: continuous variable	Repeated measurement ANOVA
The difference in mean of EQ-5D-5L between 2 groups was not significant	Dependent variable: continuous variable	Repeated measurement ANOVA

The difference in mean of SF-6D between 2 groups was not significant	Dependent variable: continuous variable	Repeated measurement ANOVA
--	---	----------------------------

In addition, The P-values for all hypothesis tests were two-sided and statistical significance was set at $p < 0.05$.

All statistical analyses were performed using SPSS software version 28.

5. Ethical consideration

This research study was conducted after the ethics committees of each participant site (Lerdsin Hospital, Chest Institute, Phramongkutklo Hospital, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Paolo Memorial Phaholyothin Hospital, and Chulalongkorn University) approved the study proposal and granted permission to enroll a patient (appendix).

The main ethical principles to be considered in conducting this research study were respect for persons, confidentiality, and beneficence /non-maleficence. The study must be approved by the ethics committee of each study site before initiating the study.

5.1 Respect for the person

Individuals were autonomous beings. They had the right to decide whether they get involved in this research. This fact would be stated clearly in the interview process. Informed consent would be provided for research participants. Before consent was signed, the researcher would give details of the nature and purpose of the research, the potential subjects, who would have access to the data, and the proposed outcome. Participants would be given adequate time to consider their participation.

5.2 Confidentiality

Participant information would protect the anonymity and privacy of the respondents contributing to the confidentiality of the responses. The data collection form would not be named to ensure that confidentiality was truly protected.

5.3 Beneficence/Non-beneficence

Study follow-up, patient medical, and laboratory assessment were based on the revised version of Thailand's the Tobacco Use Treatment Guidelines 2012 to ensure that patients got standard care and were limited to examinations and blood tests. A written guarantee would be given to the participants that the data collected would remain confidential and that only the researcher and the statistician employed by the researcher would have access to it.

5.4 Justice

This study will use the principle of probability sampling by using Computer-generated random number lists. Hence every patient would have an equal chance to be randomized into each group.

Chapter 4 Results

This study is a multicenter randomized, paralleled, double-blind, controlled trial to investigate the efficacy and safety of *Vernonia cinerea* (VC) lozenges for smoking cessation in non-communicable disease patients (NCDs) compared to placebo at 4 and 12 weeks. In this study, we collected data from September 2017 to December 2021.

4.1. Baseline characteristics, history of smoking, history of quitting smoking

Initially, we planned to recruit 260 participants and equally divided them into two groups. Nonetheless, because of the COVID-19 pandemic in 2019, which had a significant effect on patient enrollment and follow-up, thus at the end of the study, we could enroll 93 NCDs patients (Table 7) who were ready to quit smoking and fulfilled the inclusion criteria to participate in the study then divided by Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) into two groups, less than 5 and equal to 5 and above. Subsequently, block randomization was performed using the block of 4, divided into VC lozenges and the placebo group. In the study group, there were 45 cases, while in the control group, there were 48 cases. Four weeks after the intervention, 11 patients (23%) lost followed up in the intervention group, while 15 cases (31%) in the control group lost followed up. At 12 weeks, there were 6 (18%) and 7 (21%) participants lost, followed up in the intervention and control groups, respectively (Figure 1).

Table 7 Number of participants in each setting

Setting	Number of participants
Phramongkutklao Hospital	47
Lerdsin Hospital	15
Chest Institute	10
Paolo Memorial Phaholyothin Hospital	9
Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital	6
Roenya Community Pharmacy	4

Osotsala Community Pharmacy	2
-----------------------------	---

The average age of participants in this study was 52.47 ± 13.01 years. About 87% were male. The average body weight and body mass index were 69.54 ± 14.06 kg and 25.01 ± 4.43 kg/m², respectively. There were about 67% of the sample were married. The most common educational background in this study was high school/ vocational certificate (26.90%), Bachelor's degree (23.70%), and Junior high school (20.40%). The participant's average monthly income is around 20,000 baht; about half of the sample had income between 10,000-24,999 baht. About 50% denied a history of alcohol drinking, and 30% drank alcohol at least thrice weekly (Table 8).

The baseline characteristics of the two study participant groups did not differ statistically significantly ($p > 0.05$) except for the educational background ($p = 0.049$). The average age of the intervention group was 52.96 ± 12.40 and 52.02 ± 13.67 years for the placebo group. Most participants were male (about 87%) in both groups. The average body weight of the participants in the intervention group was 67.43 ± 15.09 and 71.50 ± 12.87 kg for the placebo group, and the body mass index was 24.71 ± 4.71 kg/m² and 25.29 ± 4.17 kg/m², respectively. About two-thirds of patients in the two groups were married. The majority of the sample education is below the Bachelor's level. Nearly half of the patients denied alcohol drinking. The participant's average monthly income is around 20,000 baht; most earn about 10,000-49,999 baht monthly (Table 9).

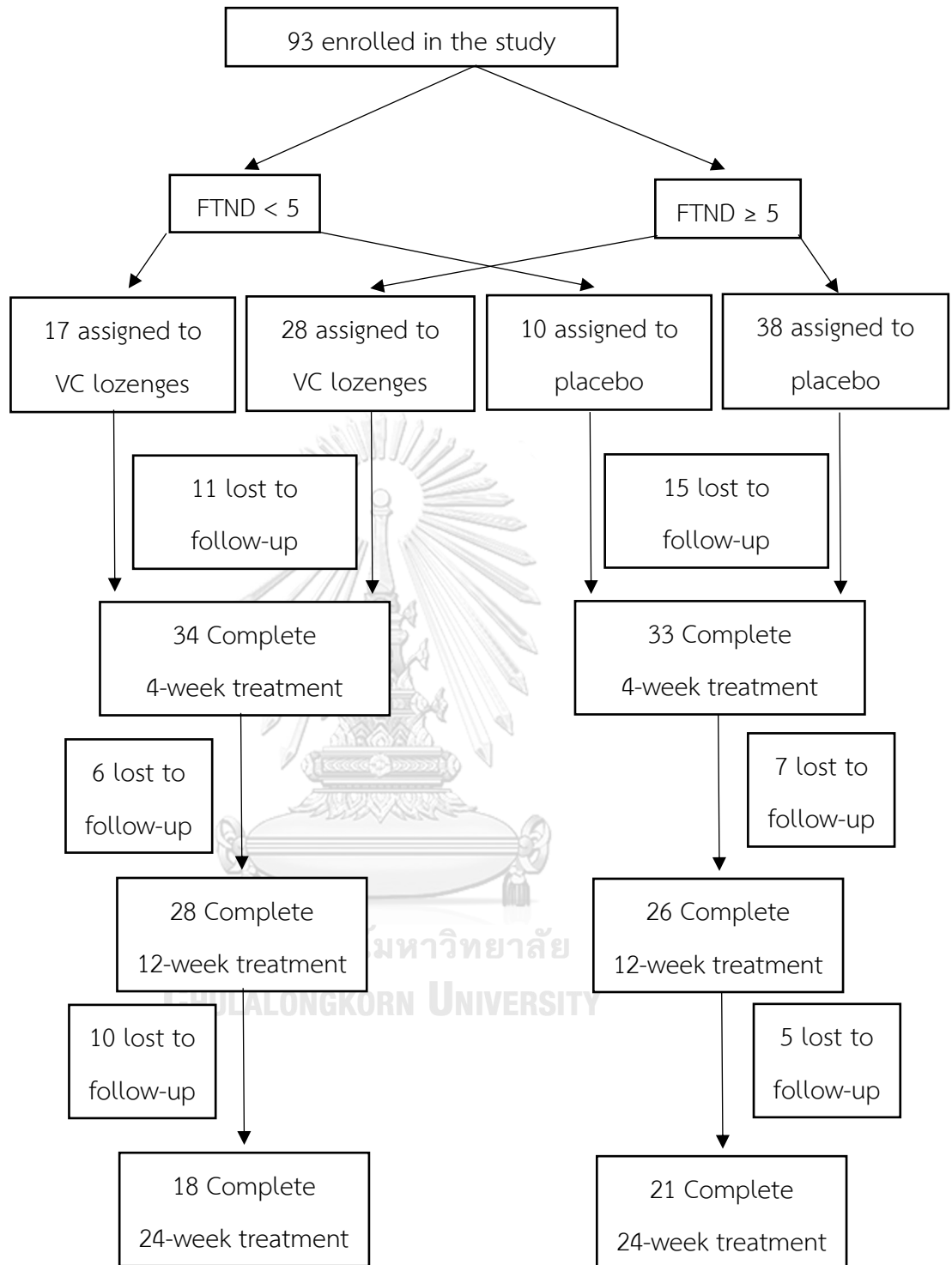


Figure 2 Randomization, Treatment, and Follow-up of the Patients.

Table 8 Baseline characteristic of all participants in the study

	n=93
Age, year (median, [IQR])	55 (44-62)
Sex	
Male (%)	81 (87.10)
Female (%)	12 (12.90)
Weight, kg (median, [IQR])	68.91 (61.00-76.00)
Body mass index (kg/m ²) (median, [IQR])	24.58 (22.62-27.04)
Marital status	
Married (%)	62 (66.70)
Single (%)	21 (22.60)
Widow (%)	7 (7.50)
Divorced (%)	3 (3.20)
Education	
Post-graduated (%)	7 (7.50)
Bachelor's degree (%)	22 (23.70)
High vocational certificate (%)	7 (7.50)
High school/ vocational certificate (%)	25 (26.90)
Junior high school (%)	19 (20.40)
Primary school (%)	11 (11.80)
Uneducated (%)	2 (2.20)
Occupation	
Self-employed (%)	20 (21.50)
Merchant (%)	16 (17.20)
Retired (%)	12 (12.90)
Government officer (%)	12 (12.90)
Employee (%)	14 (15.10)
Unemployed (%)	10 (10.80)
Soldier (%)	6 (6.50)
Monk (%)	2 (2.20)
College student (%)	1 (1.10)

The income per month, bath; (median, [IQR])	20000 (11832-29110)
<5000 baht (%)	6 (6.50)
5000-9999 baht (%)	7 (7.50)
10000-24999 baht (%)	44 (47.30)
25000-49999 baht (%)	29 (31.20)
50000-99999 baht (%)	3 (3.20)
≥ 100000 baht (%)	4 (4.30)
History of alcohol drinking	
≥ 3 days/week (%)	29 (31.20)
< 3 days/week (%)	14 (15.10)
No alcohol drinking (%)	50 (53.80)

Table 9 Baseline characteristic of intervention and control group

	VC lozenges (n=45)	Placebo (n=48)	P-value
Age, year (median, [IQR])	56 (45-60)	54.5 (43.5-63)	0.957 ¹
Sex			0.905
Male (%)	39 (86.67)	42 (87.5)	
Female (%)	6 (13.33)	6 (12.5)	
Weight, kg (median, [IQR])	65.00 (57.00-77.00)	69.76 (64.80-75.75)	0.093 ¹
Body mass index (kg/m ²) (median, [IQR])	24.84 (20.94-27.24)	24.83 (23.07-26.67)	0.617 ¹
Marital status			0.978 ²
Married (%)	30 (66.67)	32 (66.67)	
Single (%)	11 (24.44)	10 (20.83)	
Widow (%)	3 (6.67)	4 (8.33)	
Divorced (%)	1 (2.22)	2 (4.17)	
Education			0.049 ²
Post-graduated (%)	5 (11.11)	2 (4.17)	
Bachelor's degree (%)	6 (13.33)	16 (33.33)	

High vocational certificate (%)	1 (2.22)	6 (12.5)	
High school/ vocational certificate (%)	14 (31.11)	11 (22.92)	
Junior high school (%)	10 (22.22)	9 (18.75)	
Primary school (%)	8 (17.78)	3 (6.25)	
Uneducated (%)	1 (2.22)	1 (2.08)	
Occupation			0.969 ²
Self-employed (%)	11 (24.44)	8 (16.67)	
Merchant (%)	7 (15.56)	8 (16.67)	
Retired (%)	7 (15.56)	5 (10.42)	
Government officer (%)	6 (13.33)	6 (12.5)	
Employee (%)	5 (11.11)	8 (16.67)	
Unemployed (%)	5 (11.11)	5 (10.42)	
Soldier (%)	4 (8.89)	3 (6.25)	
Monk (%)	1 (2.22)	1 (2.08)	
College student (%)	1 (2.22)	2 (4.17)	
The income per month, bath; (median, [IQR])	20000 (10500-28980)	20000 (11916-30000)	0.658 ¹
<5000 baht (%)	2 (4.44)	4 (8.33)	
5000-9999 baht (%)	3 (6.67)	4 (8.33)	
10000-24999 baht (%)	23 (51.11)	21 (43.75)	
25000-49999 baht (%)	14 (31.11)	15 (31.25)	
50000-99999 baht (%)	1 (2.22)	2 (4.17)	
≥ 100000 baht (%)	2 (4.44)	2 (4.17)	
History of alcohol drinking			0.936
≥ 3 days/week (%)	13 (28.89)	16 (33.33)	
< 3 days/week (%)	8 (17.78)	6 (12.5)	
No alcohol drinking (%)	24 (53.33)	26 (54.17)	

¹Man-Whitney U, ²Fisher exact test

4.2. Baseline history of smoking and history of quitting smoking

In our study, the age at which participants started smoking was 18.77 ± 7.12 years. The youngest smoking age was 7 years old. The average duration of smoke for samples was 33.45 ± 14.76 years; more than half of them smoked longer than 30 years (Table 10).

In this study, daily cigarette consumption was 16 ± 8.02 . About 60% smoked 10-15 cigarettes daily, and 10% smoked more than 20. Half of our participants had a history of quitting smoking, with an average number of attempts only once, mainly using the cold turkey technique. The mean duration of quit smoking was 192.56 ± 206.21 days. The shortest and longest quit smoke periods were 1 and 1460 days, respectively. Around 40% of the sample with a history of quitting smoke developed withdrawal symptoms, mostly anger. The most common reasons for recurrent smoking were stress, social, feeling angry, and seeing other people smoke. The FTND test result for nicotine dependence was 4.89 ± 1.99 points. All participants have levels of nicotine addiction classified as mild, moderate, and severe in about 30% for each category. Half of the participants had psychosocial addiction. The average exhaled carbon monoxide level in the study was 14.83 ± 6.95 ppm. This study's top reasons for quitting smoking were health issues, quitting smoking for the family, and financial matters. About 31.20% of patients in this study had close friends or family with smoking habits.

Table 10 Baseline history of smoking and history of quitting smoking of all participants in the study

	n=93
Age of start smoking (median, [IQR])	18 (15-20)
No. of years smoked (median, [IQR])	38 (24-44)
≤ 10 years (%)	8 (8.60)
11-20 years (%)	12 (12.90)
21-30 years (%)	20 (21.50)
> 30 years (%)	53 (57.00)

Type of cigarette use	
Regular cigarette (%)	93 (100.00)
Self-rolled cigarette (%)	4 (4.30)
No. of cigarettes/day, (median, [IQR])	12 (10-20)
10-15 cigarettes/day (%)	57 (61.30)
16-20 cigarettes/day (%)	25 (26.90)
> 20 cigarettes/day (%)	11 (11.80)
History of quit attempt (%)	52 (55.90)
Cold turkey (%)	47 (90.40)
Medication	3 (5.80)
Other	2 (3.80)
Number of quit attempts (median, [IQR])	1 (0-2)
Duration of quit smoke, day; (median, [IQR])	188 (60-198)
History of withdrawal symptoms (%)	40 (83.30)
Angry	34
Increase appetite	8
Loss of concentration	5
Anxiety	3
Nausea	1
Depression	1
Loss of energy	2
Fatigue	2
Insomnia	2
Somnolence	1
Past motivation for quitting smoking	
Health	33
Family	20
Social	10
Finance	12

Health care	9
Fear of dead	9
Reason for recurrent smoke	
Stress	21
Social	13
Alcohol drinking	9
Saw other people smoke	10
Just one puff	8
Feeling angry	10
Craving	3
FTND (median, [IQR])	5 (3-6)
0-3 points (%)	27 (29.00)
4-5 points (%)	32 (34.40)
≥ 6 points (%)	34 (36.60)
Psychosocial addiction	
Yes (%)	51 (54.80)
No (%)	42 (45.20)
Exhaled carbon monoxide level, ppm (median, [IQR])	13 (10-17)
Motivation for smoking cessation	
Health	76
Finance	26
Social	14
Family	41
Health care	22
Fear of dead	14
Boring	2
Close people smoke	
Yes (%)	29 (31.20)
No (%)	64 (68.80)

There was no difference in the smoking history of subjects in the study group and the control group at the start of the study except for the number of cigarettes smoked per day. The age at which the subjects started smoking in the study group and the control group were 18.89 ± 7.37 and 18.67 ± 6.95 years, respectively. The youngest age to start smoking in the study group was ten years, and the control group was seven years old. The duration of smoking was 33.42 ± 14.61 years in the study group and 33.48 ± 15.07 years in the control group. About 80% of the subjects in both groups smoked for over 20 years. Two samples in each group used regular and self-rolled cigarettes (Table 11).

The number of cigarettes smoked per day in the control group was significantly higher than in the intervention group ($P=0.048$). The study group smoke about 14.07 ± 6.12 cigarettes per day, and the control group used 17.79 ± 9.16 cigarettes daily. Approximately 4.44% and 18.75% of the study and control groups, respectively, smoked more than 20 daily cigarettes. The level of nicotine addiction assessed using the FTND test was 4.53 ± 1.96 points in the study group and 5.23 ± 1.98 points in the control group. The study and control groups had 33.33% and 39.58% severe nicotine addictions, respectively. About half of the participants in each group had psychosocial addiction to smoking. In the intervention group, the exhaled carbon monoxide level was 13.40 ± 5.11 ppm, while in the control group, it was 15.94 ± 7.10 ppm. There were no statistical significance differences between the two groups. In this study, the most common motivation to quit smoking in both the study group and the control group were health problems, quitting smoking for the family, financial issues, and motivation by healthcare providers. Patients close to people who smoked were 31.11% in the intervention group and 31.25% in the control group.

Table 11 Baseline history of smoking and history of quitting smoking of intervention and control group

	VC lozenges (n=45)	Placebo (n=48)	P-value
Age of start smoking (median, [IQR])	18 (15-20)	18 (15-20)	0.731 ¹
No. of years smoked (median, [IQR])	39 (24-40)	34 (22-45.4)	0.675 ¹
≤ 10 years (%)	4 (8.89)	4 (8.33)	
11-20 years (%)	5 (11.11)	7 (14.58)	
21-30 years (%)	9 (20)	11 (22.92)	
> 30 years (%)	27 (60)	26 (54.17)	
Type of cigarette use			1.000 ²
Regular cigarette (%)	45 (100.00)	48 (100.00)	
Self-rolled cigarette (%)	2 (4.44)	2 (4.17)	
No. of cigarettes/day, (median, [IQR])	10 (10-20)	15 (10-20)	0.048 ¹
10-15 cigarettes/day (%)	31 (68.89)	26 (54.17)	
16-20 cigarettes/day (%)	12 (26.67)	13 (27.08)	
> 20 cigarettes/day (%)	2 (4.44)	9 (18.75)	
History of quit attempt (%)	27 (60)	24 (50)	0.333
Cold turkey (%)	25 (92.6)	22 (92)	
Medication	1 (3.7)	2 (8)	
Other	1 (3.7)	0	
Number of quit attempts (median, [IQR])	1 (0-2)	1 (0-1.5)	0.524 ¹
Duration of quit smoke, day; (median, [IQR])	184 (45-197)	188 (75-199)	0.526 ¹
History of withdrawal symptoms (%)	20 (44.44)	20 (41.67)	0.703 ²
Angry	17	17	
Increase appetite	6	2	
Loss of concentration	2	3	
Anxiety	2	1	
Nausea	1	0	

Depression	1	0	
Loss of energy	1	1	
Fatigue	1	1	
Insomnia	0	2	
Somnolence	0	1	
Past motivation for quitting smoking			
Health	16	17	
Family	11	9	
Social	5	5	
Finance	5	7	
Health care	4	5	
Fear of dead	2	7	
Reason for recurrent smoke			
Stress	12	9	
Social	6	7	
Alcohol drinking	6	3	
Saw other people smoke	5	5	
Just one puff	4	4	
Feeling angry	6	4	
Craving (%)	2	1	
FTND (median, [IQR])	5 (3-6)	5 (4-6.5)	0.147 ¹
0-3 points (%)	17 (37.78)	10 (20.83)	
4-5 points (%)	13 (28.89)	19 (39.58)	
≥ 6 points (%)	15 (33.33)	19 (39.58)	
Psychosocial addiction			0.833
Yes (%)	25 (55.60)	26 (54.20)	
No (%)	20 (44.40)	22 (45.80)	
Exhaled carbon monoxide level, ppm (median, [IQR])	12 (10-15)	14 (10-18)	0.110 ¹
Motivation for smoking cessation			
Health	37	38	

Finance	10	16	
Social	9	5	
Family	21	20	
Health care	12	10	
Fear of dead	7	7	
Boring	1	1	
Close people smoke			0.988
Yes (%)	14 (31.11)	15 (31.25)	
No (%)	31 (68.89)	33 (68.75)	

¹Man-Whitney U, ²Fisher exact test

FTND: Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

This study included 27 (60%) and 24 (50%) patients with a history of quitting smoking enrolled in the study and control groups, respectively. The history of smoking cessation between the two groups was not a statistically significant difference. Nonetheless, the number of quit smoking in the intervention group (1.16 ± 1.41) was not a statistically significant difference when compared to the control group (1 ± 1.26). The average most extended abstinence period was 207.78 ± 262.97 and 178.30 ± 134.42 days in the study and control groups, respectively. For the methods used to quit smoking, almost all participants used the cold turkey method. No patients in this study had a history of using medication to quit smoking. The history of withdrawal symptoms was not different between the two groups (The most common motivations for quitting smoking in the past for the study and control groups were health problems, and for the family, the exact cause at this time. The typical reason for patients to resume after quitting included stress, social, feeling angry, and alcohol drinking.

4.3. Baseline past medical history and laboratory data

In this study, the most prevalent NCDs was hypertension (58.10%), which was followed by dyslipidemia (34.40%) and diabetes (30.10%) (Table 12). Other conditions include COPD, cardiovascular disease, allergic rhinitis, dyspepsia, cerebrovascular disease, gout, and hyperthyroid.

Table 12 Baseline past medical history of participants enrolled in the study

	n=93
Underlying disease	
Hypertension (%)	54 (58.10)
Diabetes (%)	28 (30.10)
Dyslipidemia (%)	32 (34.40)
Cardiovascular disease (%)	8 (8.60)
Cerebrovascular disease (%)	3 (3.20)
Allergic rhinitis (%)	5 (5.40)
Asthma (%)	2 (2.20)
COPD (%)	8 (8.60)
Dyspepsia (%)	4 (4.30)
Gout (%)	2 (2.20)
Hyperthyroid (%)	1 (1.10)

The two groups' past medical history was not significantly different statistically ($p>0.05$). The most common NCD found in this study was hypertension (62.22% in the intervention and 54.17% in the control group), followed by dyslipidemia (31.11% in the intervention and 37.5% in the control group) and diabetes (35.56% in the intervention and 25% in the control group). Other diseases include cardiovascular disease, cerebrovascular disease, asthma, and COPD (Table 13).

Table 13 Baseline past medical history of intervention and control group

	VC lozenges (n=45)	Placebo (n=48)	P-value
Underlying disease			
Hypertension (%)	28 (62.22)	26 (54.17)	0.431
Diabetes (%)	16 (35.56)	12 (25)	0.267
Dyslipidemia (%)	14 (31.11)	18 (37.5)	0.517
Cardiovascular disease (%)	5 (11.11)	3 (6.25)	0.477 ²
Cerebrovascular disease (%)	2 (4.44)	1 (2.08)	0.609 ²
Allergic rhinitis (%)	2 (4.44)	3 (6.25)	1.000 ²
Asthma (%)	1 (2.22)	1 (2.08)	1.000 ²
COPD (%)	3 (6.67)	5 (10.42)	0.715 ²
Dyspepsia (%)	3 (6.67)	1 (2.08)	0.351 ²
Gout (%)	2 (4.44)	0 (0.00)	0.231 ²
Hyperthyroid (%)	1 (2.22)	0 (0.00)	0.484 ²

¹Man-Whitney U, ²Fisher exact test

Laboratory data results showed no statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$), except for lymphocyte count, which was higher in the intervention group (Table 14).

Table 14 Baseline laboratory data of intervention and control group

	VC lozenges (n=45)	Placebo (n=48)	P-value
FBS (mg/dl), (median, [IQR])	115 (110-119)	115 (109-118)	0.413 ¹
BUN (mg/dl), (median, [IQR])	11.46 (10.70-12.07)	11.75 (10.33-12.64)	0.379 ¹
SCr (mg/dl), (mean±SD)	1.00±0.19	0.95±0.26	0.317
eGFR [CKD-EPI] (mL/min/1.73 m ²), (median, [IQR])	91.00 (74-101)	98.50 (88-107)	0.112 ¹
Sodium (mEq/L), (median, [IQR])	139.1 (138.2-139.9)	138.9 (138.3-139.7)	0.393 ¹
Potassium (mEq/L), (mean±SD)	3.99±0.30	4.02±0.22	0.553
Chloride (mEq/L), (median, [IQR])	102.1 (101.2-103)	101.7 (101-102.9)	0.379 ¹
Bicarbonate (mEq/L), (median, [IQR])	25.7 (24.9-26.5)	25.2 (24.4-25.9)	0.050 ¹
Aspartate aminotransferase (U/L), (median, [IQR])	27.9 (24.4-29.8)	28.3 (26.2-30.2)	0.531 ¹
Alanine aminotransferase (U/L), (median, [IQR])	33.0 (24.0-35.3)	33.7 (29.8-36.7)	0.296 ¹
Hematocrit (%), (median, [IQR])	40.5 (39.0-42.4)	40.2 (38.7-42.6)	0.606 ¹
Hemoglobin (g/dL), (median, [IQR])	14.2 (13.5-14.9)	14.3 (13.6-15.4)	0.509 ¹
RBC (x10 ⁶ /μL), (median, [IQR])	5.01 (4.69-5.29)	4.87 (4.55-5.28)	0.352 ¹
MCV (fl), (median, [IQR])	85.2 (83.2-88.5)	84.1 (82.9-86.3)	0.102 ¹
MCH (pg), (median, [IQR])	28.4 (27.4-29.7)	28.0 (27.3-28.8)	0.123 ¹
MCHC (g/dL), (mean±SD)	33.12±0.87	33.11±0.72	0.939
WBC (x10 ³ /μL), (median, [IQR])	8.5 (7.6-8.5)	8.5 (8.5-8.6)	0.127 ¹
Neutrophil (%), (median, [IQR])	56 (53-58)	56 (55-60)	0.201 ¹
Lymphocyte (%), (median, [IQR])	34 (32-36)	32 (31-35)	0.038 ¹
Eosinophil (%), (median, [IQR])	4 (3-5)	4 (2-4)	0.216 ¹

Monocyte (%), (median, [IQR])	6 (5-6)	6 (5-6)	0.863 ¹
Basophil (%), (median, [IQR])	0.5 (0.4-0.7)	0.5 (0.4-0.7)	0.779 ¹

¹Man-Whitney U

4.4 Effectiveness of VC lozenges for quitting smoking

The primary outcome for evaluating the efficacy of VC lozenge in this study was continuous abstinence rates (CAR), defined as the percentage of participants remaining continuously abstinent from visit 0 to weeks four and twelve. The secondary outcomes included CAR at twenty-four weeks, the point prevalence abstinence (PAR), defined as the percentage of self-report of stopping smoking in the previous seven days before each visit.

4.4.1 Continuous Abstinence Rates

CAR in this study was determined as a self-report of stopping smoking from the quit date (visit 0) to the assessment date plus carbon monoxide test < 10 ppm. In week four, it was found that the trend of the CAR of VC lozenges was greater than that of the control group (6 [18%] vs. 1 [3%]; odds ratio [OR] 6.86, [95% confidence interval [CI] 0.78-60.47]), but there was no significant statistical difference (P=0.083) (Table 15 and Figure 3). After adjusting with some potential confounders, there was still no significance (OR 8.14, 95%CI 0.41-162.03).

At the end of week 12 of taking the lozenges, there were four patients (14%) who could quit smoking in the study group and one patient (4%) in the control group (OR 3.84, 95% CI 0.40-36.86). After 24 weeks of follow-up, only one patient in each group quit smoking (OR 1.18, 95% CI 0.07-20.26). Adjusted OR in weeks 12 and 24 also were not significant.

Table 15 Continuous Abstinence Rates (CAR) throughout the 52 weeks of the study

Week	CAR
4-week	
- VC group (n=34)	6 (18.00%)
- Placebo (n=33)	1 (3.00%)

P-value	0.083
OR* (95%CI)	6.86 (0.78-60.47)
Adjusted OR** (95%CI)	8.14 (0.41-162.03)
12-week	
- VC group (n=28)	4 (14.00%)
- Placebo (n=26)	1 (4.00%)
P-value	0.244
OR* (95%CI)	3.84 (0.40-36.86)
Adjusted OR** (95%CI)	0.94 (0.77-1.16)
24-week	
- VC group (n=18)	1 (5.56%)
- Placebo (n=21)	1 (4.76%)
P-value	0.911
OR* (95%CI)	1.18 (0.07-20.26)
Adjusted OR** (95%CI)	1.28 (N/A)
52-week	
- VC group (n=4)	0 (0.00%)
- Placebo (n=8)	1 (12.50%)
P-value	0.999
OR* (95%CI)	N/A
Adjusted OR** (95%CI)	N/A

* Logistic regression

** Factors adjusted in the model included: age, sex, history of alcohol drinking, history of quitting smoke, psychosocial addiction, closing with a smoker, age of starting smoking, number of cigarettes used daily, exhaled CO level, FTND, and duration of smoke.

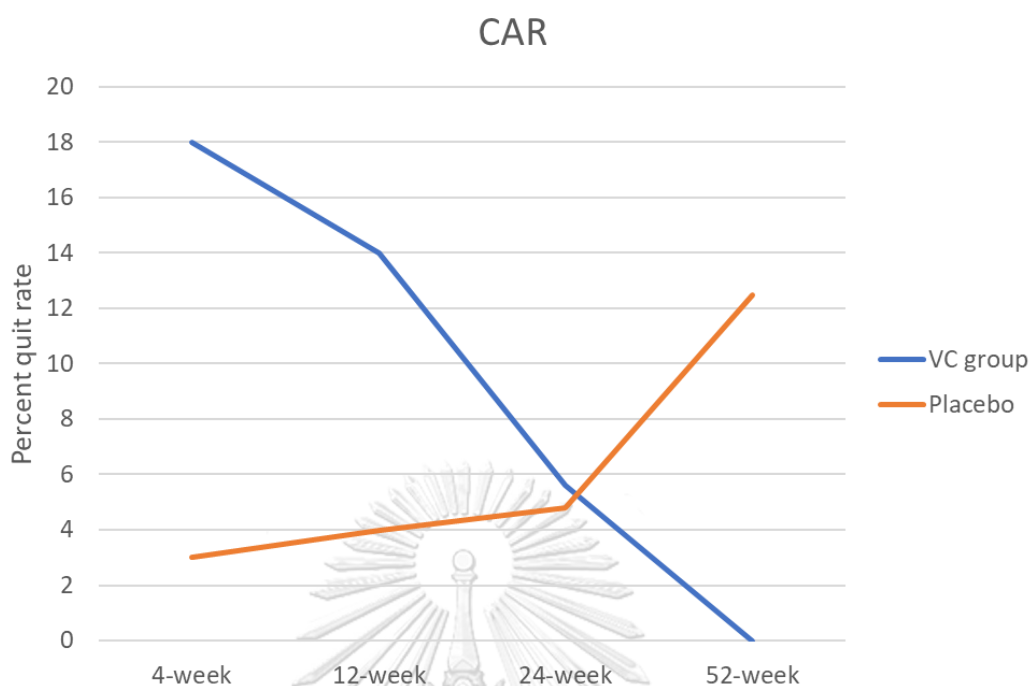


Figure 3 Continuous Abstinence Rates (CAR)

4.4.1.2 Continuous Abstinence Rates in participants who had mild-moderate nicotine addiction (FTND score ≤ 5)

At 4 weeks, in the sample who had FTND score ≤ 5 , the VC group's CAR trend was found to be larger than the control group, but there was no statistical significance (OR 6.00, 95%CI 0.66-54.72; $p=0.112$) (Table 16). Moreover, the CAR of the study group also tends to be higher than the control group at 12 weeks but without statistical significance (OR 3.53, 95%CI 0.35-35.16; $p=0.282$).

Table 16 Continuous Abstinence Rates (CAR) at 4 and 12 weeks in participants who had FTND scores ≤ 5

Week	CAR
4-week	
- VC group (n=25)	6 (19.35%)
- Placebo (n=20)	1 (3.57%)
P-value	0.112
OR* (95%CI)	6.00 (0.66-54.72)
12-week	

- VC group (n=21)	4 (19.05%)
- Placebo (n=16)	1 (6.25%)
P-value	0.282
OR* (95%CI)	3.53 (0.35-35.16)

*Logistic regression

4.4.1.3 Continuous Abstinence Rates in participants who had severe nicotine addiction (FTND score>5)

No participants with severe nicotine addiction could stop smoking as CAR criteria at both 4 and 12 weeks.

4.4.2 Point Prevalence Abstinence Rates

PAR in this study was determined as a self-report of stopping smoking in the previous seven days before each visit, plus a carbon monoxide test < 10 ppm. Compared to the control group, the PAR of VC lozenges was not significantly different in week four (6% vs. 6%, OR 0.97, 95% CI 0.14-7.79). Four patients (14%) in the study group and five (20%) in the control group reached PAR criteria at the end of week 12 (OR 0.64, 95% CI 0.15-2.70). PAR at 24 weeks showed no statistically significant difference between the two groups (2% vs. 4%, OR 0.53, 95% CI 0.08-3.31) (Table 17 and Figure 4). Similarly, at 52 weeks, PAR also showed no statistically significant difference between the two groups. Additionally, there was no significance in adjusted OR on weeks 4, 12, 24, and 52.

Table 17 Point prevalence abstinence rates (PAR) throughout the 24 weeks of the study

Week	PAR
4-week	
- VC group (n=34)	2 (6.00%)
- Placebo (n=33)	2 (6.00%)
P-value	0.975
OR* (95%CI)	0.97 (0.14-7.79)
Adjusted OR** (95%CI)	N/A

12-week	
- VC group (n=28)	4 (14.00%)
- Placebo (n=26)	5 (20.00%)
P-value	0.544
OR* (95%CI)	0.64 (0.15-2.70)
Adjusted OR** (95%CI)	0.92 (0.74-1.15)
24-week	
- VC group (n=18)	2 (11.11%)
- Placebo (n=21)	4 (19.05%)
P-value	0.498
OR* (95%CI)	0.53 (0.08-3.31)
Adjusted OR** (95%CI)	N/A
52-week	
- VC group (n=4)	2 (50.00%)
- Placebo (n=8)	1 (12.50%)
P-value	0.184
OR* (95%CI)	7.00 (0.40-123.35)
Adjusted OR** (95%CI)	N/A

* Logistic regression

** Factors adjusted in the model included: age, sex, history of alcohol drinking, history of quitting smoke, psychosocial addiction, closing with a smoker, age of starting smoking, number of cigarettes used daily, exhaled CO level, FTND, and duration of smoke.

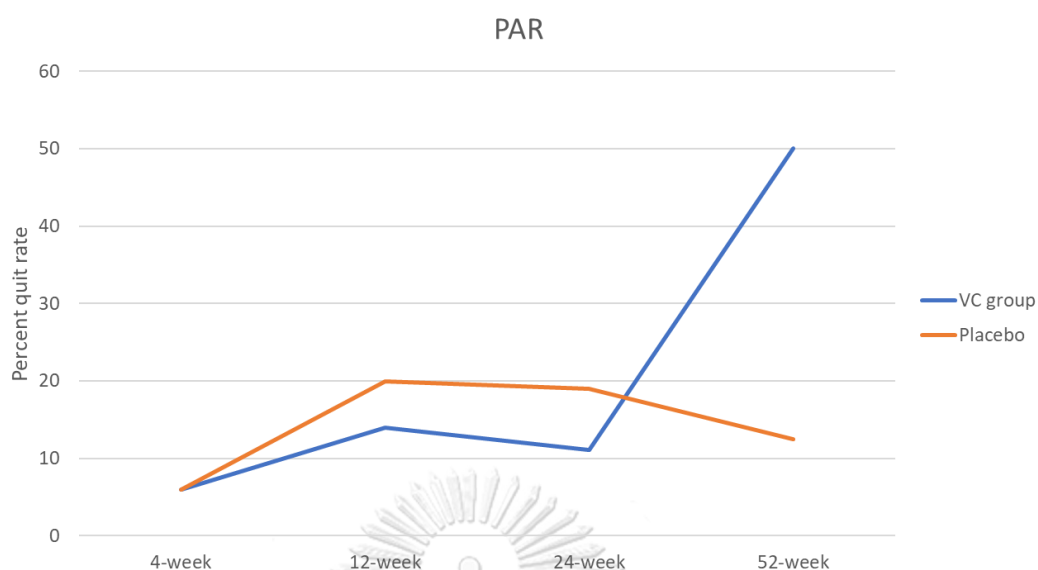


Figure 4 Point prevalence abstinence rates (PAR)

4.4.1.2 Point Prevalence Abstinence Rates in participants who had mild-moderate nicotine addiction (FTND score ≤ 5)

In participants with mild to moderate nicotine addiction, the PAR rate between the intervention and control groups did not reach statistical significance at 4 and 12 weeks (Table 18).

Table 18 Point prevalence abstinence rates (PAR) at 4 and 12 weeks in participants who had FTND scores ≤ 5

Week	PAR
4-week	
- VC group (n=25)	2 (6.00%)
- Placebo (n=20)	2 (6.00%)
P-value	0.815
OR* (95%CI)	0.78 (0.10-6.11)
12-week	
- VC group (n=21)	4 (14.00%)
- Placebo (n=16)	5 (20.00%)
P-value	0.982
OR* (95%CI)	1.02 (0.19-5.37)

*Logistic regression

4.4.1.2 Point Prevalence Abstinence Rates in participants who had severe nicotine addiction (FTND score>5)

At both 4 and 12 weeks, no volunteers had severe nicotine addiction and could quit smoking by PAR criteria.

4.4.3 Participants who could reduce the number of cigarettes used per day

Four weeks after the intervention, the number of patients who can reduce by at least one cigarette per day was 19 (56%) in the intervention group and 20 (61%) in the control group (OR 0.82, 95% CI 0.31-2.18). After week 12, thirteen patients (45%) in the intervention group and twelve (48%) in the control group could reduce the number of cigarettes used per day (OR 0.88, 95% CI 0.30-2.57). At 24 weeks, there was no statistically significant difference between the two groups regarding patients who can reduce by at least one cigarette per day (50% vs. 38.1%, OR 1.62; 95% CI 0.45-5.82) (Table 19 and Figure 5). The adjusted OR for weeks 4, 12, and 24 was also insignificant.

Table 19 Participants who could reduce the number of cigarettes used per day throughout the 24 weeks of the study

Week	Participants who could reduce cigarette daily
4-week	
- VC group (n=34)	19 (56%)
- Placebo (n=33)	20 (61%)
P-value	0.695
OR* (95%CI)	0.82 (0.31-2.18)
Adjusted OR** (95%CI)	0.81 (0.25-2.63)
12-week	
- VC group (n=28)	13 (45%)
- Placebo (n=26)	12 (48%)
P-value	0.816
OR* (95%CI)	0.88 (0.30-2.57)
Adjusted OR** (95%CI)	0.97 (0.84-1.12)
24-week	

- VC group (n=18)	9 (50%)
- Placebo (n=21)	8 (38.1%)
P-value	0.456
OR* (95%CI)	1.62 (0.45-5.82)
Adjusted OR** (95%CI)	0.96 (0.81-1.13)
52-week	
- VC group (n=4)	0 (0.00%)
- Placebo (n=8)	3 (37.5%)
P-value	0.999
OR* (95%CI)	N/A
Adjusted OR** (95%CI)	N/A

* Logistic regression

** Factors adjusted in the model included: age, sex, history of alcohol drinking, history of quitting smoke, psychosocial addiction, closing with a smoker, age of starting smoking, number of cigarettes used daily, exhaled CO level, FTND, and duration of smoke.

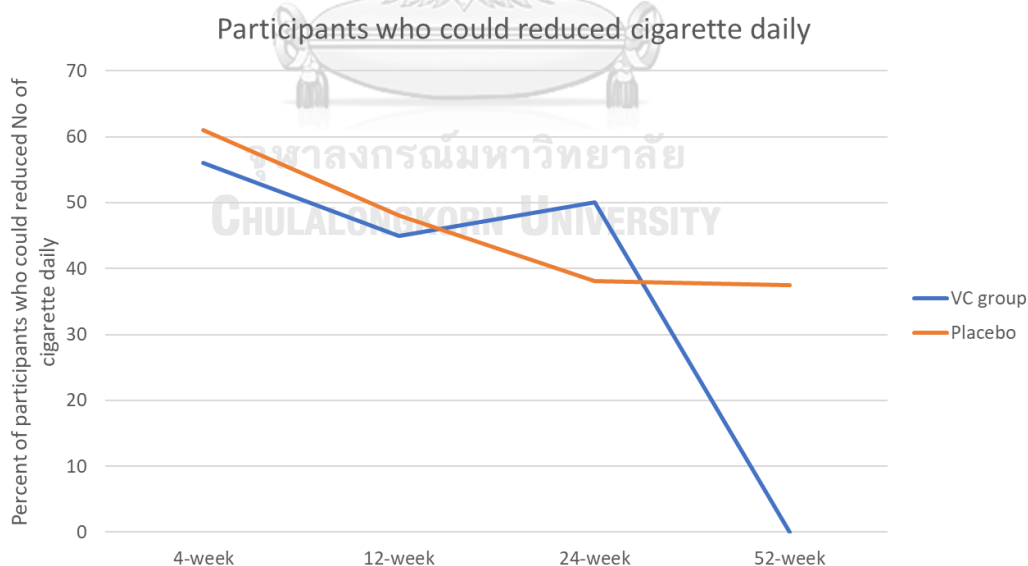


Figure 5 Participants who could reduce the number of cigarettes used per day

4.4.4 Number of cigarettes smoked per day

The number of cigarettes smoked per day was obtained from the interview. At the end of the intervention period (12 weeks), it was found that participants in both

groups had a reduced number of cigarettes smoked per day when compared to baseline. In the intervention group, the number of cigarettes smoked per day decreased by 6.86 (the maximum decrease number was 30 cigarettes per day). There was a reduction in daily cigarette consumption by 9.73 (the maximum decrease number was 30 cigarettes per day) in the control group. However, there was no statistical difference between a change in the number of cigarettes smoked per day between the intervention group and the control group ($P=0.271$) (Table 20).

When comparing the number of cigarettes smoked per day between groups at four weeks, in the intervention group, the number of cigarettes smoked per day was 6.64 ± 6.29 and 11.45 ± 10.71 in the placebo group. There was a statistically significant difference between the two groups ($P=0.045$). In addition, at twelve weeks, the number of cigarettes smoked per day by the intervention group was 7.14 ± 6.56 , compared to 10.15 ± 11.68 in the control group. Still, the two groups had no statistical difference ($P=0.611$).

Table 20 Number of cigarettes smoked per day changed from the start of the study to the end of the study between the intervention and control group.

	Number of cigarettes smoked per day			Mean no. of cigarettes smoked per day changed from the baseline	P-value ¹
	Baseline	4-weeks	12-weeks		
VC (n=28)	14.00±6.66	7.00±6.48	7.14±6.56	-6.86	0.271
Control (n=26)	19.88±10.93	10.77±11.06	10.15±11.68	-9.73	

¹repeated measurement ANOVA

4.4.5 Exhaled carbon monoxide level

This study's exhaled carbon monoxide level was obtained from the Smokerlyzer[®] device. After 12 weeks, compared to baseline, it was shown that

participants in both groups had lower exhaled carbon monoxide levels. The exhaled carbon monoxide level dropped by 5.89 ± 6.18 ppm in the intervention group. Exhaled carbon monoxide levels in the control group were decreased by 8.58 ± 7.70 ppm. However, there was no statistically significant difference between the intervention and control groups regarding a change in the level of carbon monoxide exhaled ($P=0.179$) (Table 21).

At four weeks, the exhaled carbon monoxide level was 6.76 ± 5.06 ppm in the intervention group and 10.67 ± 8.07 cigarettes in the placebo group. Between the two groups, there was a statistically significant difference ($P=0.028$). At twelve weeks, the intervention group had exhaled carbon monoxide level of 7.21 ± 5.37 ppm versus 10.04 ± 9.68 ppm in the control group, although there was no statistically significant difference between the two groups ($P=0.566$).

Table 21 Exhaled carbon monoxide levels changed from the start of the study to the end of the study between the intervention and control groups.

	Exhaled carbon monoxide level			Mean exhaled carbon monoxide level changed from baseline	P-value ¹
	Baseline	4-weeks	12-weeks		
VC (n=28)	13.21 ± 5.70	7.07 ± 5.17	7.21 ± 5.37	-6.00	0.464
Control (n=26)	17.65 ± 8.31	10.27 ± 8.59	10.04 ± 9.68	-7.62	

¹repeated measurement ANOVA

4.5 Safety of VC lozenges for quitting smoking

4.5.1 Adverse events

Adverse events in this study refer to adverse medical events that occurred in subjects who received VC lozenges or placebo, both predictable and unpredictable, and do not necessarily have to be the direct cause or in connection with VC lozenges.

Using a patient interview and volunteer reporting, this study followed up on adverse events during a 12-week lozenges exposure.

No serious adverse events were reported during the use of the VC lozenges. The adverse events that caused subjects to withdraw before the end of the study were one case of myocardial infarction and gastrointestinal cancer in the study group and one case of stroke in the control group. All of these serious adverse events were not related to the study drug.

The most common adverse events in the study group were tongue numbness (46.67%), dry mouth (26.67%), and anorexia (20%). Among the control group's most frequent adverse events were tongue numbness (29.17%), dry mouth (22.92%), and anorexia (14.58%). No statistically significant differences in adverse events between the study and control groups were found (Table 22).

Table 22 Incidence of adverse events in the VC group and placebo group through 12 weeks of treatment

Adverse Drug Reactions	VC Group (n=45)	Placebo group (n=48)	P-value ¹
Tongue numbness (%)	21 (46.67)	14 (29.17)	0.195
Dry mouth (%)	12 (26.67)	11 (22.92)	0.863
Anorexia (%)	9 (20)	7 (14.58)	0.794
Dizziness (%)	7 (15.56)	5 (10.42)	0.562
Dry throat (%)	0 (0)	4 (8.33)	1.000
Headache (%)	4 (8.89)	3 (6.25)	1.000
Insomnia (%)	2 (4.44)	2 (4.17)	1.000
Nausea (%)	2 (4.44)	2 (4.17)	1.000
Somnolence (%)	1 (2.22)	0 (0)	1.000
Stomachache (%)	0 (0)	1 (2.08)	1.000
Myalgia (%)	0 (0)	1 (2.08)	1.000
Palpitation (%)	1 (2.22)	0 (0)	1.000

¹Fisher exact test

When analyzed, adverse events separately between visit 1 (4 weeks) and visit 2 (12 weeks), at 1 month, tongue numbness (44.12%), dry mouth (23.53%), anorexia (11.76%), and dizziness (11.76%) were the most frequent adverse effects in the study group. The most typical adverse effects in the control group were tongue numbness (24.24%), dry mouth (21.21%), and dry throat (15.15%). Tongue numbness was developed in the VC group more than placebo with statistical significance ($p=0.01$), but participants in the placebo group developed dry throat more than the VC group (0.046) (Table 23).

Table 23 Incidence of adverse events in the VC group and placebo group on 4 weeks of treatment

Adverse Drug Reactions	VC Group (n=34)	Placebo group (n=33)	P-value ¹
Tongue numbness (%)	15 (44.12)	8 (24.24)	0.01
Dry mouth (%)	8 (23.53)	7 (21.21)	0.638
Anorexia (%)	4 (11.76)	3 (9.09)	0.693
Dizziness (%)	4 (11.76)	1 (3.03)	0.180
Dry throat (%)	0 (0)	5 (15.15)	0.046
Headache (%)	2 (5.88)	2 (6.06)	1.000
Insomnia (%)	2 (5.88)	2 (6.06)	1.000
Nausea (%)	0 (0)	2 (6.06)	0.486
Somnolence (%)	1 (2.94)	0 (0)	0.486
Myalgia (%)	0 (0)	1 (3.03)	1.000

¹Fisher exact test

At 3 months, the study group's most common side effects were tongue numbness (21.43), anorexia (17.86%), and dry mouth (14.28%). The most frequent side effects in the control group were tongue numbness (23.08%), dry mouth (15.38%), anorexia (15.38%), and dizziness (15.38%). There were no statistically significant differences in the incidence of adverse events between the study and control groups (Table 24).

Table 24 Incidence of adverse events in the VC group and placebo group on 12 weeks of treatment

Adverse Drug Reactions	VC Group (n=28)	Placebo group (n=26)	P-value ¹
Tongue numbness (%)	6 (21.43)	6 (23.08)	0.473
Dry mouth (%)	4 (14.28)	4 (15.38)	0.627
Anorexia (%)	5 (17.86)	4 (15.38)	1.000
Dizziness (%)	3 (10.71)	4 (15.38)	0.592
Headache (%)	2 (7.17)	1 (3.85)	1.000
Nausea (%)	2 (7.17)	0 (0)	0.473
Palpitation (%)	1 (3.57)	0 (0)	1.000

¹Fisher exact test

4.5.2 Laboratory examination results before and after intervention in the VC group and the placebo group

When compared between before and after intervention through weeks twelve, most laboratory data were not changed significantly except fasting blood sugar which increased by about 14 mg/dl (P=0.007), blood urea nitrogen increased by about 1.4 mg/dl (P<0.001), potassium increased by about 0.09 mEq/L (P=0.002), aspartate aminotransferase decreased 8U/L (P<0.001), alanine aminotransferase decreased 9U/L (P<0.001), hematocrit increased by 2% (P<0.001), red blood cell increased about $0.07 \times 10^6/\mu\text{L}$ (P=0.002), white blood cell about $732 \times 10^3/\mu\text{L}$ (P=0.005), neutrophil increased by about 5% (P<0.001), and lymphocyte decrease by about 4% (P<0.001) (Table 25).

Table 25 Laboratory results at baseline and after intervention at 4 and 12 weeks in the VC group (n=28)

Laboratory	Baseline	4 weeks	12 weeks	P-value ¹
Systolic blood pressure (mmHg)	129±16	130±14	131±16	0.802
Diastolic blood pressure (mmHg)	78±11	77±11	76±9	0.549
Heart rate (beat/minute)	80±12	78±11	81±12	0.309
Fasting blood sugar (mg/dl)	114±15	123±25	128±25	0.007

Blood urea nitrogen (mg/dl)	11.5±2.2	12.1±1.6	12.9±1.2	<0.001
Serum creatinine (mg/dl)	1.00±0.20	1.00±0.20	1.03±0.19	0.667
Estimated glomerular filtration rate [CKD-EPI] (ml/min/1.73 m ²)	87.89±20.78	88.21±20.49	86.54±17.76	0.745
Sodium (mEq/L)	139±2	139±2	139±1	0.713
Potassium (mEq/L)	4.14±0.28	4.01±0.34	4.23±0.18	0.002
Chloride (mEq/L)	101.8±1.8	102.3±2.4	102.3±1.2	0.321
Bicarbonate (mEq/L)	25.9±2.0	25.4±1.8	26.1±1.8	0.158
Aspartate aminotransferase (U/L)	27±5	19±2	19±3	<0.001
Alanine aminotransferase (U/L)	29±9	17±4	18±5	<0.001
Hematocrit (%)	40±3	42±3	42±3	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	14.1±1.3	13.8±1.2	14.0±1.2	0.325
Red blood cell (x10 ⁶ /μL)	5.13±0.63	4.94±0.68	5.20±0.66	0.002
Mean corpuscular volume (fl)	84±10	85±10	83±9	0.28
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	28±4	28±3	27±3	0.376
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33±1	33±1	33±1	0.285
White blood cell (x10 ³ /μL)	8120±1448	8024±1370	8843±1388	0.005
Neutrophil (%)	55±8	58±8	60±7	<0.001
Lymphocyte (%)	34±7	32±7	30±7	<0.001
Eosinophil (%)	4±2	4±2	4±2	0.588
Monocyte (%)	6±1	6±1	6±1	0.552
Basophil (%)	0.5±0.3	0.6±0.2	0.5±0.2	0.261

¹repeated-measurement ANOVA

4.5.3 Laboratory examination results before and after intervention between the VC and the placebo group

When comparing laboratory data at baseline through twelve weeks between the intervention and control group, all laboratory examinations showed no statistically significant difference except mean corpuscular volume (P=0.034) and white blood cell (P<0.001) (Table 26).

Table 26 Laboratory results at baseline and after intervention at 4 and 12 weeks in the VC group (n=28)

Laboratory	Baseline	4 weeks	12 weeks	P-value ¹
Systolic blood pressure (mmHg)				0.076
VC group (n=28)	129±16	130±14	131±16	
Placebo group (n=26)	140±15	135±13	135±8	
Diastolic blood pressure (mmHg)				0.561
VC group (n=28)	78±11	77±11	76±9	
Placebo group (n=26)	82±9	80±10	78±8	
Heart rate (beat/minute)				0.408
VC group (n=28)	80±12	78±11	81±12	
Placebo group (n=26)	83±9	80±7	81±7	
Fasting blood sugar (mg/dl)				0.066
VC group (n=28)	114±15	123±25	128±25	
Placebo group (n=26)	122±38	130±48	118±17	
Blood urea nitrogen (mg/dl)				0.136
VC group (n=28)	11.5±2.2	12.1±1.6	12.9±1.2	
Placebo group (n=26)	11.7±2.5	12.0±2.0	11.9±2.5	
Serum creatinine (mg/dl)				0.308
VC group (n=28)	1.00±0.20	1.00±0.20	1.03±0.19	
Placebo group (n=26)	0.89±0.19	0.96±0.22	0.96±0.17	
Estimated glomerular filtration rate [CKD-EPI] (ml/min/1.73 m ²)				0.314
VC group (n=28)	87.89±20.78	88.21±20.49	86.54±17.76	
Placebo group (n=26)	96.42±12.36	90.96±18.47	90.15±16.29	
Sodium (mEq/L)				0.838
VC group (n=28)	139±2	139±2	139±1	
Placebo group (n=26)	138±2	138±2	138±3	
Potassium (mEq/L)				0.969
VC group (n=28)	4.14±0.28	4.01±0.34	4.23±0.18	
Placebo group (n=26)	4.12±0.26	4.00±0.21	4.21±0.20	

Chloride (mEq/L)				0.802
VC group (n=28)	101.8±1.8	102.3±2.4	102.3±1.2	
Placebo group (n=26)	101.0±3.0	101.5±1.9	101.8±2.3	
Bicarbonate (mEq/L)				0.509
VC group (n=28)	25.9±2.0	25.4±1.8	26.1±1.8	
Placebo group (n=26)	24.9±1.7	24.8±1.7	24.9±1.6	
Aspartate aminotransferase (U/L)				0.666
VC group (n=28)	27±5	19±2	19±3	
Placebo group (n=26)	28±9	20±4	20±3	
Alanine aminotransferase (U/L)				0.136
VC group (n=28)	29±9	17±4	18±5	
Placebo group (n=26)	40±37	18±5	17±3	
Hematocrit (%)				0.467
VC group (n=28)	40±3	42±3	42±3	
Placebo group (n=26)	41±4	42±3	42±2	
Hemoglobin (g/dL)				0.330
VC group (n=28)	14.1±1.3	13.8±1.2	14.0±1.2	
Placebo group (n=26)	14.3±1.4	13.9±1.2	13.9±0.8	
Red blood cell (x10 ⁶ /μL)				0.074
VC group (n=28)	5.13±0.63	4.94±0.68	5.20±0.66	
Placebo group (n=26)	4.85±0.62	4.95±0.44	5.13±0.54	
Mean corpuscular volume (fl)				0.034
VC group (n=28)	84±10	85±10	83±9	
Placebo group (n=26)	84±2	87±4	86±4	
Mean corpuscular hemoglobin (pg)				0.326
VC group (n=28)	28±4	28±3	27±3	
Placebo group (n=26)	28±1	28±2	28±2	
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)				0.625
VC group (n=28)	33±1	33±1	33±1	
Placebo group (n=26)	33±1	33±1	33±1	

White blood cell ($\times 10^3/\mu\text{L}$)				0.001
VC group (n=28)	8120 \pm 1448	8024 \pm 1370	8843 \pm 1388	
Placebo group (n=26)	9247 \pm 2160	8392 \pm 1370	8572 \pm 1080	
Neutrophil (%)				0.074
VC group (n=28)	55 \pm 8	58 \pm 8	60 \pm 7	
Placebo group (n=26)	59 \pm 6	59 \pm 7	60 \pm 4	
Lymphocyte (%)				0.089
VC group (n=28)	34 \pm 7	32 \pm 7	30 \pm 7	
Placebo group (n=26)	31 \pm 5	30 \pm 5	30 \pm 4	
Eosinophil (%)				0.361
VC group (n=28)	4 \pm 2	4 \pm 2	4 \pm 2	
Placebo group (n=26)	3 \pm 1	4 \pm 2	4 \pm 2	
Monocyte (%)				0.789
VC group (n=28)	6 \pm 1	6 \pm 1	6 \pm 1	
Placebo group (n=26)	6 \pm 1	6 \pm 1	6 \pm 1	
Basophil (%)				0.627
VC group (n=28)	0.5 \pm 0.3	0.6 \pm 0.2	0.5 \pm 0.2	
Placebo group (n=26)	0.6 \pm 0.6	0.6 \pm 0.4	0.5 \pm 0.2	

¹repeated measurement ANOVA

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.6 Withdrawal symptoms

During 12 weeks of intervention, the most common withdrawal symptoms in the study group were craving (86.67%), anger (64.44%), and increased appetite (60.00%). Among the control group's most frequent withdrawal symptoms were craving (81.25%), increased appetite (50.00%), and anger (47.92%). There were no statistically significant differences in withdrawal symptoms between the study and control groups (Table 27).

Table 27 Incidence of withdrawal symptoms in the VC group and placebo group through 12 weeks of treatment

Withdrawal symptoms	VC group (n=45)	Placebo group (n=48)	P-value ¹
Craving	39 (86.67)	39 (81.25)	0.739
Increased appetite	27 (60.00)	24 (50.00)	0.803
Anger	29 (64.44)	23 (47.92)	0.338
Restlessness	25 (55.56)	19 (39.58)	0.236
Anxiety	22 (48.89)	16 (33.33)	0.230
Lack of concentration	22 (48.89)	16 (33.33)	0.479
Insomnia	24 (53.33)	19 (39.58)	0.326
Depress	12 (26.67)	11 (22.92)	0.797

¹Fisher exact test

When withdrawal symptoms were examined individually at visits 1 and 2 (4 and 12 weeks), in the study group, craving (64.70%), anger (44.12%), and an increase in appetite (44.12%) were the most prevalent withdrawal symptoms at 1 month. The most prevalent withdrawal symptoms in the control group included craving (66.67%), increased appetite (48.48%), and anger (39.39%). Between the study and control groups, there were no statistically significant differences in withdrawal symptoms (Table 28).

Table 28 Incidence of withdrawal symptoms in the VC group and placebo group at 4 weeks of treatment

Withdrawal symptoms	VC group (n=34)	Placebo group (n=33)	P-value ¹
Craving	22 (64.70)	22 (66.67)	0.730
Increased appetite	15 (44.12)	16 (48.48)	1.000
Anger	15 (44.12)	13 (39.39)	0.430
Restlessness	14 (41.18)	10 (30.30)	0.273
Anxiety	13 (38.23)	9 (27.27)	0.268

Lack of concentration	10 (29.41)	10 (30.30)	1.000
Insomnia	15 (44.12)	12 (36.36)	0.414
Depress	7 (20.59)	7 (21.21)	1.000

¹Fisher exact test

At 12 weeks, the most common withdrawal symptoms in the study group were craving (60.71%), anger (50.00%), lack of concentration (42.86%), and increased appetite (42.86%). In the control group, craving (65.38%), anger (38.46), and restlessness (34.62%) were the most common withdrawal symptoms. There was no statistically significant difference in withdrawal symptoms between the study and control groups (Table 29).

Table 29 Incidence of withdrawal symptoms in the VC group and placebo group at 12 weeks of treatment

Withdrawal symptoms	VC group (n=28)	Placebo group (n=26)	P-value ¹
Craving	17 (60.71)	17 (65.38)	1.000
Increased appetite	12 (42.86)	8 (30.77)	0.330
Anger	14 (50.00)	10 (38.46)	0.313
Restlessness	11 (39.28)	9 (34.62)	0.746
Anxiety	9 (32.14)	7 (26.92)	0.743
Lack of concentration	12 (42.86)	6 (23.08)	0.103
Insomnia	9 (32.14)	7 (26.92)	0.743
Depress	5 (17.86)	4 (15.38)	1.000

¹Fisher exact test

4.7 Compliance

This study assessed adherence by pill counting and reviewing a diary in which participants had to record about lozenges used. The patients who used at least 80% of lozenges were considered to have good compliance. The compliance rate between

the VC and placebo groups did not have a statistically significant difference at four and twelve weeks ($P=0.189$ and 0.115 , respectively).

At week four, the average compliance in the intervention group was 77.64%. There were 20 (58.82%) patients in this group, with a compliance rate of at least 80%. In the placebo group, the average compliance was 80.97%. Twenty-six (81.25%) patients in the placebo group had a compliance rate of 80% or higher (Table 30).

In week twelve, the intervention group had an average compliance rate of about 70.29%. Eleven patients (37.8%) in the intervention group had a compliance rate of 80% or higher. The average compliance in the placebo group was 75.81%. There were 15 (60%) patients in the placebo group with a compliance rate of at least 80%.

Table 30 The compliance rate at four and twelve weeks of the intervention and control group

Weeks	VC group	Placebo group	P-value
4 weeks	77.64%	80.97%	0.189
12 weeks	70.29%	75.81%	0.115

4.7.1 CAR in participants who had a good compliance rate ($\geq 80\%$)

By week four, in participants with a compliance rate of at least 80%, the CAR of the VC group was trending higher than that of the control group. However, there was no statistically significant difference in CAR between the study and control groups (OR 8.33, 95%CI 0.89-78.31; $p=0.064$) (Table 31). In addition, there was no statistically significant difference between the study group and the control group in CAR in the sample with a good compliance rate at 12 weeks.

Table 31 CAR rate at 4 and 12 weeks in participants who had good compliance

Week	CAR
4-week	
- VC group (n=20)	5 (25.00%)
- Placebo (n=26)	1 (3.85%)
P-value	0.064
OR* (95%CI)	8.33 (0.89-78.31)
12-week	

- VC group (n=13)	1 (7.69%)
- Placebo (n=13)	0 (0.00%)
P-value	0.999
OR* (95%CI)	N/A

*Logistic regression

4.7.2 PAR in participants who had a good compliance rate ($\geq 80\%$)

There was no statistically significant difference in PAR between the study and control groups after weeks four and twelve in subjects with compliance rates of at least 80% (Table 32).

Table 32 PAR rate at 4 and 12 weeks in participants who had good compliance

Week	PAR
4-week	
- VC group (n=20)	1 (5.00%)
- Placebo (n=26)	2 (7.69%)
P-value	0.716
OR* (95%CI)	0.63 (0.05-7.50)
12-week	
- VC group (n=13)	1 (7.69%)
- Placebo (n=13)	2 (15.38%)
P-value	0.365
OR* (95%CI)	0.30 (0.02-4.06)

*Logistic regression

4.7.3 Adverse event in participants who had good compliance rate ($\geq 80\%$)

At 4 and 12 weeks, there was no statistically significant difference in all adverse events between the study group and the control group in subjects who had compliance rates of at least 80%, except tongue numbness at 1 month, which developed higher in the VC group than the placebo group ($p=0.028$).

4.7.4 Withdrawal symptoms in participants who had a good compliance rate ($\geq 80\%$)

In participants with compliance rates of at least 80%, there was no statistically significant difference in any withdrawal symptoms at 4 or 12 weeks between the study group and the control group.

4.8 Quality of life

The participants' quality of life in this study was assessed by three health-related quality of life tools, EQ-5D-5L, EQ-VAS, and SF12v2.

4.8.1 Quality of life scores and quality of life comparisons from the SF-12v2 questionnaire

Table 33 presents the mean scores of quality of life across eight dimensions from the SF-12v2 questionnaire assessed before and at one and three months after the intervention in the study and control groups. Including the physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS) values obtained by calculating scores for the eight dimensions from the SF-12v2 questionnaire. When comparing the changes in quality of life scores before and after the intervention in the experimental and control groups, It was found that there was no statistically significant difference in terms of general health (GH) ($P=0.817$), physical functioning (PF) ($P=0.688$), role limitation due to physical problems (RP) ($P=0.423$), role limitation due to emotional problems (RE) ($P=0.523$), bodily pain (BP) ($P=0.385$), mental health (MH) ($P=0.251$), and vitality (VT) ($P=0.816$). However, for social functioning (SF), there was a statistically significant difference in comparing changes in quality of life scores before and after the intervention between the experimental and control groups ($P=0.011$). In addition, when the scores from all eight dimensions were calculated into the PCS and the MCS, the change in the quality of life scores before and after the intervention was no difference between the experimental and control groups. The SF-12v2 was used to create the SF-6D for this study. There was a statistically significant difference in comparing changes in SF-6D scores before and after the intervention between the experimental and control groups ($P=0.015$).

Table 33 Mean and standard deviation (SD) of quality of life from the SF-12v2 questionnaire assessed at 1 and 3 months pre- and post-intervention and comparing changes in pre- and post-intervention quality of life scores between the experimental and control groups.

SF-12v2	Baseline (mean±SD)	4-weeks (mean±SD)	12-weeks (mean±SD)	P-value ¹
GH				0.817
- VC group (n=28)	54.64±24.68	55.00±22.11	61.43±21.12	
- Placebo group (n=26)	45.77±28.06	48.46±20.04	55.38±22.49	
PF				0.688
- VC group (n=28)	73.21±27.16	79.46±28.91	80.36±27.52	
- Placebo group (n=26)	74.04±22.89	85.58±23.64	80.77±30.26	
RP				0.423
- VC group (n=28)	84.82±21.61	83.93±21.74	76.78±24.23	
- Placebo group (n=26)	77.40±25.00	84.13±22.24	74.52±24.62	
RE				0.523
- VC group (n=28)	84.38±26.05	87.05±19.98	78.57±20.93	
- Placebo group (n=26)	81.73±21.86	89.90±17.33	82.21±27.20	
BP				0.385
- VC group (n=28)	83.04±28.91	83.04±24.58	83.04±23.62	
- Placebo group (n=26)	81.73±29.63	86.54±23.70	77.88±30.27	
MH				0.251
- VC group (n=28)	74.45±16.48	75.00±13.61	70.54±17.75	
- Placebo group (n=26)	71.63±19.22	77.88±17.07	74.52±18.87	
VT				0.816
- VC group (n=28)	56.25±21.11	57.14±16.47	57.14±27.94	
- Placebo group (n=26)	60.58±22.55	58.65±25.44	63.46±24.73	
SF				0.011
- VC group (n=28)	88.39±15.93	83.03±19.31	73.21±29.60	
- Placebo group (n=26)	78.84±28.89	77.88±29.43	84.62±24.57	

PCS				0.428
- VC group (n=28)	47.28±7.55	47.95±7.05	49.09±7.16	
- Placebo group (n=26)	46.02±8.04	48.10±7.55	46.84±8.90	
MCS				0.051
- VC group (n=28)	51.92±8.08	51.38±7.65	47.82±7.58	
- Placebo group (n=26)	50.26±9.30	51.62±8.27	51.62±9.56	
SF-6D				0.015
- VC group (n=28)	0.793±0.101	0.794±0.123	0.738±0.130	
- Placebo group (n=26)	0.757±0.119	0.803±0.137	0.782±0.137	

¹repeated measurement-ANOVA

4.8.2 Quality of life scores and quality of life comparisons from the EQ-5D-5L and EQ-VAS questionnaire

The results of the EQ-5D-5L and EQ-VAS questionnaires used to measure the quality of life in the study and control groups before, at one, and three months after the intervention are shown in Table 34. There was no statistically significant difference in the EQ-5D-5L index and EQ-VAS score between the experimental and control groups when comparing the changes in quality of life levels before and after four and twelve weeks of the intervention (P=0.298 and 0.995, respectively).

Table 34 Mean and standard deviation (SD) of quality of life from the EQ-5D-5L and EQ-VAS questionnaire assessed at 1 and 3 months pre- and post-intervention and comparison of changes in pre- and post-intervention quality of life scores between the experimental and control groups.

	Baseline (mean±SD)	4-weeks (mean±SD)	12-weeks (mean±SD)	P-value ¹
EQ-5D index				0.298
- VC group (n=28)	0.914±0.111	0.965±0.059	0.977±0.050	
- Placebo group (n=26)	0.896±0.138	0.942±0.146	0.928±0.151	
EQ-VAS				0.995
- VC group (n=28)	0.70±0.09	0.76±0.09	0.77±0.09	
- Placebo group (n=26)	0.64±0.15	0.70±0.12	0.71±0.13	

¹repeated measurement-ANOVA



Chapter 5 Discussion

This study is a multicenter randomized, paralleled, double-blind, controlled trial to investigate the efficacy and safety of *Vernonia cinerea* (VC) lozenges for smoking cessation in non-communicable disease (NCDs) patients compared to placebo at 4 and 12 weeks. We enrolled 93 NCDs patients who were ready to quit smoking and then divided them by Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) into two groups, more than 5 and equal to 5 and below. Subsequently, block randomization was performed using the block of 4, divided into VC lozenges and the placebo group. In the study group, there were 45 cases, while in the control group, there were 48 cases.

5.1 Patients' baseline characteristics

In this study, the average age of participants was 55 years old, and about 87 percent were male. This information is consistent with the survey data of the National Statistical Office in 2017 (102), which found that the Thai population aged 15 years and over smoked 10.7 million people (19.1%). The 45-59 age group had the second-highest smoking rate, and the smoking rate among males was 37.7% which is higher than that of females (1.7%). According to the survey results, education level is inversely proportional to smoking behavior (102). People with low education have a higher smoking rate than people with higher education. In our study, about 60% of smokers had an educational level of high school or lower.

Survey data from the National Statistical Office in 2017 (102) found that the Thai population started smoking for the first time at an average age of 18, and the youngest age to start smoking was 7 years old. Our participants in both groups began smoking at 18 years old, the youngest age to start smoking in the study group was 10 years, and the control group was 7 years old.

About 70.0% of those who regularly smoke, smoke 1-10 cigarettes daily (102). In our study, the average number of cigarettes smoked daily was 16 ± 8.02 . Our study group smoked about 14.07 ± 6.12 cigarettes per day, and the control group used 17.79 ± 9.16 cigarettes daily, which are statistically significant differences between

groups because about 20% in the control group smoked more than 20 cigarettes per day while there were only 4% in the intervention group. When considering the history of quitting smoking among regular smokers, it was found that 43.0% said they never/did not want to quit, 36.7% had thought about it but never tried to stop, and only 1 in 5 (20.3%) ever tried to quit smoking, among those who had tried to quit smoking, 64% had tried to quit smoking 1-2 times (102). In this study, about 56% of patients tried to quit smoking in the past. The median number of quit attempts in both groups was one time. The primary method used by smokers to quit smoking was self-cessation (cold turkey) (68.6%), followed by a continuous reduction in the number of cigarettes (24.3%) (102). About 90% of participants in our study who had a history of quitting smoking used the cold turkey method, and less than 10% had used the medication for smoking cessation.

The baseline data of the two groups of subjects were not different, including some factors that may affect smoking cessation rates. Several studies have found that married status contributes to smoking cessation rates (103) (104) (105) (69) (66.7% of the subjects in our study were married). An analysis of the effect of nicotine gum on smoking cessation in African Americans found that low income was a factor that reduced the success rate of quitting (106). About 60% of patients in our study had a monthly income of less than 25,000 baht. A study by Chaaya et al. (107) found that chronic disease was a factor that increased smoking cessation rates which is concordant with this study that showed health problem was the main reason for quitting smoking both in the past and when patient enrolled in the study. In addition, the baseline past medical history of participants enrolled in the study was comparable between the 2 groups.

Our study's median Fagerstrom (FTND) score was 5, defined as moderate nicotine addiction. About 30% of all participants had mild, moderate, and severe nicotine addiction, which was comparable between the two groups. A study by Ferguson et al. (108) found that FTND of less than 5 points was a supporting factor that increased smoking cessation rates (OR=1.6, 95% CI: 1.2-2.1) and from a quasi-experimental, non-randomized controlled trial study in primary health care center at

Spain to find factors predicting success in smoking cessation and evaluate the effectiveness of smoking cessation programs (109), it was found that every 1 point increase in FTND decreased the success rate of smoking cessation (OR=0.89, 95% CI: 0.82-0.97). Moreover, US Department of Health and Human Services guidelines recommend considering medications for relieving nicotine withdrawal symptoms and increasing the success rate of smoking cessation at the beginning of treatment in smokers with an FTND score of at least 4.

According to some studies, it was found that quitting smoking longer than 14 days (110), four weeks (103) (111), and three months (109) was a predictive factor that increased the likelihood of successful quitting. The subjects in this study had a median duration of most prolonged abstinence, about six months.

5.2 The efficacy of Vernonia cinerea (VC) lozenges for smoking cessation aid in chronic non-communicable diseases (NCDs) patients

Since smokers can give incorrect information about their smoking status, abstinence during smoking cessation treatment needs to be verified by objective measurements. Therefore, the evaluation of smoking cessation in this study was based on self-reports and confirmed the results by the level of exhaled carbon monoxide (CO). CO from expired air is preferable to identify recent smoking (101). The typical cut-off number for carbon monoxide validation is 9 ppm (101). A threshold limit of 9 ppm for exhaled CO provided 52.1% of sensitivity and 98.3% specificity (112). Patients were advised to Inhale and hold their breath for the pre-set 15-second countdown and then blow slowly into the mouthpiece, aiming to empty the lungs. The smoking cessation results can be confirmed 24 hours before the examination (101).

In our study, the average exhaled CO level at baseline for all enrolled participants was 13 ppm. The exhaled CO level at baseline between the two groups was comparable.

In terms of primary outcomes, during the treatment period in the fourth week, it was found that the continuous abstinence rates (CAR) rate in the intervention group (18%) was higher than the control group (3%). However, there was no statistical difference (OR 6.86; 95% CI 0.78-60.47). Moreover, after adjusting for some potential

confounding risk factors (age, sex, history of alcohol drinking, history of quitting smoke, psychosocial addiction, closing with a smoker, age of starting smoking, number of cigarettes used daily, exhaled CO level, FTND, and duration of smoke) the OR still not reach significant difference (OR 8.14, 95% CI 0.41-162.03). At 12 weeks, the CAR rate in the intervention group (14%) was still higher than the placebo group (4%), but it was still not significant (OR 3.84; 95% CI 0.40-36.86), same as after adjusting for potential confounder (OR 0.94, 95% CI 0.77-1.16). This was the typical situation that could find in other smoking cessation studies, the first month would have the highest rate of smoking cessation, and then the quit rate starts to decrease over time.

The CAR rate at 24 and 52 weeks, which were secondary outcomes, were insignificant. Because more than half of the patients were lost-followed up, less than 10 participants could be followed in each group at 52 weeks; this significantly affected our results.

For point prevalence abstinence rates (PAR) in weeks 4, 12, 24, and 52, there was no statistical difference between VC lozenges and placebo in every visit like the primary outcomes, and the reason might be the same as the CAR situation.

In the sub-group analysis to explore the effect of VC lozenges between mild to moderate (FTND 0-5) and severe (FTND >5) nicotine addiction, we found that not any one smoker in the severe nicotine addiction group could stop smoking based on CAR and PAR criteria in this study. In contrast, all CAR and PAR results at 4 and 12 weeks were shown in smokers with FTND scores less than 5. This result might extrapolate that VC lozenges might be effective only in mild and moderate nicotine addiction smokers.

In Thailand, VC tea is included in the National List of Herbs for its use as an aid in smoking cessation. Single arm study in Thoeng Hospital, Chiang Rai province, found that using VC tea for two weeks in conjunction with counseling resulted in 69.35% of people who quit smoking at four months (26). However, the above study did not measure data on subjects' baseline characteristics, the follow-up time was relatively short, and there was no confirmation of smoking cessation results by standard methods.

For the randomized control study on the efficacy of other VC preparation on smoking cessation when compared with this study, there are details as follows:

In the study of Wongwiwatthanakul et al. (28), they used 3 g of *Vernonia cinerea* tea, drank three times a day for 14 days, compared with the mulberry tea in 64 participants from the smoking cessation clinic at Princess Mother National Institute on Drug Abuse Treatment. This study followed all participants for a total of 24 weeks. It was found that the CAR and PAR rate at week 12 were not different between the two groups, the 12-week CAR was 28.1% with VC versus 12.5% with placebo ($p = 0.12$), and the 7-day PAR at week 12 were 43.8% with VC versus 21.9% with placebo ($p = 0.06$) respectively. CAR through 24 weeks post-treatment were 18.8% with VC and 9.4% with placebo ($p = 0.28$), and the 7-day PAR at week 24 was 34.4% with VC versus 15.6% with placebo ($p = 0.08$). Even though this study had higher CAR and PAR rates in the intervention group, they gave intervention for a shorter period when compared to our research, and only healthy smokers were enrolled.

Thripopskul and Sittipunt conducted an experimental study on 68 smokers who had willing to quit smoking at the chest clinic at Chulalongkorn Hospital (92). This study used VC dry powder capsules 500 mg, participants had to take two capsules three times a day for four weeks, compared with a placebo, and both groups received counseling about smoking cessation. The results showed the 4-week CAR was 28.6% with *Vernonia cinerea* versus 15.2% with placebo ($p=0.246$). CAR at week 8 was 28.6% with *Vernonia cinerea* versus 12.1% with placebo ($p=0.135$), and at week 12, 22.9% with VC versus 9.1% with placebo ($p=0.189$). The PAR at weeks 4, 8, and 12 was similar between the two groups. This study enrolled stable chronic disease patients like our study, but their regimen was shorter than our study, and the product they used in their research needed to be standardized for the active ingredient of VC. In our study, the VC lozenges developed by the Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University and Greater Pharma Co., Ltd, so every lozenge had to be standardized and pass the standard for the amount of VC active ingredient.

In addition, Kitpaiboonawee conducted a randomized controlled trial to compare the efficacy of VC lozenge and placebo on PAR at four weeks (91). In this

study, the author uses 3 g of VC dry powder extracted with hot water and then formulated as a hard lozenge. Participants had to take this lozenge on one tablet thrice daily for one month. The results showed that the PAR in the experimental group (38.2%) was higher than that of the control group (27.3%) at week 4 of the study but with no statistically significant difference ($P=0.339$, $RR=1.40$, 95% CI: 0.69-2.83). This study still investigates the effect of VC lozenges at four weeks, and they used the crude extracted with hot water method to extract the active ingredient, which may not provide an equal amount of VC active ingredient or standardized to the recommended dose. Furthermore, they used PAR as a primary outcome instead of CAR.

Recently, Chaikoolvatana et al. conducted a quasi-experimental study of VC cookies on 63 smokers high school students (90). The results showed that the percentages of quitters in the study group were significantly higher than those in the control group throughout 6-month periods. Additionally, average CO levels of the study group from 1-month to 6-month periods were significantly lower compared to the control group ($p < 0.001$). Nevertheless, this was not a randomized controlled trial. Thus, some factors confound the result.

This study's results might not conclude VC lozenges' effectiveness in smoking cessation. However, in conjunction with other studies, it was noted that all studies yielded results in the same direction. The smoking cessation rate in the group receiving VC tended to be higher than the placebo group, with no statistical significance. In the absence of such statistical significance, VC does not have the effect of helping smoking cessation, or the number of essential substances form of products and duration of use of VC determined in the study may still need to be appropriate for smoking cessation. The number of samples used in this study required to be increased for statistical significance. Therefore, further studies should be conducted to prove the effectiveness of VC in smoking cessation and to develop the dosage and duration to be more appropriate.

In terms of the number of cigarettes used per day, At the end of the intervention period (12 weeks), it was found that participants in both groups had a reduced number of cigarettes smoked per day when compared to baseline. However,

there was no statistical difference between a change in the number of cigarettes smoked per day between the intervention group and the control group ($P=0.271$). There was a statistically significant difference between the two groups ($P=0.045$) when comparing the number of cigarettes smoked per day between groups at four weeks. These results may be induced by the number of cigarettes used at baseline; the control group had used more cigarettes than the study group ($P=0.048$). This result showed that whether patients received VC lozenges or a placebo if they were serious about quitting smoking and with smoking cessation counseling, these were important for quitting smoking and can reduce the number of cigarettes per day. However, the number of daily cigarettes was obtained from interviews and patient reports without objective data confirmation.

After 12 weeks, compared to baseline, it was shown that participants in both groups had lower exhaled carbon monoxide. Nonetheless, there was no statistically significant difference between the intervention and control groups regarding a change in the level of carbon monoxide exhaled ($P=0.179$). At four weeks, the exhaled carbon monoxide level in the intervention (6.76 ± 5.06 ppm) was lower than the placebo group (10.67 ± 8.07 ppm) in the placebo group. Between the two groups, there was a statistically significant difference ($P=0.028$). Again, these results may be induced by the exhaled CO level at baseline in the control group was higher than the study group, but it was not statistically significant ($P=0.110$).

5.3 The Safety of VC Lozenges for smoking cessation aid in chronic non-communicable NCDs patients

When comparing the adverse events that occurred between the study groups and the control group, it was found that there was no statistical difference. Tongue numbness was more likely to develop in the study group than in the control group (46.67% vs 29.17%, respectively). This adverse effect was expected from VC's primary effect, which use to help quit smoking. However, such events were not statistically different between the study and control groups. Similar to Wongwiwatthananut et al., which found no difference between the intervention and control group for tongue numbness (28). The effect may be described by patients who tolerate this adverse

effect over time. Nausea was similar in the study and control groups, 4.44% and 4.17%, respectively, as reported in previous studies (28).

When we explored adverse events separately between 4 weeks and 12 weeks, participants in the VC group had tongue numbness more frequently than those in the placebo group ($p=0.01$), although those in the placebo group experienced dry throat more regularly than those in the VC group (0.046) at 1 month. Nonetheless, adverse events between the two groups were comparable at 3 months. Tongue numbness is a common and well-known adverse event of VC products, and this is the main effect used for smoking cessation aid. According to our study, patients in the study group developed tongue numbness higher than the control group at 1 month. Still, this effect was similar between the two groups at 3 months, which might explain why participants who received VC lozenges could tolerate this effect if they used them continuously.

The results of the laboratory data show that the use of VC lozenges for 12 weeks did not cause abnormalities in blood pressure, heart rate, renal function, liver function, red blood cell, sodium, chloride, bicarbonate, white blood cell, lymphocyte, eosinophil, monocyte, and basophil when compare with before intervention. Although, blood sugar, blood urea nitrogen, potassium, and neutrophil level would be increased in patients who received VC lozenges. Nonetheless, this study found no reports of serious adverse events. When comparing the changes in these laboratory data with the placebo group, most data were insignificant except for MCV and white blood cells. For blood sugar, there was a study by Bin Sayeed et al. that showed the blood glucose lowering effect of VC root paste (89), and about 30% of the sample in the intervention group had a history of diabetes, so that other factors may develop the increased in blood sugar level in our study. The level of change of MCV and white blood cells in our study may not have been clinically significant and were within the standard limit. Moreover, other studies monitoring laboratory data found no abnormality in patients who received VC products (92) (91).

Craving was both groups' most common withdrawal symptom, followed by increased appetite and anger. These withdrawal symptoms are well-known in people who try to quit smoke. However, no statistically significant differences in withdrawal symptoms occurred between the study and control groups when we analyzed

withdrawal symptoms separately between 1 and 3 months or over 12 weeks of treatment. This may explain the main effect of VC products in aiding smoking cessation, which local effects do not directly affect nicotine or dopamine metabolism. Even though there was an in vitro study which showed the impact of VC on dopamine metabolism (87), the dose of active substance which could have that effect may need further investigation.

5.4 Compliance

The compliance rate between the VC and placebo groups did not have a statistically significant difference at four and twelve weeks ($P=0.189$ and 0.115 , respectively). However, more patients in the placebo group had a compliance rate of at least 80%. Some patients in the intervention group developed adverse events that affected patient compliance, and some samples might be able to quit smoking independently without needing to use lozenges.

Sub-group analysis in participants with at least 80% compliance was similar to the primary analysis. CAR and PAR did not significance different between the two groups. Tongue numbness was the only adverse event that showed a significant difference between the two groups at 1 month. Still, at 3 months and over 12 weeks of the study, adverse events were comparable between the two groups. In addition, withdrawal symptoms were similar between the two groups at 1 and 3 months and through 12 weeks of the study.

5.5 The effect of VC lozenges on quality of life in chronic non-communicable NCDs patients

This study is the first to use the EQ-5D-5L, EQ-VAS, and SF-12v2 questionnaire to assess the effects of VC lozenges on the quality of life in smokers with a history of non-communicable chronic disease because the adverse reactions from VC lozenges used may affect the quality of life of patients.

The study found that, when comparing changes in quality of life scores before and after the intervention between the experimental and control groups, there was no statistically significant difference in GH, PF, RP, RE, BP, MH, VT, PCS, and MCS.

However, there was a statistically significant difference in SF and SF-6D scores ($P=0.011$ and 0.015 , respectively). The difference in SF-6D in this study might come from the SF dimension, which is statistically significant when comparing changes in quality of life scores before and after the intervention between the experimental and control groups. By pairwise comparison, we found a significant difference between pre-intervention compared to the third month and the first and third months. This may result from the SF-12v2 questionnaire used in this study that asked about the general quality of life dimensions not specific to any disease. So, when some effect occurs, for example, this study collected data during the COVID-19 outbreak, which may have psychological effects such as fear or concern of COVID infection, especially participating in social activities because they want to avoid infection. Therefore, taking the questionnaire can affect the quality of life score. Certain diseases or conditions in the subjects themselves can also affect changes in SF-12v2 scores.

There was no statistically significant difference in the EQ-5D-5L index and EQ-VAS score between the experimental and control groups when comparing the changes in quality of life levels before and after four and twelve weeks of the intervention ($P=0.298$ and 0.995 , respectively).

No specific quality of life questionnaire is validated for people who quit smoking. The questionnaire used in the study of Chaikoolvatana et al. was developed to compare the quality of life of VC tea with 0.5% sodium nitrate mouthwash (113). Nevertheless, this questionnaire would assess only two aspects, namely psychological and social feelings toward smoking cessation medication and general side effects from using drugs to help quit smoking which is inconsistent with the objectives of this study.

Although there has not been a study to evaluate the quality of life among those receiving VC lozenges for smoking cessation aid compared with a placebo, Chaikoolvatana and colleagues conducted the study to compare the quality of life from using VC tea with 0.5 percent sodium nitrate mouthwash in healthy smokers (113). The questionnaire used in that study was developed from the study of Wongwiwatthanakit et al. (114). The overall quality of life of the group using VC tea was higher than that of 0.5% sodium nitrate mouthwash. This result is different from our study. The study of Chaikoolvatana et al. used different types of questionnaires

and conducted a study in healthy smokers, while in this study, it was done in NCDs patients. Including a number of different samples, there were 52 participants in the study of Chaikoolvatana et al. (32 in the control group, 20 in the experimental group). In this study, 260 participants were calculated, but there were 93 participants. (control group 48 cases, experimental group 45 cases). In addition, in this study, the experimental group was given VC lozenges for three months, while in the study of Chaikoolvatana et al., most participants received VC tea for less than a month, resulting in different results.

By Thailand's national essential drug list in 2023, it contains only nortriptyline to be used as smoking cessation medication in the list which means Thai people cannot reimburse for other smoking pharmacotherapy and must pay by themselves if they would like to use these medications because some smokers cannot tolerate the adverse effect of nortriptyline. VC was mentioned in the national herbal drug list but in tea only. This study might provide other information about VC lozenges and support to use of VC lozenges as an alternative tool for smoking cessation aid in NCDs patients. Even our result showed no clinical significance of VC lozenges compared to placebo. However, the result indicates that VC lozenges might benefit mild to moderate nicotine addiction smokers because all of our participants who could stop smoking had FTND scores of 0-5. Moreover, VC lozenges had a good safety profile which was not different from placebo, including an effect on basic laboratory data based on our study. In addition, the price of VC products is lower than many smoking cessation medication and cheaper than one pack of cigarette, which help to persuade smoker to use it as a smoking cessation aid.

5.6 Advantages and Limitations of the Study

This study was a randomized controlled study to assess the efficacy of VC lozenges for smoking cessation aid in NCDs patients that attempted to resolve some limitations of the previous studies, including a double-blind study studied in NCDs patients instead of healthy subjects to provide more data on smoker who have NCDs, using VC products in the form of lozenges as it was expected to increase drug adherence than tea. There is a constant amount of essential substances received in each lozenge, extended the

treatment period from 4 weeks to 12 weeks, stratified sample by the level of nicotine addiction to distribute subjects with different levels of nicotine addiction equally into study and control groups.

There are several limitations to this study. First, we planned to recruit 260 participants and equally divided them into two groups. Nonetheless, because of the COVID-19 pandemic in 2019, which significantly affected patient enrollment and follow-up, thus at the end of the study, we could enroll only 93 NCDs patients. Because the VC lozenges would expire on February 2021, the study period cannot be extended to accept more volunteers. Second, at the end of the study, the loss follow-up rate was higher than estimated in the sample calculation because some patients were concerned about visiting the hospital or community pharmacy and meeting other people at the time of the COVID-19 outbreak. Some patients may be reluctant to return to the study site because they could not quit smoke. Lastly, there is no information to determine the appropriate dose of VC product. Therefore, this study suggested administering one tablet thrice daily, the dosage reference from VC tea in the previous study.

5.7 Suggestion

There should be more studies on the active ingredients and the mechanism of action of VC, including the appropriate regimen. In addition, the study to investigate the efficacy of VC as a smoking cessation aid in the future should have a sufficient sample and focus on mild to moderate nicotine addiction.

5.8 Conclusion

This study shows that the CAR rate at 4 and 12 weeks in the VC lozenges group tend to be superior to placebo. However, there was no statistically significant difference, and in the VC lozenges group, the side effects were well tolerated. Moreover, no serious side effects were found.

REFERENCES

1. Parrott S, Godfrey C, RAW M, WEST R, McNEILL A. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. *Thorax*. 1998;53(suppl 5):S2-S37.
2. Raw M, McNEILL A, West R. Smoking Cessation Guidelines for Health Professionals—A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. *Thorax*. 1998;53(suppl 5):S1-S18.
3. Jaén CR, Benowitz NL, Curry SJ, PARippany N, Kottke TE, Mermelstein RJ, et al. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. *Am J Prev Med*. 2008;35(2):158-76.
4. Steinberg MB, Schmelzer AC, Richardson DL, Foulds J. The case for treating tobacco dependence as a chronic disease. *American College of Physicians*; 2008. p. 554-6.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006;3(11):e442.
6. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *The lancet*. 2011;377(9760):139-46.
7. Organization WH. Global adult tobacco survey: Thailand country report. 2009.
8. (Thailand) NSO. Thailand Cigarette Smoking and Drinking Behavior Survey 2011 Bangkok, Thailand: National Statistical Office (Thailand); 2011 [Available from: <http://service.nso.go.th/nso/nsopublish/themes/files/smokeRep54.pdf>].
9. Sarntisart I. An economic analysis of tobacco control in Thailand. 2003.
10. Nganthavee W. The economic burden of smoking-related disease in Thailand: a prevalence-based analysis. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(9):1925-9.
11. Fiore MC. US public health service clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence. *Respiratory care*. 2000;45(10):1200-62.

12. Tobacco TCPGT. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update: a US public health service report. *American journal of preventive medicine*. 2008;35(2):158-76.
13. Rungruanghiranya S. Guidelines for the Treatment of Tobacco Addiction in Thailand. 2012 ed. Bangkok: Sintaweekij printing; 2012.
14. Fiore MC. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2000.
15. Tønnesen P. Smoking cessation: How compelling is the evidence? A review. *Health Policy*. 2009;91:S15-S25.
16. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cmaj*. 2008;179(2):135-44.
17. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):Cd000031.
18. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(11).
19. Dhippayom T, Chaiyakunapruk N, Jongchansittho T. Safety of nortriptyline at equivalent therapeutic doses for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Drug safety*. 2011;34:199-210.
20. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine & tobacco research*. 2005;7(4):491-9.
21. Iwalewa E, Iwalewa O, Adeboye J. Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory effects of methanol, chloroform and ether extracts of *Vernonia cinerea* less leaf. *Journal of ethnopharmacology*. 2003;86(2-3):229-34.
22. Latha RM, Geetha T, Varalakshmi P. Effect of *Vernonia cinerea* less flower extract in adjuvant-induced arthritis. *General Pharmacology: The Vascular System*. 1998;31(4):601-6.

23. Lin K. Ethnobotanical study of medicinal plants used by the Jah Hut peoples in Malaysia. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2005;59(4):156-61.
24. N B. In: มหาวิทยาลัยมหิดล ภค, editor. สมุนไพรพื้นบ้าน 5. กรุงเทพมหานคร: บริษัทประชาชน จำกัด; 2000. p. 72-4.
25. แย้มทรัพย์ น. หน้าดอกขาว อีกทางเลือกหนึ่งของผู้ต้องการเลิกบุหรี่. *จุลสารบุหรืและสุขภาพ*. 1998;8(1):15-6.
26. Chaisawad S, Makanuntachote M. A study of smoking cessation therapy model using *Vernonia cinerea* Less. and natural cure at Theng Hospital, Chiangrai. Nonthaburi, Thailand: Office of the alcohol beverage and tobacco committee, Department of Diseases Control Ministry of Public Health. 1996.
27. Leelarungrayub D, Pratanaphon S, Pothongsunun P, Sriboonreung T, Yankai A, Bloomer RJ. *Vernonia cinerea* Less. supplementation and strenuous exercise reduce smoking rate: relation to oxidative stress status and beta-endorphin release in active smokers. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2010;7(1):21.
28. Wongwiwatthananut S, Benjanakaskul P, Songsak T, Suwanamajo S, Verachai V. Efficacy of *Vernonia cinerea* for smoking cessation. *Journal of health research*. 2009;23(1):31-6.
29. Health UDo, Services H. The health and consequences of smoking. Nicotine addiction: a report of the surgeon general. US Department of Health and Human Services. 1988.
30. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(18):1196-203.
31. Tutka P, Zatoński W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacological reports*. 2006;58(6):777.
32. Rollema H, Coe JW, Chambers LK, Hurst RS, Stahl SM, Williams KE. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of $\alpha 4\beta 2$ nACh receptors for smoking cessation. *Trends in pharmacological sciences*. 2007;28(7):316-25.
33. Buisson B, Bertrand D. Nicotine addiction: the possible role of functional upregulation. *Trends in pharmacological sciences*. 2002;23(3):130-6.

34. Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *The American journal of medicine*. 2008;121(4):S3-S10.
35. Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, Valliere WA, Cruser K, Pepper S, et al. Smoking cessation among self-quitters. *Health psychology*. 1992;11(5):331.
36. Haxby DG. Treatment of nicotine dependence. *American journal of health-system pharmacy*. 1995;52(3):265-81.
37. Alwan A, MacLean DR, Riley LM, d'Espaignet ET, Mathers CD, Stevens GA, et al. Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *The Lancet*. 2010;376(9755):1861-8.
38. Organization WH. The global burden of disease: 2004 update: World Health Organization; 2008.
39. Organization WH. Global status report on noncommunicable diseases 2010: World Health Organization; 2011.
40. Organization WH. Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Non communicable Diseases. 2008. Geneva; 2013.
41. Ness A. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 916. Report of a Joint WHO/FSA Expert Consultation. *International Journal of Epidemiology*. 2004;33(4):914-5.
42. Research AlFC, International WCRF. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective: Aicr; 1997.
43. Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *The lancet*. 2011;377(9775):1438-47.
44. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(24):1772-7.
45. Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation*. 1997;96(4):1089-96.
46. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.

47. Acs A. Cancer facts and figures 2010. American Cancer Society, National Home Office, Atlanta. 2010:1-44.
48. Barnoya J, Glantz S. Association of the California tobacco control program with declines in lung cancer incidence. *Cancer Causes & Control*. 2004;15:689-95.
49. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(23):1672-94.
50. Pierce JP, Messer K, White MM, Kealey S, Cowling DW. Forty Years of Faster Decline in Cigarette Smoking in California Explains Current Lower Lung Cancer RatesSmoking Trends in California and Rest of Nation. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2010;19(11):2801-10.
51. Thun MJ, Jemal A. How much of the decrease in cancer death rates in the United States is attributable to reductions in tobacco smoking? : BMJ Publishing Group Ltd; 2006. p. 345-7.
52. Beaglehole R, Bonita R, Alleyne G, Horton R, Li L, Lincoln P, et al. UN high-level meeting on non-communicable diseases: addressing four questions. *The Lancet*. 2011;378(9789):449-55.
53. Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *The Lancet*. 2011;378(9793):752-3.
54. Dube SR, Thompson W, Homa DM, Zack MM. Smoking and health-related quality of life among US adolescents. *Nicotine & Tobacco Research*. 2013;15(2):492-500.
55. Heikkinen H, Jallinoja P, Saarni SI, Patja K. The impact of smoking on health-related and overall quality of life: a general population survey in Finland. *Nicotine & Tobacco Research*. 2008;10(7):1199-207.
56. Schmitz N, Kruse J, Kugler J. Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(9):1670-6.
57. Toghianifar N, Najafian J, Pooya A, Rabiei K, Eshрати B, Anaraki J, et al. Association of smoking status with quality of life in a cross-sectional population-based sample of

Iranian adults: Isfahan Healthy Heart Program. *Asia Pacific Journal of Public Health*. 2012;24(5):786-94.

58. Vogl M, Wenig CM, Leidl R, Pokhrel S. Smoking and health-related quality of life in English general population: implications for economic evaluations. *BMC public health*. 2012;12:1-10.

59. Wilson D, PARons J, Wakefield M. The health-related quality-of-life of never smokers, ex-smokers, and light, moderate, and heavy smokers. *Preventive medicine*. 1999;29(3):139-44.

60. Holahan CK, Holahan CJ, North RJ, Hayes RB, Powers DA, Ockene JK. smoking status, Physical Health-related Quality of life, and Mortality in Middle-aged and Older Women. *nicotine & tobacco research*. 2013;15(3):662-9.

61. Strandberg AY, Strandberg TE, Pitkälä K, Salomaa VV, Tilvis RS, Miettinen TA. The effect of smoking in midlife on health-related quality of life in old age: a 26-year prospective study. *Archives of internal medicine*. 2008;168(18):1968-74.

62. Tian J, Venn AJ, Blizzard L, Patton GC, Dwyer T, Gall SL. Smoking status and health-related quality of life: a longitudinal study in young adults. *Quality of Life Research*. 2016;25:669-85.

63. Jia H, Lubetkin EI. Dose-response effect of smoking status on quality-adjusted life years among US adults aged 65 years and older. *Journal of Public Health*. 2017;39(4):e194-e201.

64. Borland R, Partos TR, Yong HH, Cummings KM, Hyland A. How much unsuccessful quitting activity is going on among adult smokers? Data from the International Tobacco Control Four Country cohort survey. *Addiction*. 2012;107(3):673-82.

65. Herd N, Borland R, Hyland A. Predictors of smoking relapse by duration of abstinence: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Addiction*. 2009;104(12):2088-99.

66. Vangeli E, Stapleton J, Smit ES, Borland R, West R. Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic review. *Addiction*. 2011;106(12):2110-21.

67. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction*. 1991;86(9):1119-27.
68. Hymowitz N, Cummings KM, Hyland A, Lynn WR, Pechacek TF, Hartwell TD. Predictors of smoking cessation in a cohort of adult smokers followed for five years. *Tobacco control*. 1997;6(suppl 2):S57.
69. Lee C-w, Kahende J. Factors associated with successful smoking cessation in the United States, 2000. *American journal of public health*. 2007;97(8):1503-9.
70. Osler M, Prescott E. Psychosocial, behavioural, and health determinants of successful smoking cessation: a longitudinal study of Danish adults. *Tobacco control*. 1998;7(3):262-7.
71. Broms U, Silventoinen K, Lahelma E, Koskenvuo M, Kaprio J. Smoking cessation by socioeconomic status and marital status: the contribution of smoking behavior and family background. *Nicotine & Tobacco Research*. 2004;6(3):447-55.
72. Pisinger C, Vestbo J, Borch-Johnsen K, Jørgensen T. Smoking cessation intervention in a large randomised population-based study. The Inter99 study. *Preventive medicine*. 2005;40(3):285-92.
73. Honda K. Psychosocial correlates of smoking cessation among elderly ever-smokers in the United States. *Addictive behaviors*. 2005;30(2):375-81.
74. Borland R, Owen N, Hill D, Schofield P. Predicting attempts and sustained cessation of smoking after the introduction of workplace smoking bans. *Health Psychology*. 1991;10(5):336.
75. Jampaklay A, Borland R, Yong H-H, Sirirassamee B, Fotuhi O, Fong GT. Predictors of successful quitting among Thai adult smokers: Evidence from ITC-SEA (Thailand) survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015;12(10):12095-109.
76. Li L, Borland R, Yong H-H, Fong GT, Bansal-Travers M, Quah AC, et al. Predictors of smoking cessation among adult smokers in Malaysia and Thailand: findings from the International Tobacco Control Southeast Asia Survey. *Nicotine & Tobacco Research*. 2010;12(suppl_1):S34-S44.

77. สถาบันวิจัยสมุนไพร ศ. กล้วย้าดอกขาว หมอข้างกาย ทางสบายเล็กบุหรี [Available from: http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_herbal/news_detail.php?cat=G&id=141].
78. Kumar S, Bagchi G, Darokar M. Antibacterial activity observed in the seeds of some coprophilous plants. *International journal of pharmacognosy*. 1997;35(3):179-84.
79. Muir C. Depressant action of an extract of *Vernonia cinerea*. *The Medical Journal of Malaysia*. 1981;36(2):119-21.
80. Adeboye J, Asije W, Awe S. Diuretic and antidiuretic diuretic of the leaf extracts of *Vernonia cinerea* (Less)(Fam. Compositae). *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Medical and Scientific Research on Plants and Plant Products*. 1997;11(6):454-6.
81. Pendse A, Ghosh R, Goyal A, Singh P. Effect of indigenous drugs on idiopathic hyperoxaluria in stone formers. *Asian Medical Journal*. 1984;2:136.
82. Simonsen HT, Nordskjold JB, Smitt UW, Nyman U, Palpu P, Joshi P, et al. In vitro screening of Indian medicinal plants for antiplasmodial activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001;74(2):195-204.
83. Dhar M, Dhar M, Dhawan B, Mehrotra B, Ray C. Screening of Indian plants for biological activity: Part I. 1968.
84. Chen C-P, Lin C-C, Tsuneo N. Screening of Taiwanese crude drugs for antibacterial activity against *Streptococcus mutans*. *Journal of ethnopharmacology*. 1989;27(3):285-95.
85. Kaij-a-Kamb M, Amoros M, Girre L. Search for new antiviral agents of plant origin. *Pharmaceutica acta Helvetiae*. 1992;67(5-6):130-47.
86. Pratheesh Kumar P, Kuttan G. *Vernonia cinerea* L. scavenges free radicals and regulates nitric oxide and proinflammatory cytokines profile in carrageenan induced paw edema model. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2009;31(1):94-102.
87. Prasopthum A, Pouyfung P, Sarapusit S, Srisook E, Rongnparut P. Inhibition effects of *Vernonia cinerea* active compounds against cytochrome P450 2A6 and human monoamine oxidases, possible targets for reduction of tobacco dependence. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2015;30(2):174-81.
88. National list of essential medicine website [Available from: <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/medicine/herbal/list/654>].

89. Sayeed MSB, Mostofa A, Ferdous FTI, Islam MS. A randomized, placebo-controlled, crossover study of an herbal preparation containing Vernonia cinerea in the treatment of type 2 diabetes. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2013;19(9):767-71.
90. Chaikoolvatana A, Ayuthaya ND, Suthipinittharm P, Chaikoolvatana C, Saisingh N, Manwong M. Development and evaluation of the effectiveness of Vernonia cinerea (VC) cookies for smoking cessation. *Journal of Health Research*. 2017;31(1):23-32.
91. Kitpaiboontawee S. Efficacy of Vernonia cinerea lozenge as an adjunct to pharmacist counseling on smoking abstinence rate: A randomized controlled trial. *IJPS*. 2016.
92. Triphubskul W, Sithiphan C. Efficacy of Vernonia cinerea for smoking cessation in Thai active smokers: a final report. Bangkok: Tobacco Control Research and Knowledge Management Center (TRC), Thai Health Promotion Foundation. 2011.
93. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol group: past, present and future. *Applied health economics and health policy*. 2017;15:127-37.
94. Van Reenen M JB. EQ-5D-5L User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument [Available from: <http://www.euroqol.org/eq-5d-publications/user-guides.html>].
95. Ware JE KM, Turner-Bowker D, Gandek B. How to score version 2 of the SF-12 health survey. Lincoln: Quality Metric, Incorporated; 2002.
96. Jr. NJ. Psychometric Theory. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 1998.
97. Sakthong P, Kasemsup V, Winit-Watjana W. Assessment of health-related quality of life in Thai patients after heart surgery. *Asian Biomedicine*. 2015;9(2):203-10.
98. Brazier JE, Roberts J. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. *Medical care*. 2004;851-9.
99. Puttarak P, Pornpanyanukul P, Meetam T, Bunditanukul K, Chaiyakunapruk N. Efficacy and safety of Vernonia cinerea (L.) Less. for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary therapies in medicine*. 2018;37:37-42.
100. กุล คทบณฑตน, กุล วบณฑตน, สุข รพพฉ. ผล การ ให้ บริการ เลิก บุหรี่ โดย เภสัชกร ชุมชน ใน เขต กรุงเทพมหานคร. *Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences*. 2014;9(2):1-17.

101. West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction*. 2005;100(3):299-303.
102. office NS. THE SMOKING AND DRINKING BEHAVIOUR SURVEY 2017. Bangkok: Pimdeekarnpim Co., Ltd.,; 2018.
103. Senore C, Battista RN, Shapiro SH, Segnan N, Ponti A, Rosso S, et al. Predictors of smoking cessation following physician'counseling. *Preventive medicine*. 1998;27(3):412-21.
104. Chen P-H, White HR, Pandina RJ. Predictors of smoking cessation from adolescence into young adulthood. *Addictive behaviors*. 2001;26(4):517-29.
105. Bak S, Sindrup SH, Alslev T, Kristensen O, Christensen K, Gaist D. Cessation of smoking after first-ever stroke: a follow-up study. *Stroke*. 2002;33(9):2263-9.
106. Nollen NL, Mayo MS, Cox LS, Okuyemi KS, Choi WS, Kaur H, et al. Predictors of quitting among African American light smokers enrolled in a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of general internal medicine*. 2006;21:590-5.
107. Chaaya M, Mehio-Sibai A, El-Chemaly S. Smoking patterns and predictors of smoking cessation in elderly populations in Lebanon. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2006;10(8):917-23.
108. Ferguson JA, Patten CA, Schroeder DR, Offord KP, Eberman KM, Hurt RD. Predictors of 6-month tobacco abstinence among 1224 cigarette smokers treated for nicotine dependence. *Addictive behaviors*. 2003;28(7):1203-18.
109. Grandes G, Cortada JM, Arrazola A, Laka JP. Predictors of long-term outcome of a smoking cessation programme in primary care. *British Journal of General Practice*. 2003;53(487):101-7.
110. Zhu S-H, Sun J, Billings SC, Choi WS, Malarcher A. Predictors of smoking cessation in US adolescents. *American journal of preventive medicine*. 1999;16(3):202-7.
111. Dale LC, Glover ED, Sachs DP, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Bupropion for smoking cessation: predictors of successful outcome. *Chest*. 2001;119(5):1357-64.
112. Chatrchaiwiwatana S, Ratanasiri A. Exhaled carbon monoxide levels among tobacco smokers by age. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2017;48(2):429-37.

113. Chaikoolvatana A, Chandee S, Chaikoolvatana C, Sithibutra C. A comparison of smoking cessation drug therapies related quality of life between Vernonia cinerea tea and 0.5% sodium nitrate mouthwash. *Nursing journal*. 2015;43:94-104.
114. Wongwiwatthananut S, Dhumma-Upakorn R, Naktuan T. Development and Testing of Thai Smoking Cessation Pharmaceutical Therapy-Related Quality of Life Assessment Instrument (การ สร้าง และ ทดสอบ เครื่องมือ ประเมิน คุณภาพ ชีวิต จ. The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences. 2005;29(1):43-57.



Appendix A Identification information sheet

Visit 0

Date of assessment □□ / □□ / □□ Study No. □□ / □□□

วัน/เดือน/ปีเกิด □ □ / □□ / □ □ อายุ.....ปี HN □□□□□□□□

ที่อยู่

..... โทรศัพท์.....

สถานที่ทำงาน..... โทรศัพท์.....

ชื่อผู้ที่สามารถติดต่อได้..... เกี่ยวข้องเป็น.....

ที่อยู่..... โทรศัพท์.....

ผู้บันทึก.....



Appendix B Screening form

Part 1: Inclusion & Exclusion criteria checklist	
Visit 0	Page 1
Date of assessment <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Study No. <input type="text"/> / <input type="text"/>

	Yes	No
Inclusion criteria		
Age at least 15 years old	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Smoke 10 cigarettes or over per day at least 1 month prior to study	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desired to quit smoking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consent to participate in study	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exclusion criteria		
Renal dysfunction (GFR < 30 mL/min/1.73m ²)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liver dysfunction (Child-Pugh score C)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperkalemia (serum potassium ≥ 5 mEq/L)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
History of Depression or psychosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
History of coronary heart disease in previous 4 weeks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pregnancy or lactation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Use other tobacco products or other addictive substances	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Use other smoking cessation drugs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Appendix C Specific Procedure Summary

Part 2: Specific procedures summary		
Visit 0-5	Page 2	Study No. <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Visit 0	Date .../.../...	Target quit date .../.../...	Date of next F/U .../.../...
<input type="checkbox"/> TTM assessment			<input type="checkbox"/> Informed consent
<input type="checkbox"/> Participant information			<input type="checkbox"/> Demographic and smoking data
<input type="checkbox"/> Inclusion, exclusion criteria checklist			<input type="checkbox"/> Counseling
<input type="checkbox"/> Vital sign			<input type="checkbox"/> Laboratory examination - Carbon monoxide measure..... ppm
<input type="checkbox"/> FTND score =			<input type="checkbox"/> Lozenge dispensing
Note			Investigator

Visit 1	Date .../.../...		Date of next F/U .../.../...
<input type="checkbox"/> Vital sign			<input type="checkbox"/> Laboratory assessment
<input type="checkbox"/> Carbon monoxide measure..... ppm			<input type="checkbox"/> Nicotine withdrawal & craving assessment
<input type="checkbox"/> CAR <input type="checkbox"/> PAR <input type="checkbox"/> Reduce no of smoking			<input type="checkbox"/> Adherence
<input type="checkbox"/> Unsuccessful			
<input type="checkbox"/> AE monitoring			<input type="checkbox"/> Counseling
<input type="checkbox"/> Lozenge dispensing			
Note			Investigator

Visit 2	Date .../.../...		Date of next F/U .../.../...
<input type="checkbox"/> Vital sign			<input type="checkbox"/> Laboratory assessment
<input type="checkbox"/> Carbon monoxide measure..... ppm			<input type="checkbox"/> Nicotine withdrawal & craving assessment
<input type="checkbox"/> CAR <input type="checkbox"/> PAR <input type="checkbox"/> Reduce no of smoking			<input type="checkbox"/> Adherence

<input type="checkbox"/> Unsuccessful	
<input type="checkbox"/> AE monitoring	<input type="checkbox"/> Counseling
<input type="checkbox"/> Lozenge dispensing	
Note	Investigator

Visit 3	Date .../.../...		Date of next F/U .../.../...
<input type="checkbox"/> Vital sign	<input type="checkbox"/> Laboratory assessment		
<input type="checkbox"/> Carbon monoxide measure	<input type="checkbox"/> Nicotine withdrawal & craving assessment		
<input type="checkbox"/> CAR <input type="checkbox"/> PAR	<input type="checkbox"/> Adherence		
<input type="checkbox"/> Reduce no of smoking			
<input type="checkbox"/> Unsuccessful			
<input type="checkbox"/> AE monitoring	<input type="checkbox"/> Counseling		
Note			Investigator

Visit 4	Date .../.../...		Date of next F/U .../.../...
<input type="checkbox"/> Vital sign	<input type="checkbox"/> Laboratory assessment		
<input type="checkbox"/> Carbon monoxide measure	<input type="checkbox"/> CAR <input type="checkbox"/> PAR		
	<input type="checkbox"/> Reduce no of smoking		
	<input type="checkbox"/> Unsuccessful		
<input type="checkbox"/> Re-lapse of smoking	<input type="checkbox"/> Counseling		
Note			Investigator

Visit 5	Date .../.../...		
<input type="checkbox"/> Vital sign	<input type="checkbox"/> Laboratory assessment		
<input type="checkbox"/> Carbon monoxide measure	<input type="checkbox"/> CAR <input type="checkbox"/> PAR		
	<input type="checkbox"/> Reduce no of smoking		
	<input type="checkbox"/> Unsuccessful		
<input type="checkbox"/> Re-lapse of smoking	<input type="checkbox"/> Counseling		
Note			Investigator

Appendix D Telephone Follow-up Form

Part 3: Telephone F/U		
Tel No	Page 4	Study No. <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Date/time	Problem	Assessment	Plan
<u>Tel 1</u> Date..... Time..... Duration.....	<input type="checkbox"/> AE..... <input type="checkbox"/> Adherence <input type="checkbox"/> Withdrawal & craving <input type="checkbox"/> Other.....		
<u>Tel 2</u> Date..... Time..... Duration.....	<input type="checkbox"/> AE..... <input type="checkbox"/> Adherence <input type="checkbox"/> Withdrawal & craving <input type="checkbox"/> Other.....		

Appendix E Demographic and Smoking Data

Part 5: Demographic & smoking data		
Date .../.../...	Page 5	Study No. <input type="text"/> / <input type="text"/>

ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ ชาย หญิง
2. สถานะครอบครัว โสด สมรส หม้าย แยกกันอยู่
3. การศึกษา
 - ไม่ได้เรียน ประถมศึกษา ม. ต้น ม.ปลาย/ปวช
 - อนุปริญญา/ปวส ปริญญาตรี สูงกว่าปริญญาตรี
4. อาชีพ
 - รับจ้าง/คนงาน เกษตรกร ค้าขาย
 - พนักงานบริษัท ข้าราชการ นักเรียน/นักศึกษา
 - ไม่ได้ประกอบอาชีพ อื่น ๆ ระบุ.....
5. รายได้เฉลี่ย.....บาท/เดือน
6. โรคประจำตัว.....
7. ยาที่ใช้เป็นประจำหรือรักษาโรคอื่น ๆ.....
8. ดื่มแอลกอฮอล์ ดื่มประจำ.....แก้ว/แบน/ขวด ต่อวัน ดื่มเวลาเข้าสังคม ไม่ดื่ม

ประวัติการสูบบุหรี่

10. สูบบุหรี่มานาน.....ปี
11. อายุที่เริ่มสูบ.....ปี
12. ประเภทบุหรี่ที่สูบ 1) บุหรี่มวนเอง.....มวน/วัน
 2) บุหรี่ซอง.....มวน/วัน
13. จำนวนบุหรี่ที่สูบต่อวัน (เมื่อเทียบเป็นบุหรี่ซอง)มวนของบุหรี่ซอง/วัน
14. ลักษณะการสูบ สูบเป็นประจำทุกวัน สูบเฉพาะเวลา ระบุ.....
15. บุคคลใกล้ชิดที่สูบบุหรี่ ไม่มี มี จำนวน.....คน ระบุ.....

16. เวลาใดบ้างที่ท่านสูบบุหรี่

- หลังตื่นนอนตอนเช้า หลังอาหาร เวลาเข้าห้องน้ำ ขับถ่าย
 เวลาดื่ม ชา กาแฟ เวลาอยู่คนเดียว เหงา เวลาโกรธ เครียด มีทุกข์
 เวลาดื่มเหล้า เวลาอ่านหนังสือ เวลาว่าง ผ่อนคลาย
 ในงานเลี้ยง เวลาอยู่กับเพื่อน ดูทีวี ฟังเพลง
 เวลาทำงาน ต้องการสมาธิ ก่อนทำงาน หลังเลิกงาน
 เวลาขับรถ อื่น ๆ ระบุ.....

18. เคยมีใครขอร้องให้ท่านเลิกสูบบุหรี่หรือไม่ ไม่มี มี ระบุ.....19. ท่านมีใครคอยสนับสนุนในการเลิกบุหรี่ในครั้งนี้อย่างไรบ้าง ไม่มี มี ระบุ.....20. ท่านเคยเลิกสูบบุหรี่หรือไม่ ไม่เคย เพราะ..... (ข้ามไปตอบข้อ27)

2) เคย

21. ความพยายามและจำนวนครั้งในการเลิกบุหรี่

- หักดิบ จำนวน.....ครั้ง
 ใช้น้ำ จำนวน.....ครั้ง
 ใช้สมุนไพร จำนวน.....ครั้ง
 อื่น ระบุ.....จำนวน.....ครั้ง

22. ระยะเวลาที่นานที่สุดที่สามารถเลิกบุหรี่ได้วัน/เดือน/ปี ด้วยวิธี.....

23. อาการไม่ประสงค์ที่เกิดขึ้นกับท่านหลังเลิกสูบบุหรี่

- อารมณ์เศร้า นอนไม่หลับ วิดกกังวล
 หงุดหงิด อารมณ์เสีย โกรธง่าย สมาธิลดลง เพลีย ไม่มีแรง
 ทิวบอย น้ำหนักตัวเพิ่ม อื่น ๆ ระบุ.....

24. ท่านแก้ไขอาการดังกล่าว อย่างไรบ้าง

.....

.....

25. แรงจูงใจที่ทำให้เลิกสูบบุหรี่สำเร็จในอดีต โดยเฉพาะที่เลิกได้นานที่สุด (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

- ปัญหาสุขภาพ กลัวอันตรายจากบุหรี่/กลัวเสียชีวิต
 เพื่อครอบครัว ระบุ..... สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย/ราคาบุหรี่ที่แพงขึ้น

- สังคมไม่ยอมรับ หาทิสู่บยาก แพทย์/บุคลากรสาธารณสุขแนะนำให้เลิก
 อื่น ๆ ระบุ.....

26. เหตุใดจึงกลับมาสูบบุหรี่ใหม่ในปัจจุบัน

- เครียด หงุดหงิด เห็นคนอื่นสูบ คิดว่ามวนเดียวไม่เป็นไร
 ดื่มเหล้า ไม่มีสมาธิ น้ำหนักตัวเพิ่ม เพื่อเข้าสังคม/เพื่อนชวน
 อื่น ๆ ระบุ.....

27. แรงจูงใจในการเลิกบุหรี่ในครั้งนี้ (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

- ปัญหาสุขภาพ กลัวอันตรายจากบุหรี่/กลัวเสียชีวิต
 เพื่อครอบครัว ระบุ..... สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย/ราคาบุหรี่ที่แพงขึ้น
 สังคมไม่ยอมรับ หาทิสู่บยาก แพทย์/บุคลากรสาธารณสุขแนะนำให้เลิก
 อื่น ๆ.....

สำหรับเจ้าหน้าที่

29. BW.....kg Ht..... cm BMI.....kg/m² BP.....mmHg HR.....BPM T.....°C
 30. ระดับความพร้อมในการเลิกบุหรี่ (TTM) preparation action
 31. FTND.....คะแนน
 32. สูบบุหรี่ 10 มวน/วัน > 10 มวน/วัน
 33. ภาวะการติดบุหรี่ เสพติคินิโคติน เสพติดทางจิตใจ/สังคม

ผู้บันทึก.....

Appendix F FTND Form

Part 6: Modified Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND)		
Date .../.../...	Page 8	Study No. <input type="text"/> / <input type="text"/>

คำถาม	คะแนน			
	0	1	2	3
1. คุณสูบบุหรี่ี่มวนแรกหลังตื่นนอนตอนเช้านานเท่าใด	> 60 นาที	31-60 นาที	6-30 นาที	< 5 นาที
2. คุณรู้สึกลำบากหรือไม่ที่จะงดสูบบุหรี่ใน สถานที่ห้ามสูบ เช่น โรงพยาบาล ห้องสมุด	ไม่	ใช่		
3. บุหรี่ี่มวนใดที่ขดยากที่สุด	มวนใดก็เหมือนกัน	มวนที่สูบในตอนเช้า		
4. โดยปกติคุณสูบบุหรี่ี่กี่มวนต่อวัน	≤ 10	11-20	21-30	≥ 30
5. คุณสูบบุหรี่ี่จัดระหว่าง 2-3 ชั่วโมงแรกหลังตื่นนอนตอนเช้ามากกว่าในช่วงอื่นของวัน	ไม่ใช่	ใช่		
6. แม้ว่าป่วยต้องนอนอยู่บนเตียงเกือบตลอด เวลา แต่ก็ยังคงสูบบุหรี่ี่	ไม่ใช่	ใช่		
Total				

การจำแนกความรุนแรงการติดยาโคติน

คะแนน	ความรุนแรงในการติดยาโคติน
0-3	ต่ำ
4-6	ปานกลาง
7-10	สูง

Appendix G Laboratory Data

Part 7: Physical exam & laboratory measurement	
Study No. <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Page 9

	ค่าปกติ	Visit 0	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
วันที่						
BW/Ht						
BMI						
BP						
HR						
T						
FBS						
BUN						
SCr						
Na						
K						
Cl						
HCO ₃						
AST						
ALT						
T.bil						
Hct						
Hb						
RBC						
MCV						
MCH						
MCHC						
WBC						
N						
L						
E						
M						
B						

CO						
----	--	--	--	--	--	--



Appendix H Adverse Event Monitoring Form

Part 8: Adverse events monitoring		
Visit..... Study No. <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Date .../.../... Page 10	
Starting date:...../...../.....time..... Stopping date:...../...../.....time..... Onset date:...../...../.....time..... <input type="checkbox"/> Rechallenge date:...../...../.....time..... Event re-occur <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> initial <input type="checkbox"/> follow-up	
Event: <input type="checkbox"/> Expected <input type="checkbox"/> Unexpected Management: <input type="checkbox"/> ward <input type="checkbox"/> ER <input type="checkbox"/> OPD/clinic <input type="checkbox"/> home	Laboratory findings:	
Treatment: Outcome: <input type="checkbox"/> resolved <input type="checkbox"/> not resolved	Co-morbid..... Concomitant drug..... Family history..... Allergy history..... Other.....	
Severity: <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe	Seriousness: <input type="checkbox"/> Not serious <input type="checkbox"/> Death <input type="checkbox"/> Life Threatening <input type="checkbox"/> Hospitalization <input type="checkbox"/> initial <input type="checkbox"/> prolong <input type="checkbox"/> Disability / Incapacity <input type="checkbox"/> Congenital Anomaly <input type="checkbox"/> Other.....	Relation <input type="checkbox"/> Unclassified <input type="checkbox"/> Unlikely <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Certain
<input type="checkbox"/> AE: report in progression report <input type="checkbox"/> SAE: report to EC within days		<input type="checkbox"/> Reported <input type="checkbox"/> Not yet

Appendix I Early Termination Form

แบบสรุปการหยุดการศึกษาก่อนกำหนด

วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....
 วันที่เริ่มต้นเข้าร่วมการวิจัย...../...../.....การติดตามครั้งสุดท้าย (visitที่.....วันที่...../...../.....)
 วันที่พบอาสาสมัครครั้งสุดท้าย...../...../..... วันที่หยุดการวิจัย...../...../.....

สาเหตุของการหยุดเข้าร่วมการวิจัยก่อนกำหนด

- เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในระหว่างการวิจัย
- ไม่สามารถทนต่อเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในระหว่างการวิจัยได้
- ได้รับความเห็นจากแพทย์ว่าการเข้าร่วมวิจัยต่อไปอาจส่งผลกระทบต่อการรักษาภาวะเจ็บป่วย ของทั้งที่มีอยู่เดิมหรือที่เพิ่งเกิดขึ้นใหม่หรืออาจเกิดอันตรายต่ออาสาสมัครในอนาคต
- ตั้งครรภ์ในระหว่างเข้าร่วมวิจัย
- มีปัญหาการเดินทาง
- มีการย้ายถิ่นที่อยู่อาศัยและไม่สามารถติดตามได้
- อาสาสมัครขอถอนตัวจากการวิจัยไม่ว่าด้วยเหตุผลใด ๆ
- ถูกขอยกออกจากการศึกษาเนื่องจากฝ่าฝืนหรือไม่ให้ความร่วมมือตามที่กำหนดของการวิจัย
- อื่น ๆ (ระบุ).....

ในการนี้อาสาสมัครรับทราบและเข้าใจเงื่อนไข สิทธิและผลที่จะเกิดขึ้นภายหลังจากการออกจากการศึกษาจากผู้วิจัยเป็นที่เรียบร้อยแล้ว และได้ลงนามไว้เป็นหลักฐาน

ลงชื่อ.....อาสาสมัคร

()

วันที่...../...../.....

ลงชื่อ.....ผู้วิจัย

(เกศัชกรกฤติน บัณฑิตานุกูล)

วันที่...../...../.....

หมายเหตุ ยกเว้นการลงนามในกรณีที่มีเหตุสุดวิสัยในการติดตามอาสาสมัคร

Appendix J Withdrawal, Craving and Adherence Form

Part 9: Nicotine withdrawal, craving & adherence assessment	
Visit.....	Date .../.../...
Study No. □□ / □□□	Page 11

กรุณาตอบคำถามให้ตรงกับความเป็นจริงมากที่สุด ถึงสิ่งที่เกิดขึ้นกับท่านในช่วง 24 ชม.ที่ผ่านมา

อาการใดบ้างที่เกิดขึ้นกับท่าน	ไม่มีเลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	มาก	มากที่สุด
หงุดหงิด อุนเฉียว โมโหง่าย	0	1	2	3	4
กระสับกระส่าย ใจร้อน	0	1	2	3	4
มีภาวะซึมเศร้า	0	1	2	3	4
หิวบ่อย กินเก่งขึ้น	0	1	2	3	4
ขาดสมาธิ หรือสมาธิสั้นลง	0	1	2	3	4
มีภาวะวิตกกังวล	0	1	2	3	4
นอนไม่หลับหรือนอนหลับยาก	0	1	2	3	4
อาการที่เกิดขึ้นทำให้เกิดผลเสียต่อชีวิตประจำวัน การเข้าสังคมและการประกอบอาชีพอย่างชัดเจน <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่					
อาการที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากภาวะเจ็บป่วยทางกาย หรือความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่					

อาการอยากบุหรี่					
ความถี่	ไม่มีเลย	นาน ๆ ครั้ง	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	ตลอดเวลา
ความรุนแรง	ไม่มีเลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	มาก	มากที่สุด

$$\text{ความร่วมมือในการใช้ยา (ร้อยละ)} = \frac{(\text{จำนวนยาอมที่ให้ไปครั้งก่อน} - \text{จำนวนยาอมที่เหลือ}) \times 100}{\text{จำนวนยาอมที่ใช้ต่อวัน} \times \text{จำนวนวันที่นัดติดตาม}}$$

=

ผู้ประเมิน.....

Appendix K Study Information Form

ใบเชิญชวนเข้าร่วมการศึกษา

ชื่อโครงการวิจัย ผลของลูกอมหญ้าดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อก่อน

ผู้สนับสนุนการวิจัย

.....

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ

อาจารย์เกษียร กฤติน บัณฑิตานุกูล

ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท เขตปทุมวัน

กรุงเทพมหานคร 10330

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน

02-218-8403

เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง

089-1442153

ผู้วิจัยร่วม

ชื่อ

ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน

เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่กำลังสูบบุหรี่มากกว่า 10 มวนต่อวัน ร่วมกับป่วยเป็นโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อก่อน และมีความต้องการในการเลิกสูบบุหรี่ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร หรือนำไปสู่การเกิดภาวะทุพพลภาพที่รุนแรง เนื่องจากการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรังหลายชนิดทั้งต่อตัวผู้ป่วยเอง และผู้ใกล้ชิดที่ได้รับควันบุหรี่ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคถุงลมโป่งพอง และโรคมะเร็งต่าง ๆ นอกจากนี้การสูบบุหรี่ยังจัดเป็นสาเหตุลำดับต้น ๆ ของการเจ็บป่วยและเสียชีวิตที่สามารถป้องกันได้

สำนักงานนายแพทย์ใหญ่ประเทศสหรัฐอเมริกาและองค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้ การเสพผลิตภัณฑ์ยาสูบชนิดต่าง ๆ ทุกชนิดเป็นโรคเรื้อรังอย่างหนึ่ง ที่ การรักษาการเลิกสูบบุหรี่ ประกอบด้วย 2 ขั้นตอนคือการให้คำแนะนำในการเลิกสูบบุหรี่ และการให้การรักษาด้วยยา โดยผู้สูบบุหรี่ควรมีความตั้งใจในการที่จะเลิกสูบบุหรี่ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามอัตราการเลิกสูบบุหรี่สำเร็จจะมีเพียงร้อยละ 7 ในกลุ่มที่ให้คำปรึกษาเพียงอย่างเดียวหลังจากทำการติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี สำหรับในกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับการให้คำปรึกษา จะมีอัตราการเลิกสูบบุหรี่สำเร็จประมาณร้อยละ 30 เมื่อทำการติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี

ปัจจัยด้านราคาขายเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงการบำบัดรักษา และรับประทานยาได้ครบตามแพทย์สั่ง เนื่องจากการรักษาจนครบตามต้องใช้เวลาในการรักษาประมาณ 7-12 อาทิตย์ ซึ่งยาที่ใช้ในการช่วยเลิกสูบบุหรี่ในปัจจุบันมีราคาค่อนข้างสูงและโครงการหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้ายังไม่ครอบคลุมการใช้จ่ายเลิกบุหรี่เหล่านี้

หญ้าดอกขาวเป็นสมุนไพรที่มีการกล่าวอ้างไว้ในตำรายาไทยหลายตำรับ และในการแพทย์พื้นบ้านได้มีการนำหญ้าดอกขาวมารับประทานเพื่อบำบัดโรคต่าง ๆ รวมถึงการนำมาใช้เพื่อเลิกบุหรี่ ปัจจุบันมีการนำหญ้าดอกขาวมาใช้เพื่อการเลิกสูบบุหรี่เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากสามารถหาได้ง่ายและมีราคาถูก มีการศึกษาหลายการศึกษาที่นำชาชงหญ้าดอกขาวมาใช้ในการเลิกสูบบุหรี่ ซึ่งพบว่ามีแนวโน้มที่สามารถช่วยให้สามารถเลิกสูบบุหรี่ได้เพิ่มมากขึ้น แต่พบว่าการรับประทานมีความลำบากและยุ่งยาก ดังนั้นการใช้หญ้าดอกขาวในรูปแบบอื่น ๆ เช่น ยาอม น่าจะทำให้ผู้สูบบุหรี่มีความสะดวกในการรับประทานมากยิ่งขึ้น และนำไปสู่การเลิกสูบบุหรี่ที่ดีขึ้นหรือเทียบเท่ากับการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ การศึกษาประสิทธิภาพของลูกอมหมู้าดอกขาว ในการช่วยเลิกสูบบุหรี่หรือในการเปรียบเทียบกับยาหลอกที่ระยะเวลา 4 สัปดาห์หลังจากวันกำหนดหยุดสูบบุหรี่โดยมีศูนย์การวิจัยเข้าร่วมจำนวน 5 ศูนย์การวิจัย ได้แก่ โรงพยาบาลมหาสารคามนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า สถาบันโรคทรวงอก โรงพยาบาลเลิดสิน และโรงพยาบาลเปาโลเมมโมเรียลพหลโยธิน โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัยรวมคือ 260 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจเลือดเพื่อพิจารณาการทำงานของตับ ไต ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด โซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ และความเข้มข้นของเลือด เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย หลังจากนั้นท่านจะถูกสุ่มตามหมายเลขที่ผู้วิจัยได้ทำการสุ่มไว้ก่อน และปิดผนึกลำดับการสุ่มในซองจดหมายทึบให้ได้รับยาอมหมู้าดอกขาวหรือยาอมหลอก ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกท่านจะได้รับการให้คำแนะนำในการเลิกสูบบุหรี่โดยบุคลากรทางการแพทย์ตามมาตรฐานของแนวทางการเลิกสูบบุหรี่ของประเทศไทย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้พบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อตรวจร่างกายอย่างละเอียด ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ บันทึกประวัติทั่วไป ประวัติการสูบบุหรี่ ประเมินการติดบุหรี่ วัดระดับก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ในลมหายใจ รวมถึงรับยา โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 12 เดือน และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 5 ครั้ง ร่วมกับการติดตามทางโทรศัพท์อีก 2 ครั้ง

สิ่งที่ท่านต้องปฏิบัติและได้รับการปฏิบัติในแต่ละครั้งที่พบผู้วิจัยสามารถสรุปได้ดังตาราง

ครั้งที่	เดือนที่	สิ่งที่ท่านต้องปฏิบัติหรือได้รับการปฏิบัติ
1	0	<ol style="list-style-type: none"> ซักประวัติ ประเมินระดับความต้องการเลิกบุหรี่ ประเมินระดับการติดนิโคติน ประเมินคุณภาพชีวิต ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดความดันโลหิต ซีพีเจ ออสมุหมิร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตรวจวัดระดับก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ ได้รับคำแนะนำปรึกษาเพื่อเลิกบุหรี่โดยบุคลากรทางการแพทย์ รับยาอมสำหรับการใช้ 1 เดือน

		6. ประเมินคุณภาพชีวิต
2	1	<ol style="list-style-type: none"> 1. ชั่งน้ำหนัก วัดความดันโลหิต ซีพีजर อุณหภูมิร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการ 2. ได้รับคำแนะนำปรึกษาเพื่อเลิกบุหรี่โดยบุคลากรทางการแพทย์ 3. ประเมินความสำเร็จในการเลิกสูบบุหรี่ และตรวจวัดระดับก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ 4. ประเมินคุณภาพชีวิตจากการเลิกสูบบุหรี่ และการใช้ยา 5. ประเมินอาการถอนบุหรี่ อาการไม่พึงประสงค์และความร่วมมือในการใช้ยา 6. รับประทานยาสำหรับการใช้ 2 เดือน
3	3	<ol style="list-style-type: none"> 1. ชั่งน้ำหนัก วัดความดันโลหิต ซีพีजर อุณหภูมิร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการ 2. ได้รับคำแนะนำปรึกษาเพื่อเลิกบุหรี่โดยบุคลากรทางการแพทย์ 3. ประเมินความสำเร็จในการเลิกสูบบุหรี่ และตรวจวัดระดับก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ 4. ประเมินคุณภาพชีวิตจากการเลิกสูบบุหรี่ และการใช้ยา 5. ประเมินอาการถอนบุหรี่ อาการไม่พึงประสงค์และความร่วมมือในการใช้ยา
4 และ 5	6 และ 12	<ol style="list-style-type: none"> 1. ชั่งน้ำหนัก วัดความดันโลหิต ซีพีजर อุณหภูมิร่างกาย 2. ประเมินความสำเร็จในการเลิกสูบบุหรี่ และตรวจวัดระดับก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ 3. ประเมินคุณภาพชีวิตจากการเลิกสูบบุหรี่

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่น หรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อ

ยาอมหย้าดอกขาวที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้อาจเกิดความเสี่ยงเล็กน้อยที่ไม่มากกว่าความเสี่ยงในชีวิตประจำวัน เช่น เสียเวลา ไม่สะดวก ไม่สบาย สูญเสียรายได้ ความเสี่ยงจากการรับประทานยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนักน้อย ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาอมหย้าดอกขาว มีผลข้างเคียงในการเกิดภาวะปากแห้ง คอแห้ง เบื่ออาหาร และความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงาน ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้าจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

อาจพิสูจน์ได้ว่ายาอมเม็ดแข็งหญ้าดอกขาวมีแนวโน้มให้อัตราการเลิกบุหรี่ได้สูงกว่ายาอมหลอก และการเลิกบุหรี่ให้ประโยชน์ต่อสุขภาพในการลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด มะเร็ง โรคระบบทางเดินหายใจ นอกจากนี้ท่านยังได้รับการตรวจร่างกายเบื้องต้น ได้ความรู้เกี่ยวกับพิษภัยของบุหรี่ คำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตัว การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม วิธีการและทักษะต่าง ๆ เพื่อช่วยให้เลิกบุหรี่สำเร็จ นอกจากนี้ประโยชน์โดยตรงที่ได้กับตัวท่านแล้ว ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาอมหญ้าดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ที่ได้จากการวิจัยนี้อาจมีประโยชน์ต่อผู้ที่ต้องการเลิกบุหรี่ และต่อส่วนรวมในอนาคต การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

- ขอให้ท่านปฏิบัติตามนี้
- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งทีนัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียหายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ อาจารย์เกษักร กฤติน บัณฑิตานุกูล โทร 089-144-2153 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาอมหญาดอกขาวในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใด ๆ

(ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด)

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ครั้งละ 100 บาท

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครุภวะระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้ จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดเกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ อาจารย์เกษัชกร กฤติน บัณฑิตานุกูล ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน 02-218-8403 เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 089-1442153

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

- ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
- ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
- ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
- ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
- ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
- ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
- ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
- ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
- ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
- ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

กฤติน บัณฑิตานุกูล (ผู้วิจัย)

Appendix L Consent Form

ใบสมัครใจเข้าร่วมการศึกษา (consent form)

การวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของยาอมหล้าดอกขาวในการช่วยเลิกสูบบุหรี่

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า

นาย/นาง/นางสาว

ที่อยู่

ได้

อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
 มีแต่ไม่มีการขอเก็บ
 มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Appendix M คำแนะนำวิธีการใช้ “ยาเม็ดอมหญ้าดอกขาว”

รูปแบบวิธีการใช้ยา “ยาเม็ดอมหญ้าดอกขาว”

- **วิธีใช้คือ** อมครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารทันทีหรือภายใน 1 ชั่วโมงหลังอาหาร ต่อเนื่องเป็นเวลา 12 สัปดาห์

รสชาติของลูกอม : มีรสเค็ม เผื่อน แต่ไม่มีรสขาส์ อาจทำให้รู้สึกวาลีนชา


คำแนะนำการใช้ยา

1. อมเม็ดยา เพื่อให้ตัวยาละลายออกมาอย่างช้าๆ
2. ในระหว่างที่อมเม็ดยา หากมีน้ำลายออกมาก ให้ท่านกลืนน้ำลายได้ แต่ไม่ให้บ้วนน้ำลายทิ้ง
3. ให้อมเม็ดยานั้นไว้นานกว่าจะละลายในช่องปากจนหมด
4. ไม่ให้เคี้ยวหรือกัดเม็ดยาอมนั้นจนแตกออกเป็นชิ้นๆ
5. ไม่ให้กลืนเม็ดยาก่อนที่จะละลายในช่องปากจนหมด
6. ระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่เม็ดยาจะละลายหมดในช่องปาก คือ 10-20 นาที
7. ในกรณีที่มีอาการระคายเคืองในช่องปากจากการใช้ยาเม็ดอม สามารถแก้ไขได้โดยการอมเม็ดยาสลับข้างไปมาหรือเปลี่ยนตำแหน่งของยาในช่องปากบ่อยๆ เพื่อลดการสัมผัสยาในปริมาณสูงเฉพาะที่บริเวณใดบริเวณหนึ่งในช่องปาก
8. หากว่าลิ้มใช้ยาตามกำหนดเวลา อนุญาตให้ใช้ยาเม็ดอมนั้นทันทีที่นึกขึ้นได้ (หลังอาหารนานกี่ชั่วโมงก็ได้)
9. การเก็บรักษา ยา คือ ควรปิดซองยาให้สนิทและทันทีทุกครั้งหลังจากนำเม็ดยาออกมาแล้ว เพื่อป้องกันความชื้นที่อาจมีผลต่อเม็ดยาที่มีเหลืออยู่ในซองยา
10. จดบันทึกจำนวนเม็ดยาที่มีการใช้ของแต่ละวัน รวมถึงกรณีที่มีการลิ้มใช้ยา ให้ระบุจำนวนเม็ดที่ลิ้มในแต่ละวัน
11. หากมีอาการไม่พึงประสงค์ ให้ท่านจดบันทึกอาการเหล่านั้นลงในแบบบันทึกรายงานที่จะได้ให้แก่อาสาสมัคร

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ (จากการศึกษาที่ผ่านมาของสมุนไพรหญ้าดอกขาวแบบชาขง) คือ ปากแห้ง, ชาลิ้น, ลิ้นไม่รับรสอาหาร, ปวดท้อง, คลื่นไส้, ปวดศีรษะ, เวียนศีรษะ, ง่วงซึม, ถ่ายเหลว

Appendix N VC Lozenges Information

ผลิตภัณฑ์ยาอมหวานดอกขาว

- ชื่อผลิตภัณฑ์ยา: ยาอมหวานดอกขาว บริษัทเกร็ดเตอร์ฟาร์มา
- รูปแบบยา: ยาเม็ดอม (Lozenge)
- ขนาดยา: ยา 1 เม็ด ประกอบด้วย ตัวยาสำคัญ คือ สารสกัดหวานดอกขาว (*Cyanthillium cinereum* extract) 450 มิลลิกรัม ซึ่งมี Nitrate ไม่ต่ำกว่า 5 มิลลิกรัม และ Total Phenolic compound ไม่ต่ำกว่า 15 มิลลิกรัม
- ลักษณะเม็ดยา: เม็ดสีเหลี่ยมจัตุรัสแบน สีน้ำตาล ด้านหนึ่งมีโลโก้ “  ”
- วิธีการบริหารยา: อมครั้งละ 1 เม็ดวันละ 3 ครั้งหลังอาหาร
ไม่ควรอมครั้งละ 3 เม็ดวันละ 1 ครั้ง และไม่ควรหัก บดหรือเคี้ยวเม็ดยา
- ข้อควรระวัง: ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจ และโรคไต เนื่องจากยาหวานดอกขาวมีโพแทสเซียมสูง
- อาการไม่พึงประสงค์: ปากแห้ง คอแห้ง
- ส่วนประกอบ: สารสกัดหวานดอกขาว (*Cyanthillium cinereum* Extract), Microcrystalline Cellulose PH, Mannitol, Sucralose, Sodium starch glycolate, Povidone, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium stearate
- กลไกการออกฤทธิ์: กลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดหวานดอกขาวยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าสารสกัดหวานดอกขาวน่าจะออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณช่องปาก (Local effect) ในการลดความอยากบุหรี่ ดังนั้นการเตรียมตำรับในรูปแบบยาอมหวานดอกขาว จะทำให้สารสำคัญสามารถสัมผัสภายในช่องปากได้นาน

Appendix O Toxicology Study of VC Extract

การทดสอบพิษวิทยาของสารสกัดสมุนไพร

รศ. ดร. สุรีย์ เจียรณมงคล

ผศ. ดร. รัชณี รอดศิริ

ประเทศไทยมีการใช้พืชสมุนไพรเป็นส่วนประกอบของอาหารและเป็นยาบำบัดอาการของโรคต่างๆ มาเป็นเวลานาน พืชสมุนไพรที่ใช้เพื่อเป็นยานั้นจะใช้ปริมาณสูงกว่าการใช้ประกอบอาหาร โดยนำพืชสมุนไพรมาต้มน้ำหรือดองเหล้าตามที่ระบุไว้ในตำรับยาพื้นบ้าน ซึ่งเป็นขั้นตอนในการสกัดเอาสารออกฤทธิ์เป็นยาของพืชสมุนไพรนั้นมาใช้ การสกัดด้วยวิธีเหล่านี้มีกรรมวิธีมีความยุ่งยากและทำให้รสชาติหรือสีของยาที่ไม่น่ารับประทาน ดังนั้นในปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาจากพืชสมุนไพรให้อยู่ในรูปแบบที่ทันสมัย สามารถรับประทานได้ง่ายและสะดวกขึ้น

การพัฒนาจากพืชสมุนไพรนั้น ส่วนมากต้องผ่านกรรมวิธีสกัดด้วยตัวทำละลายต่างๆ เช่น น้ำหรือแอลกอฮอล์เพื่อให้ได้สารออกฤทธิ์เช่นเดียวกับการใช้ตามกรรมวิธีเดิม อย่างไรก็ตาม กระบวนการผลิตที่แตกต่างอาจทำให้สารที่สกัดได้แตกต่างไปจากเดิม และ/หรือมีปริมาณสารออกฤทธิ์ที่ไม่เท่าเดิม การนำสารสกัดจากพืชสมุนไพรมาพัฒนาต่อเป็นยาจึงต้องมีการทดสอบทั้งในด้านคุณภาพของสารสกัด ด้านประสิทธิผลในการรักษา และด้านความปลอดภัย ไม่ก่อให้เกิดพิษหรืออันตรายต่อผู้บริโภค

ความเป็นพิษของสารจะเกิดขึ้นเมื่อร่างกายได้รับสารในปริมาณที่สูงพอ หรือได้รับสารติดต่อกันเป็นเวลานาน โดยอาจจำแนกความเป็นพิษที่เกิดขึ้นได้เป็น 2 ลักษณะคือ ความเป็นพิษต่อระบบอวัยวะภายในร่างกาย (systemic toxicity) กับความเป็นพิษเฉพาะที่ (local adverse effects) เช่น การระคายเคือง ในกรณีที่น่าสารสกัดพืชสมุนไพรมาพัฒนาเป็นยารับประทานนั้น สิ่งที่ต้องคำนึงถึงเกี่ยวกับความปลอดภัยของสารนั้นได้แก่ สารมีพิษมากน้อยเพียงใด มีความเป็นพิษต่ออวัยวะใดของร่างกายได้บ้าง และในกรณีที่ต้องรับประทานติดต่อกันเป็นเวลานานนั้นจะปลอดภัยหรือไม่ ข้อมูลที่นำมาใช้ประเมินความปลอดภัยของสารสกัดจากพืชสมุนไพรมีหลายลักษณะ อาทิ รายงานการศึกษาทางคลินิก รายงานการศึกษาทางพิษวิทยาทั้งในการทดสอบภายนอกในร่างกาย (*in*

vitro studies) และในสัตว์ทดลอง (*in vivo* studies) ข้อมูลโครงสร้างทางเคมีและความสัมพันธ์กับการเกิดพิษ สารสกัดจากพืชสมุนไพรที่ไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยในการใช้มาก่อนจะต้องทำการศึกษาทางพิษวิทยาของสารสกัดสมุนไพรนั้น ๆ โดยยึดแนวทางการศึกษาตามข้อกำหนดสากลหรือเกณฑ์ที่เป็นที่ยอมรับเช่น แนวทางขององค์กรเพื่อความร่วมมือทางเศรษฐกิจและการพัฒนาหรือ โออีซีดี (OECD, the Organisation for Economic Co-operation and Development) เป็นต้น ในข้อกำหนดสากลได้กำหนดการทดสอบเบื้องต้นถึงความเป็นพิษทั่วไปในสัตว์ทดลองได้แก่ การศึกษาความเป็นพิษต่อระบบอวัยวะภายในร่างกายแบบเฉียบพลัน (acute systemic toxicity) และการศึกษาความเป็นพิษจากการได้รับสารซ้ำหลายครั้ง (repeated dose toxicity)

การศึกษาความเป็นพิษต่อระบบอวัยวะภายในร่างกายแบบเฉียบพลันในสัตว์ทดลองเป็นการให้สารเพียงครั้งเดียวในขนาดสูง และติดตามผลหลังจากให้สารทดสอบ 1-2 สัปดาห์ก่อนที่จะทำการตรวจสอบพยาธิสภาพเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ตับ ไต ผลจากการศึกษาจะให้ข้อมูลที่ใช้ประเมินความเป็นพิษเบื้องต้นของสารคือ ค่า LD₅₀ (lethal dose 50) ซึ่งหมายถึงขนาดของสารที่สัตว์ทดลองได้รับแล้วทำให้เกิดการตายร้อยละ 50 และยังให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการระบุอวัยวะเป้าหมายที่อาจเกิดความเสียหายจากการได้รับสาร ตลอดจนได้ข้อมูลเพื่อวางแผนการศึกษาความเป็นพิษอื่นๆ ต่อไป

การศึกษาความเป็นพิษจากการได้รับสารซ้ำหลายครั้ง ประกอบด้วยการศึกษาความเป็นพิษแบบกึ่งเฉียบพลัน (subacute ใช้เวลาศึกษา 28 วัน) หรือกึ่งเรื้อรัง (subchronic ใช้เวลาศึกษา 90 วัน) หรือความเป็นพิษแบบเรื้อรัง (chronic ใช้เวลาศึกษา 18-24 เดือน) โดยขนาดของสารที่ใช้ในการศึกษาจะน้อยกว่าขนาดที่ใช้ในการศึกษาการเกิดพิษเฉียบพลัน และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา จะได้ข้อมูลอาการแสดงของการเกิดพิษ ค่าทางชีวเคมีในเลือดที่บ่งบอกการทำงานของอวัยวะต่างๆ และพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อ

สมุนไพรหญ้าดอกขาวเป็นสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ 2556 โดยอยู่ในรูปแบบชาขง ซึ่งได้รับการพัฒนาให้เป็นยาแผนปัจจุบันในรูปแบบยาเม็ดอมที่สามารถขึ้นทะเบียนยากับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ในกลุ่ม “ยาพัฒนาจากสมุนไพรแผนปัจจุบัน” เพื่อการอดบุหรี่ ดังนั้นวัตถุประสงค์ของสารสกัดสมุนไพรหญ้าดอกขาวที่ถูกพัฒนาขึ้นในโครงการนี้จึงจำเป็นต้องถูกประเมินความเป็นพิษต่อระบบอวัยวะภายในร่างกายแบบเฉียบพลันโดยให้สารทางปากและการศึกษาความเป็นพิษแบบกึ่งเรื้อรังโดยให้สารทางปากในสัตว์ทดลองเพื่อประกอบการพิจารณาด้านความปลอดภัยสำหรับการศึกษาทางคลินิกและการขึ้นทะเบียนยาต่อไป

ในการทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลันของสารสกัดสมุนไพรหญ้าดอกขาวโดยการให้สารทางปากในหนูแรทพบว่า มีค่า LD₅₀ ตาม OECD 423 (Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method (2002)) มากกว่า 2 กรัม/น้ำหนักตัวหนู 1 กิโลกรัม ไม่พบอาการแสดงของการเกิดพิษและไม่พบพยาธิสภาพในอวัยวะต่างๆ และจากการติดตามผลเป็นเวลานาน 14 วัน ไม่พบสัญญาณของความ เป็นพิษ ทำให้กล่าวได้ว่าสารสกัดหญ้าดอกขาวไม่ก่อให้เกิดพิษแบบเฉียบพลันในสัตว์ทดลอง การศึกษาความเป็นพิษแบบกึ่งเรื้อรังของสารสกัดสมุนไพรหญ้าดอกขาวอยู่ในขั้นตอนการทดลอง

เอกสารอ้างอิง

1. OECD. Guideline for testing of chemicals-Guideline 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. Adopted:17th December 2001.



Appendix P Chulalongkorn University Ethic Certification of Approval



The Research Ethics Review Committee for Research Involving Human Research
Participants, Group I, Chulalongkorn University
Jamjuree 1 Building, 2nd Floor, Phayathai Rd., Patumwan district, Bangkok 10330, Thailand,
Tel: 0-2218-3202, 0-2218-3049 E-mail: eccu@chula.ac.th

AF 02-12

COA No. 165/2020

Certificate of Approval

Study Title No. 081.1/63 : EFFECT OF VERNONIA CINEREA LOZENGERS AS A SMOKING
CESSATION AID IN PATIENTS WITH NON-COMMUNICABLE
DISEASES

Principal Investigator : MR. KRITTIN BUNDITANUKUL

Place of Proposed Study/Institution : Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

The Research Ethics Review Committee for Research Involving Human Research Participants, Group I, Chulalongkorn University, Thailand, has approved constituted in accordance with Belmont Report 1979, Declaration of Helsinki 2013, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOM) 2016, Standards of Research Ethics Committee (SREC) 2017, and National Policy and guidelines for Human Research 2015.

Signature: *Prida Tasanapradit*
(Associate Prof. Prida Tasanapradit, M.D.)
Chairman

Signature: *Nuntaree Chaichanawongparoj*
(Associate Prof. Nuntaree Chaichanawongparoj, Ph.D.)
Secretary

Date of Approval : 31 July 2020

Approval Expire date : 30 July 2021

The approval documents including:

- 1) Research proposal
- 2) Participant Information Sheet and Consent Form
- 3) Researcher
- 4) Questionnaires



081.1/63
31 JUL 2020
30 JUL 2021

The approved investigator must comply with the following conditions:

1. It's unethical to collect data of research participants before the project has been approved by the committee.
2. The research/project activities must end on the approval expired date. To renew the approval, it can be applied one month prior to the expired date with submission of progress report.
3. Strictly conduct the research/project activities as written in the proposal.
4. Using only the documents that bearing the RECCU's seal of approval: research tools, information sheet, consent form, invitation letter for research participation (if applicable).
5. Report to the RECCU for any serious adverse events within 5 working days.
6. Report to the RECCU for any amendment of the research project prior to conduct the research activities.
7. Report to the RECCU for termination of the research project within 2 weeks with reasons.
8. Final report (AF 01-15) and abstract is required for a one year (or less) research/project and report within 30 days after the completion of the research/project.
9. Research project with several phases; approval will be approved phase by phase, progress report and relevant documents for the next phase must be submitted for review.
10. The committee reserves the right to site visit to follow up how the research project being conducted.
11. For external research proposal the dean or head of department oversees how the research being conducted.

Appendix Q Chest Institute Ethic Certification of Approval



เลขที่ 116/2561

คณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการวิจัยสถาบันโรตรวงอก
กรมการแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข

โครงการวิจัย : “ผลของลูกอมหญ้าดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อก”
(Effect of *Vernonia Cinerea* lozenges as a smoking cessation aid in patients with non-communicable diseases)

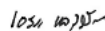
ผู้ดำเนินการวิจัย : เกษิกรกฤติน บัณฑิตานุกุล
นิสิตหลักสูตรเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต สาขาการบริบาลทางเภสัชกรรม
(หลักสูตรนานาชาติ) คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่ทำการวิจัย : สถาบันโรตรวงอก

เอกสารที่ได้รับการพิจารณาดังนี้

1. แบบสรุปโครงการวิจัยโดยย่อเพื่อขออนุมัติดำเนินการวิจัยในสถาบันโรตรวงอก กรมการแพทย์
2. โครงร่างงานวิจัย
3. แบบบันทึกข้อมูล
4. ใบเชิญชวนเข้าร่วมการศึกษา
5. ใบสมัครใจเข้าร่วมการศึกษา (consent form)
6. แผ่นบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการวิจัยสถาบันโรตรวงอก กรมการแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข อนุมัติในแจ้งจริยธรรมให้ดำเนินการศึกษาวิจัยเรื่องข้างต้นได้


.....
(นายแพทย์เจตยา จิตพิชญญา)

ประธานกรรมการ


.....
(นายอุดม แห้ววิริยะกุล)

รักษาการแทนเลขานุการกรรมการ

รับรองวันที่ : 27 ส.ค. 2560

วันหมดอายุ : 26 ส.ค. 2561



เลขที่ 070/2562

คณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการวิจัยสถาบันโรคทรวงอก
กรมการแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข

โครงการวิจัย : “ผลของลูกอมหน้ำดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อก”
(Effect of *Veronia Cinerea* lozenges as a smoking cessation aid in patients with non-communicable diseases)

ผู้ดำเนินการวิจัย : เกสิทธิ์กรฤติน บัณฑิตทานุกูล
นิสิตหลักสูตรเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต สาขาการบริบาลทางเภสัชกรรม
(หลักสูตรนานาชาติ) คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่ทำการวิจัย : สถาบันโรคทรวงอก

เอกสารที่ได้รับการพิจารณามีดังนี้

1. แบบบันทึกข้อความขอต่ออายุการรับรองจริยธรรมในสถาบันโรคทรวงอก
2. แบบรายงานความก้าวหน้า (Progress report)
3. แบบสรุปโครงการวิจัยโดยย่อเพื่อขออนุมัติดำเนินการวิจัยในสถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์

คณะกรรมการจริยธรรมเพื่อการวิจัยสถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข อนุมัติในแจ้งจริยธรรมให้ดำเนินการศึกษาวิจัยเรื่องข้างต้นได้

(นายแพทย์ธรรมรัฐ ฉันทแดนสุวรรณ)

ประธานกรรมการ

(นายอุดม แท้ววิริยะกุล)

เลขานุการกรรมการ

รับรองวันที่ : 27 ส.ค. 2561

วันหมดอายุ : 28 ส.ค. 2562

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Appendix R Lerdsin Hospital Ethic Certification of Approval



กรมการแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

เลขที่หนังสือ 99 ต

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเลิดสิน ได้พิจารณาโครงการนี้ เมื่อวันที่ ๒๒ พฤษภาคม ๒๕๖๒ ตามหลักมาตรฐานสากล แล้วเห็นว่า โครงการนี้ควรได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ชื่อโครงการ (สุดท้าย) ผลของอุกอมหฤตอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดคือ
หัวหน้าโครงการ : นายกฤติน บันฑิตานุกุล

รหัสโครงการ (สุดท้าย) :๖๒๐๕๔.....Version.....๑.....Date.....๒๒ พฤษภาคม ๒๕๖๒.....

เอกสารแนบยื่นขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (สุดท้าย) : Version ๑ Date...๒๒ พฤษภาคม ๒๕๖๒

โครงการวิจัย (สุดท้าย) : Version.....๑.....Date.....๒๒ พฤษภาคม ๒๕๖๒.....

เอกสารแนะนำอาสาสมัคร (สุดท้าย) : Version.....๑.....Date.....๒๒ พฤษภาคม ๒๕๖๒.....

เอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการ (สุดท้าย) : Version.....๑.....Date.....๒๒ พฤษภาคม ๒๕๖๒.....

เอกสารแบบเก็บข้อมูล (สุดท้าย) : Version.....๑.....Date.....๒๒ พฤษภาคม ๒๕๖๒.....

เอกสารประชาสัมพันธ์ (สุดท้าย) : Version.....Date.....

คณะกรรมการจริยธรรมนี้ได้จัดตั้งและดำเนินการตามหลัก GCP ระเบียบและกฎหมายที่เกี่ยวข้อง
เอกสารฉบับนี้มีผลการรับรองตั้งแต่วันที่ ๒๒ พฤษภาคม ๒๕๖๒ จนถึงวันที่ ๒๒ พฤษภาคม ๒๕๖๓

ลงนาม
ประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

.....
(นายเอกฤทธิย์ คุณศรีรักษสกุล)

ลงนาม
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลเลิดสิน

.....
(นายสมพงษ์ ตันจริยภรณ์)



โรงพยาบาลเลิดสิน กรมการแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข
190 ถนนสีลม เขตบางรัก กรุงเทพมหานคร 10500 โทร 0 2353 9734

เลขที่หนังสือ ๐๓๑

เอกสารรับรองการพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเลิดสิน ได้พิจารณาอนุมัติโครงการวิจัยนี้โดย
ดำเนินการตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki,
The Belmont Report, CIOMS Guideline International Conference on Harmonization in Good
Clinical Practice หรือ ICH-GCP) และ 45CFR 46.101(b)

ชื่อโครงการวิจัย : ผลของฤกษ์หมึกดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อ
รหัสโครงการวิจัย : 62049
ชื่อผู้วิจัยหลัก : เกสัชกรกฤติน บัณฑิตานุกูล
เกณฑ์ที่เข้าพิจารณา : การขอต่ออายุการรับรอง (Continuing)

เอกสารรับรอง

Protocol No	Version: 1	Date: 22 พฤษภาคม 2562
Information	Version: 1	Date: 22 พฤษภาคม 2562
Consent form	Version: 1	Date: 22 พฤษภาคม 2562
Case record form (CRF)	Version: 1	Date: 22 พฤษภาคม 2562

ลงนาม

(นายเจริญชัย พากเพียรโพธิ์)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ลงนาม

(นายศักรินทร์ วงศ์เลิศศิริ)

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลเลิดสิน


วันที่รับรองการพิจารณาจริยธรรม : 11 สิงหาคม 2563

วันที่หมดอายุการรับรองการพิจารณาจริยธรรม : 11 สิงหาคม 2564

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Appendix S Phramongkutklo Hospital Ethic Certification of Approval

RL 01 2560



คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก
317/5 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ที่ IRBRTA_๑๑๑ /2561 รหัสโครงการ: Q030h/60

ชื่อโครงการวิจัย : ผลของลูกอมเพ้าดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อ
[Effect of Vernonia Cinerea lozenges as a smoking cessation aid in patients with non-communicable diseases]

เลขที่โครงการวิจัย : -

ชื่อผู้วิจัยหลัก : เกสัชกร กฤษติน บันดีตามกุล

สังกัดหน่วยงาน : ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่ทำการวิจัย : ศูนย์จิตเวชศาสตร์การเสพติด

เอกสารรับรอง :


- (1) แบบรายงานการส่งโครงการวิจัยเพื่อพิจารณาครั้งแรก ฉบับที่ 2 ลงวันที่ 31 มกราคม 2561
- (2) โครงการวิจัย ฉบับที่ 2 ลงวันที่ 23 มกราคม 2561
- (3) เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย ฉบับที่ 3 ลงวันที่ 2 พฤษภาคม 2561
- (4) แบบบันทึกข้อมูล ฉบับที่ 2 ลงวันที่ 23 มกราคม 2561
- (5) แบบสอบถามเรื่องสุขภาพ ฉบับภาษาไทยสำหรับใช้ในประเทศไทย ฉบับที่ 2 ลงวันที่ 23 มกราคม 2561
- (6) ประวัติผู้วิจัย ภก.กฤษติน บันดีตามกุล ฉบับที่ 1 ลงวันที่ 17 พฤศจิกายน 2560
- (7) ประวัติผู้ร่วมวิจัย พ.อ.พิชัย แสงฉายชัย ฉบับที่ 1 ลงวันที่ 17 พฤศจิกายน 2560
- (8) ประวัติผู้ร่วมวิจัย ร.อ.หญิงธัญรัตน์ อร่ามเสวีวงศ์
- (9) ประวัติที่ปรึกษา ร.ต.ดร.ภญ. พรรณทิพา ศักดิ์ทอง ฉบับที่ 1 ลงวันที่ 17 พฤศจิกายน 2561

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบกแล้วคล้อยกับแนวทางจริยธรรมสากล ได้แก่ ปฏิญญาเฮลซิงกิ รายงานเบลมอนด์แนวทางจริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยในมนุษย์ของสภาองค์การสุขภาพด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (CIOMS) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยที่ดี (ICH GCP)

วันที่รับรองด้านจริยธรรมของโครงการวิจัย: 11 มิถุนายน 2561

วันสิ้นสุดการรับรอง: 10 มิถุนายน 2562

ความถี่ของการส่งรายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัย: 1 ปี

พันเอกหญิง 
 (แสงแข ชัยชาญกิจ)
 ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย
 กรมแพทย์ทหารบก

สำนักคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พ.บ.



คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก
ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
317/5 ถนน ราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทรศัพท์, (662) 763-4297, (662) 763-4270 โทรสาร (662) 354-9011
www.irbta.prmk.ac.th, www.amed.go.th/amed/irbdata/ E-mail, irbta@yahoo.com, irbtamed.go.th

ที่ IRBRTA-๒๑๖/2562

11 มิถุนายน 2562

เรื่อง คอยรับรายงานความก้าวหน้าของกรวิจัย และการขอต่ออายุการรับรองโครง้งการวิจัย

เรียน นาย กุศลิน ปันศิริตานุกูล

อ้างถึง บันทึกข้อความ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ กคพบ 18/2562 ลง 29 พฤษภาคม 2562

ตามที่ ท่านได้ส่งรายงานความก้าวหน้าของกรวิจัย และขอต่ออายุการรับรองโครง้งการวิจัยเรื่อง "ผลของลูกอมผู้คอกขาในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อ" [Effect of Vernonia Cinerea lozenges as a smoking cessation aid in patients with non-communicable diseases] (Q030h/60)

คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก ได้ทบทวนแล้ว จึงขอตอบรับรายงานดังกล่าว

• รับรอง (approval)

วันที่รับรองต่อเมื่อโครง้งการวิจัย: 11 มิถุนายน 2562

วันสิ้นสุดการรับรอง: 10 มิถุนายน 2563

ความถี่ในการส่งรายงานความก้าวหน้า: 1 ปี

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

ขอแสดงความนับถือ

พันเอก

(สุธี คำนิชกุล)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย
กรมแพทยทหารบก

สำนักงานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พ.บ.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



คณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก
 ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวชวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
 317/5 ถนน ราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทรศัพท์, (662) 763-4297, (662) 763-4270 โทรสาร (662) 354-9011
www.thf.or.th, www.amed.go.th/thamed/tribta/ E-mail: tribta@thf.or.th, tribta@amed.go.th

ที่ IRBRTA 1016/2563

๒๖ กรกฎาคม 2563

เรื่อง ตอบรับรายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัย และการขอต่ออายุการรับรองโครงการวิจัย

เรียน นาย กฤตดิน ปันพิศานุกุล

อ้างถึง บันทึกข้อความ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ สดบ 8/2563 ลง 8 กรกฎาคม 2563

ตามที่ ท่านได้ส่งรายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัย และขอต่ออายุการรับรองโครงการวิจัยเรื่อง "ผลของลูกอมพุ่มกวางในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อ" [Effect of Vernonia Cinerea lozenges as a smoking cessation aid in patients with non-communicable diseases] (Q030h/60)

คณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก ได้ทบทวนแล้ว จึงขอตอบรับรายงานดังกล่าว

• รับรอง (approval)

วันที่รับรองต่อเนื่องโครงการวิจัย: 23 กรกฎาคม 2563

วันสิ้นสุดการรับรอง: 22 กรกฎาคม 2564

ความถี่ในการส่งรายงานความก้าวหน้า: 1 ปี

จึงเรียนมาเพื่อกรมทหารบก

ขอแสดงความนับถือ

พันเอก 

(ชื่อ พันธิษฏกุล)

ประธานคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย
กรมแพทยทหารบก

สำนักงานคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พน.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

Appendix T Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital Ethic Certification of Approval



สำนักงานวิจัยธรรมการวิจัย งานบริหารงานวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โทร.0-5393-6643

หน้า - 1 - ของ 2 หน้า
AFJ04-010/04.0



เอกสารเลขที่ 062 /2561

เอกสารรับรองโครงการวิจัยในมนุษย์

ชื่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย : คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ชุดที่ 1

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ที่อยู่ : 110 ถนนอินทวิโรต ตำบลศรีภูมิ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัย : อ.ภก.กรกฤติน บัณฑิตานุกูล

สังกัด : ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชื่อเรื่องโครงการวิจัย: ผลของลูกอมหม่าตอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดคอ

เลขที่โครงการ : NONE-2560-04914

Research ID: 04914

ผู้ให้ทุนวิจัย : สำนักงานพัฒนาการวิจัยการเกษตร (องค์การมหาชน)

เอกสารที่รับรอง	ฉบับที่รับรอง
โครงการวิจัย	โครงร่างการวิจัย Version 2 Date 3/1/2018
ข้อมูลสำหรับอาสาสมัคร / หนังสือแสดงความยินยอม	ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย Version 2 Date 3/1/2018 ใบสมัครเข้าร่วมการศึกษา (consent form) Version 2 Date 3/1/2018
ข้อตกลงส่วนตัวหัวหน้าโครงการ	ฉบับรับรองวันที่ ...28... กุมภาพันธ์ 2561
ข้อตกลงส่วนตัวแพทย์ผู้ร่วมโครงการวิจัย	ฉบับรับรองวันที่ ...28... กุมภาพันธ์ 2561
อื่น ๆ	Identification information sheet Version 2 Date 3/1/2018 Screening form Version 2 Date 3/1/2018 Specific procedures summary Version 2 Date 3/1/2018 Telephone F/U Version 2 Date 3/1/2018 Demographic & smoking data Version 2 Date 3/1/2018 Modified Fagerstrom test for nicotine dependence (FTND) Version 2 Date 3/1/2018 Physical exam & laboratory measurement Version 2 Date 3/1/2018 Adverse events monitoring Version 2 Date 3/1/2018



สำนักงานวิจัยธรรมการวิจัย จวบบริหารงานวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โทร.0-5393-8643

หน้า - 2 - ของ 2 หน้า
AF/04-010/04.0

เอกสารเลขที่ 062 /2561

เอกสารที่รับรอง	ฉบับที่รับรอง
อื่น ๆ	แบบสรุปการหยุดการศึกษาก่อนกำหนด Version 2 Date 3/1/2018 Nicotine withdrawal, craving & adherence assessment Version 2 Date 3/1/2018 แบบสอบถามเรื่องสุขภาพฉบับภาษาไทยสำหรับใช้ในประเทศไทย Version 2 date 5/1/2561 คำแนะนำวิธีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชาย Version 2 Date 3/1/2018 ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาคุมกำเนิดชาย บริษัทเกร็ดเตอร์ฟาร์ม เลขที่ อย. 10-1-20548-1-0048 Version 2 Date 3/1/2018 การทดสอบพิษวิทยาของสารสกัดสมุนไพร Version 2 Date 3/1/2018

กระบวนการพิจารณาโครงการวิจัย :

[] เร่งด่วน (Expedited review)

[✓] การประชุมคณะกรรมการ ชุดที่ 1 ครั้งที่ 8 /2560 วันที่ 9 พฤศจิกายน 2560

ผลการพิจารณา: คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ได้พิจารณาแล้ว มีมติ

[✓] เห็นชอบให้ดำเนินการวิจัยในขอบเขตที่เสนอได้

กำหนดส่งรายงานความก้าวหน้าทุก 3 เดือน 6 เดือน

1 ปี อื่นๆ.....

ความเห็นชอบมีผล วันที่ 29 เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2561 ถึงวันที่ 29 เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2562

คณะกรรมการ ชุดนี้จัดตั้งและดำเนินการตาม GCPs และแนวทางจริยธรรมสากล กฎหมายและ ข้อบังคับที่เกี่ยวข้อง

ลงชื่อ :

(ศาสตราจารย์ เกียรติคุณ แพทย์หญิงมาลัย มุตตารักษ์)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

การปฏิบัติหลังจากรับรอง

- ไปรส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัยอย่างน้อยปีละครั้ง เว้นแต่กรรมการขอให้ส่งถี่กว่านั้น
- ต้องขอความเห็นชอบการขยายเวลาก่อนหนึ่งสัปดาห์ก่อนหมดอายุประมาณ 3 เดือน หากจะดำเนินการวิจัยต่อ
- หากจะแก้ไขเปลี่ยนแปลงในข้อมูลผู้ป่วยหรือใบยินยอมหรือโครงการวิจัย ต้องขออนุมัติก่อนวัน แต่ว่าเป็นเรื่องเร่งด่วนเพื่อสวัสดิภาพของอาสาสมัคร
- หากมีข้อมูลใหม่หรือเหตุการณ์ใด ๆ ที่อาจมีผลต่ออัตราส่วนระหว่างผลประโยชน์/ความเสี่ยงของการศึกษารวิจัย ให้รายงานต่อคณะกรรมการโดยเร็ว
- การเป็นแบบจำลองโครงการวิจัย ต้องแจ้งคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยทุกครั้ง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



ที่ ฮว 8393(8)/ 4966

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
110 ถนนอินทวิโรต ตำบลศรีภูมิ
อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

- 7 3 ฎ. 2562

เรื่อง รายงานความก้าวหน้า และขอต่ออายุโครงการวิจัย NONE-2560-04914

เรียน ประธานคณะกรรมการบริหารหลักสูตรเภสัชศาสตร์สุโขทัยบัณฑิต สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม (นานาชาติ)

ตามบันทึกที่ กตบ 20 / 2562 ลงวันที่ 12 มิถุนายน 2562 ได้เสนอรายงานความก้าวหน้า โครงการวิจัย เรื่อง "ผลของลูกอมหญ้าคอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดต่อ" (Effect of Vernonia cinerea lozenges as a smoking cessation aid in patients with non-communicable diseases) STUDY CODE: NONE-2560-04914 ของ ภก.กณดิน บัณฑิตานุกูล นั้น

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (ชุดที่ 1) ได้พิจารณารายงานฯ ดังกล่าวในที่ประชุมครั้งที่ 5/2562 วันที่ 25 กรกฎาคม 2562 แล้ว มีมติดังนี้

1. รับทราบรายงานความก้าวหน้าครั้งที่ 1 ช่วงระหว่างวันที่ 1 เมษายน 2561 ถึงวันที่ 7 มิถุนายน 2562 ฉบับวันที่ 11 มิถุนายน 2562
2. เนื่องจากโครงการวิจัยดังกล่าวหมดอายุ วันที่ 27 กุมภาพันธ์ 2562 แต่ผู้วิจัยส่งรายงานความก้าวหน้าและต่ออายุแล้วฯ ดังนั้น ที่ประชุมจึงมีความเห็นชอบให้ดำเนินการวิจัยต่อไปได้อีก 1 ปี ทั้งนี้ ตั้งแต่วันประชุมเป็นต้นไป คือ วันที่ 25 กรกฎาคม 2562 ถึง วันที่ 24 กรกฎาคม 2563

จึงเขียนมาเพื่อทราบ และแจ้งให้ผู้เกี่ยวข้องได้รับทราบและดำเนินการในส่วนที่เกี่ยวข้องต่อไปด้วย จักเป็นพระคุณยิ่ง

ขอแสดงความนับถือ

(ศาสตราจารย์เกียรติคุณ พงษ์มาลัย มุตตารักษ์)
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ชุดที่ 1

สำนักงานจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มช.

โทรศัพท์. 0-5393-6643, 0-5393-5279

โทรสาร. 0-5393-6643

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



ที่ อว 8393(8)/1๙๖๐

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
110 ถนนอินทวิโรส ตำบลศรีภูมิ
อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200
๙ ๓ ๒๕๖๓

เรื่อง รายงานความก้าวหน้า และขอต่ออายุโครงการวิจัย NONE-2560-04914

เรียน ประธานกรรมการบริหารหลักสูตรเภสัชศาสตร์คณาจารย์บัณฑิต สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม (นานาชาติ)

ตามบันทึกที่ กคบ 9 / 2563 ลงวันที่ 8 กรกฎาคม 2563 ได้เสนอรายงานความก้าวหน้า โครงการวิจัย เรื่อง "ผลของลูกอมหญ้าดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดคอ" (Effect of Vernonia cinerea lozenges as a smoking cessation aid in patients with non-communicable diseases) STUDY CODE: NONE-2560-04914 ของ ภค.ภฤติน บัณฑิตานุกูล นั้น

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (ชุดที่ 1) ได้พิจารณารายงานฯ ดังกล่าวในที่ประชุมครั้งที่ 7/2563 วันที่ 27 สิงหาคม 2563 แล้ว มีมติดังนี้

1. รับทราบรายงานความก้าวหน้าครั้งที่ 2 ช่วงระหว่างวันที่ 3 กันยายน 2562 ถึงวันที่ 2 กรกฎาคม 2563 ฉบับวันที่ 8 กรกฎาคม 2563
2. เห็นชอบให้ดำเนินการวิจัยต่อไปได้อีก 1 ปี ทั้งนี้ ตั้งแต่วันที่ 25 กรกฎาคม 2563 ถึงวันที่ 24 กรกฎาคม 2564 พร้อมทั้งแนบ ใบรับรองการต่ออายุโครงการวิจัย เอกสารเลขที่ 104/2563 (เอกสารรับรองเลขที่ 062/2561) มาพร้อมนี้

จึงเรียนมาเพื่อทราบ และแจ้งให้ผู้เกี่ยวข้องได้รับทราบและดำเนินการในส่วนที่เกี่ยวข้องต่อไปด้วย จักเป็นพระคุณยิ่ง

ขอแสดงความนับถือ

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปัทมา กลิตานนท์)
รองประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ชุดที่ 1

สำนักงานจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มช.

โทรศัพท์. 0-5393-6643, 0-5393-5279

โทรสาร. 0-5393-6643

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



สำนักงานวิจัยธรรมการวิจัย งานบริหารงานวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โทร. 36643

หน้า 1 ของ 2 หน้า
AF/03-014/01.0



เอกสารต่ออายุเลขที่ 104/2563
(เอกสารรับรองเลขที่ 062/2561)

ใบรับรองการต่ออายุโครงการวิจัย

ชื่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย : คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ชุดที่ 1 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ที่อยู่ : 110 ถนนอินทวิโรจ ต.ป่าตันศรีภูมิ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200
ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัย : ภก.ภก.ดิ้น บัณฑิตานุกูล
สังกัด : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ชื่อโครงการวิจัย : ผลของลูกอมพื้ดอกขาวในการช่วยเลิกบุหรี่ในผู้ป่วยโรคเรื้อรังแบบไม่ติดคอ เลขที่โครงการ: NONE-2560-04914 Research ID: 4914
ผู้ให้ทุนวิจัย : สำนักงานพัฒนาการวิจัยการเกษตร จำกัด
เอกสารประกอบการพิจารณา - รายงานความก้าวหน้า ฉบับที่ 2 วันที่ 8 กรกฎาคม 2563 - โครงร่างการวิจัย Version 2.0 Date 3/1/2018 - ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย Version 2.0 Date 3/1/2018 - ใบสมัครเข้าร่วมการศึกษา (consent form) Version 2.0 Date 3/1/2018

การพิจารณาทบทวนต่อเนื่อง ได้รับความเห็นชอบโดยวิธี :

- () เร่งด่วน (Expedited review)
() การประชุมคณะกรรมการ ชุดที่ 1 ครั้งที่ 7/2563 วันที่ 27 สิงหาคม 2563

ความเห็นชอบต่ออายุ

- เป็นครั้งที่ 2
- มีผลตั้งแต่วันที่ 25 กรกฎาคม 2563 ถึงวันที่ 24 กรกฎาคม 2564

กำหนดส่งรายงานความก้าวหน้าครั้งต่อไป

ประมาณวันที่ 24 มิถุนายน 2564 (ประมาณ 1 เดือนก่อนใบรับรองหมดอายุ)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Appendix U Analysis Certificate for VC lozenges

GREATER PHARMA MANUFACTURING CO., LTD.

ANALYSIS CERTIFICATE

Date: 09/04/2019

Name of Product : ยานอนภูมิตอกษานว บริษัทกรีนทอร์ฟาร์มา (<i>Cynathillium cinereum</i> lozenge)	Mfg. Date : 21/03/2019
Batch No. : 6080003	Exp. Date : 21/03/2021
Date of Analysis : 29/03/2019	

Description: Brown square lozenge with flat surfaces, one side imprinted with logo "Suda P."

Odor: *Cynathillium cinereum*

Requirements	Specification (s)	Results
Average weight per tablet	1.20 g (1.14 - 1.26 g)	1.1992 g
Uniformity of weight (Mass)	average weight $\pm 5.0\%$	Conformed
Assay	Nitrate NLT 5.0 mg/tab	5.61 mg/tab
	Total Phenolic NLT 15.0 mg/tab	18.88 mg/tab
Microbial limit test		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence/g	Absence/g
<i>Clostridium</i> spp.	Absence/10g	Absence/10g
<i>Salmonella</i> spp.	Absence/10g	Absence/10g

Decision: Used for registration only

Analyst: Tanawut K.
Tanawut KamanaQA Manager: Suda P.
Suda P.

Appendix V Analysis Certificate for Placebo lozenges

GREATER PHARMA MANUFACTURING CO., LTD.

ANALYSIS CERTIFICATE

Date: 09/04/2019

Name of Product : Placebo cyanthillium cinereum lozenges

Batch No. : 0070003

Date of Analysis : 29/03/2019

Mfg. Date : 27/02/2019

Exp. Date : 27/02/2021

Description: Brown square lozenge with flat surfaces, one side imprinted with logo "GPM"
Odor: *Cyanthillium cinereum*

Requirements	Specification (g)	Results
Average weight per tablet	1.20 g (1.14 - 1.26 g)	1.2047 g
Uniformity of weight (Mass)	average weight $\pm 5.0\%$	Conformed
Microbial limit test		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absence/g	Absence/g
<i>Clostridium</i> spp.	Absence/10g	Absence/10g
<i>Salmonella</i> spp.	Absence/10g	Absence/10g

Decision: Used for registration only

Analyst: Tanawut V.

Tanawut Kamana

QA Manager: Suda P.

Suda P.

VITA

NAME Krittin Bunditanukul

DATE OF BIRTH 12 November 1982

PLACE OF BIRTH Bangkok

INSTITUTIONS ATTENDED Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University

HOME ADDRESS 44 Isaraparp road Somdejowpraya Klongsarn Bangkok

PUBLICATION

1. Kunlomas Y, Areepium N, Ariyachaipanich A, Bunditanukul K. Real-World Effectiveness of High- Versus Moderate-Intensity Statin Therapy in Thai Patients With Acute Coronary Syndrome and Who Had Undergone Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Pharm Pract.* 2019 Feb 18:897190019825915.
2. Weerasaksanti A, Siwamogsatham S, Kunlomas Y, Bunditanukul K. Factors associated with bleeding events from enoxaparin used for patients with acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023 May 6;23(1):243. doi: 10.1186/s12872-023-03278-9.