

Praca poglądowa*Review*PIOTR TUTKA¹, KATARZYNA MRÓZ¹, WITOLD ZATOŃSKI²**Cytyzyna – renesans znanego alkaloidu. Aspekty farmakologiczne zastosowania w leczeniu uzależnienia od nikotyny***Cytisine – renaissance of well known alkaloid. Pharmacological aspects of efficacy in the treatment of tobacco dependence*¹Katedra i Zakład Farmakologii i Toksykologii Akademii Medycznej w Lublinie²Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Curie Skłodowskiej w Warszawie**STRESZCZENIE**

Cytyzyna jest roślinnym alkaloidem, znanym w lecznictwie od ponad pięćdziesięciu lat, o właściwościach agonistycznych w odniesieniu do nikotynowych receptorów acetylocholinergicznych. W ostatnich latach opublikowano kilka interesujących wyników badań farmakologicznych cytyzyny, co spowodowało wzrost zainteresowania tym lekiem wśród naukowców i lekarzy praktyków. Praca, w swej pierwszej części przedstawia nowe dane, głównie dotyczące farmakodynamiki cytyzyny, które stanowią silną przesłankę przemawiającą za jej zastosowaniem w leczeniu uzależnienia od nikotyny, a – być może – także innych zaburzeń i chorób. W dalszej części pracy opisano najbardziej charakterystyczne efekty ośrodkowego i obwodowego działania cytyzyny. Przedstawiono wstępne wyniki badań klinicznych, które potwierdzają terapeutyczną skuteczność cytyzyny, porównywalną do skuteczności bupropionu, leku stosowanego z wyboru w leczeniu nikotynizmu. Zwrócono uwagę na cytyzynę jako modelowy związek do poszukiwania innych terapeutycznie skutecznych i bezpiecznych analogów.

SUMMARY

Cytisine is an alkaloid of plant origin known in the health service for over fifty years, having agonistic properties to cholinergic nicotinic receptors. In the recent years, a few interesting results of studies on cytisine that aroused scientists and physicians interest in the drug have been published. The first part of the paper describes the new data, particularly concerning the pharmacodynamics of cytisine, which constitutes a strong indication to the treatment of nicotine addiction and maybe other disorders and diseases. In the further part of the paper the most characteristic results of central and peripheral action of cytisine are discussed. The initial results of clinical studies confirm the efficacy of cytisine comparable with the efficacy of bupropion, the drug used as first-line pharmacotherapy for tobacco dependence. Attention is drawn to cytisine as a paternal substance to the search for other effective therapeutically and safe analogues.

Słowa kluczowe: cytyzyna, nikotyna, palenie papierosów, receptory nikotynowe, uzależnienie od nikotyny**Key words:** cytisine, nicotine, cigarette smoking, nicotinic receptors, nicotine addiction**WSTĘP**

Inhalowanie dymu tytoniowego (aktywne palenie tytoniu) zawierającego 4000 związków chemicznych stanowi główny czynnik zagrożenia ludzkiego zdrowia. Na początku XXI wieku używa tytoniu po-

nad miliard osób. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że każdego roku przedwcześnie umiera z tego powodu ponad 5 mln osób. W Europie (także w Polsce) i Ameryce Północnej 80% deklaruje chęć rzucania palenia. Wyprowadzenie palenia tytoniu z ludzkiego zwyczaju wymaga udziału medycyny.

Ważnym elementem postępowania medycznego jest obecność na rynku farmaceutycznym skutecznych leków. W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie cytyzyną jako potencjalnie ważnym lekiem w tym zakresie.

Terapeutyczne zastosowanie cytyzyny znane jest od dawna. Przed ponad pięćdziesięciu laty była stosowana w krajach zachodniej Europy jako środek moczopędny (21), a w dawnym Związku Radzieckim jako środek stymulujący ośrodek oddechowy i działający na chemoreceptory w ciałach aortalnych i zatoki szyjnej (12). Po raz pierwszy została zastosowana w leczeniu uzależnienia od nikotyny w latach 60. w Bułgarii (43, 44).

Cytyzyna dostępna jest od wielu lat na rynku medycznym w Polsce w formie tabletek w preparacie Tabex (Sopharma, Sofia, Bułgaria), zalecanym przez producenta jako skuteczny środek farmakologiczny w leczeniu uzależnienia od nikotyny. Ostatnio, po latach zapomnienia, cytyzyna skupia na sobie ponownie szczególną uwagę klinicystów jako atrakcyjny lek przeciw paleniu tytoniu. Stała się także obiektem zainteresowania farmakologów i na jej bazie syntetyzowane są nowe pochodne o obiecujących zastosowaniach terapeutycznych (3, 4, 5, 9, 10, 16).

POCHODZENIE I BUDOWA CHEMICZNA

Cytyzyna jest alkaloidem chinolizydynowym, występującym u roślin z rodziny *Leguminosae*. Na skalę przemysłową otrzymywana jest z nasion, niekiedy z liści i kwiatów złotokapu zwyczajnego (*Laburnum anagyroides*, *syn.*: *L. Vulgare*, *Cytisus laburnum*). Obecna jest również w organach roślin z rodzaju *Sophora*, *Baptisia*, *Genista* i *Ulex*.

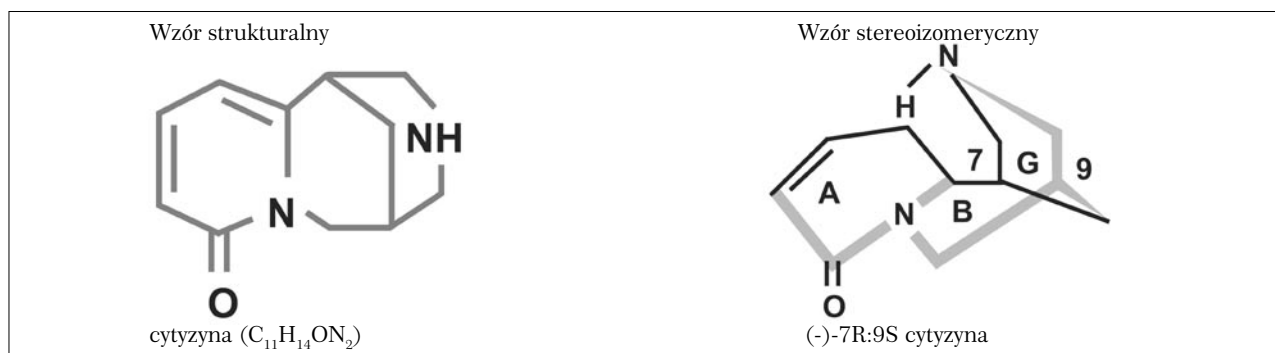
Chociaż cytyzyna była wyizolowana już w połowie XIX wieku (31), jej strukturę określono dopiero w latach 30. XX wieku (19) (ryc. 1.).

MECHANIZM DZIAŁANIA

Chociaż molekularne mechanizmy uzależnienia od nikotyny nie są dobrze poznane, to główną rolę w uzależnieniu przypisuje się neuroadaptacji systemów neuroprzebieżnikowych, przede wszystkim układowi cholinergicznemu (13, 14). Powszechnie przyjmuje się, że działanie uzależniające nikotyny wynika, przynajmniej w części, z jej oddziaływania na system acetylocholinergicznym receptorów nikotynowych (nAChR), zwłaszcza receptorów podtypu $\alpha 4\beta 2$ (46). Podobnie, jak to jest w przypadku większości substancji uzależniających, aktywacja receptorów $\alpha 4\beta 2$ powoduje wzrost wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym i korze przedczołowej (10, 14). Wzrost stężenia dopaminy w układzie mezolimbicznym jest odpowiedzialny za uczucie przyjemności, obniżenie apetytu, zmiany nastroju, zmniejszenie lęku i napięcia, pobudzenie oraz poprawę pamięci. Zaprzestanie palenia papierosów przez uzależnionego od nikotyny powoduje obniżenie stężenia dopaminy w układzie mezolimbicznym, a to z kolei prowadzi do objawów zespołu odstawienia. Teoretycznie, skuteczny w leczeniu nikotynizmu środek farmakologiczny powinien umiarkowanie podwyższać stężenie dopaminy w układzie mezolimbicznym, zapobiegając lub łagodząc objawy z odstawienia, a jednocześnie powinien blokować dostęp nikotyny do receptorów $\alpha 4\beta 2$. Zatem, efektywnym związkiem może być częściowy agonista receptorów $\alpha 4\beta 2$, jakim jest cytyzyna.

Badania powinowactwa receptorowego cytyzyny przeprowadzono z zastosowaniem metod *in vitro* i wielu modeli zwierzęcych.

Biorąc pod uwagę powinowactwo do nAChR w całym mózgu (bez wyróżniania podtypów i bez uwzględniania czynników farmakokinetycznych), które badane było w preparatach mózgu szczurów *in vitro*, cytyzyna wykazuje większe powinowactwo do nAChR niż nikotyna (1). Jednocześnie należy



Rycina 1. Budowa chemiczna cytyzyny

zauważyć, że w badaniach *in vitro* homogenatów mózgu szczurów, cytyzyna łączyła się z niemal identyczną populacją receptorów co nikotyna (z wysoką specyficznością sięgającą 60-90%), wykazując przy tym największe powinowactwo do receptorów we wzgórzu, prążkowi i korze, większe niż do receptorów w hipokampie, mózdzku i podwzgórzu (28). Również w preparatach ludzkich mózgów, największa gęstość miejsc, z którymi łączyła się cytyzyna wykazywana była we wzgórzu (17). Cytyzyna jest milion razy bardziej selektywna w stosunku do receptorów nikotynowych niż muskarynowych (1).

Cytyzyna różni się w swej aktywności wewnętrznej i powinowactwie w stosunku do poszczególnych podtypów nAChR. Najpełniejsze dane zgromadzono na temat powinowactwa leku do podtypu $\alpha 4\beta 2$ nAChR.

Liczne badania z użyciem znakowanych ligandów (16, 17, 24, 28, 30, 50) i badania czynnościowe (23, 29, 35) demonstrują, że cytyzyna jest kompetywnym, częściowym agonistą receptorów $\alpha 4\beta 2$. Z badań wynika też, że cytyzyna jest jednym z najsilniejszych związków wiążących się z $\alpha 4\beta 2$ nAChR. U szczurów wykazuje powinowactwo do mózgowych receptorów $\alpha 4\beta 2$ w stężeniach nanomolowych (9, 26, 41). Siła działania 1 mM cytyzyny na receptory $\alpha 4\beta 2$ oocytów szczura wynosi 14,7% siły działania 1 mM endogenego neuroprzekaznika, acetylocholin (29).

Z drugiej jednak strony, cytyzyna podawana łącznie z acetylocholiną redukuje odpowiedź receptorów $\alpha 4\beta 2$ na acetylocholinę, a więc działa wobec niej antagonistycznie (29).

Chociaż stwierdzono, że cytyzyna wiąże się w stężeniach nanomolowych z nAChR zawierającymi podjednostkę $\beta 2$ i $\beta 4$ (30), to równocześnie stwierdzono, że skuteczność jej działania jest niższa w stosunku do receptorów zawierających podjednostkę $\beta 2$ ($\alpha 2\beta 2$, $\alpha 3\beta 2$, $\alpha 4\beta 2$) niż tych, które zawierają podjednostkę $\beta 4$ ($\alpha 2\beta 4$, $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 4\beta 4$) (7, 29), odwrotnie niż to jest w przypadku nikotyny i acetylocholin.

Oprócz działania agonistycznego wobec receptorów $\alpha 4\beta 2$, cytyzyna jest również agonistą receptorów $\alpha 3\beta 4$ (5, 9). Dane pochodzące z badań nad receptorami nikotynowymi oocytów żaby szponiastej (*Xenopus laevis*), które oddają właściwości farmakologiczne receptorów nikotynowych w mózgu szczurów, wskazują, że powinowactwo cytyzyny do receptorów $\alpha 3\beta 4$ jest 47 razy mniejsze niż do receptorów $\alpha 4\beta 4$ i 11 razy mniejsze niż do receptorów $\alpha 2\beta 4$ (30).

Wykazano m.in. w badaniach z zastosowaniem rekombinowanych receptorów ludzkich, że cytyzyna jest także pełnym agonistą o względnie niskiej aktywności wewnętrznej receptorów zawierających

podjednostkę $\alpha 7$ (7). Jej powinowactwo do receptora $\alpha 7$ zachodzi w stężeniach mikromolowych (9, 41).

Skuteczność cytyzyny jako agonisty poszczególnych podtypów nAChR determinuje jej efekty czynnościowe. Badania czynnościowe potwierdzają kompetywną naturę tego leku w stosunku do nAChR (18, 23, 29). Coe i wsp. (9) oceniali wpływ cytyzyny na obrót dopaminy w układzie mezolimbicznym u samców szczurów Sprague Dawley. Jak wcześniej wspomniano, dopamina pełni niezwykle istotną rolę w procesach doprowadzających do uzależnienia od nikotyny. Obrót dopaminy jest miarą jej syntezy i utylizacji. W badaniach Coe i wsp. (9) pomiary obrotu dopaminy dokonywane w jądrze półleżącym po 60 min. od podskórnego podania 5,6 mg/kg cytyzyny wykazały, że jej wpływ na obrót dopaminy stanowi 40% wpływu nikotyny podawanej podskórnie w dawce 1 mg/kg. Wyniki tych badań dowodzą potencjalnej korzyści cytyzyny jako środka umiarkowanie podwyższającego poziom dopaminy dla łagodzenia lub znoszenia objawów związanych z zaprzestaniem palenia papierosów.

Drugą niezwykle istotną właściwością cytyzyny jest jej zdolność do antagonizowania efektów równocześnie podawanej nikotyny. Ocena odpowiedzi w oocytach *Xenopus* w obecności znanego stężenia nikotyny pozwala na określenie właściwości antagonistycznych i czynnościowych efektów różnych związków. Wyniki uzyskane przez Coe i wsp. (9) wskazują, że cytyzyna antagonizuje czynnościowe efekty nikotyny zastosowanej w stężeniu 10 μ M. Ci sami badacze wykazali, że cytyzyna w podskórnej dawce 5,6 mg/kg redukuje wywołany nikotyną (1 mg/kg podskórnie) wzrost obrotu dopaminy w jądrze półleżącym o 36%. Świadczy to o niezwykle korzystnym profilu antagonistycznym cytyzyny, która, zapobiegając dostępności nikotyny do jej receptorów, w rezultacie zapobiega dalszemu uzależnianiu od nikotyny. Prowadzi to do stopniowego zmniejszania i zanikania istniejącej u palaczy zależności od nikotyny. Należy jednak podkreślić, że badania *in vivo* wykazujące antagonizowanie efektów nikotyny przez cytyzynę są nieliczne i konieczny jest ich dalszy rozwój.

ÓŚRODKOWE EFEKTY DZIAŁANIA

Pierwsze dane na temat właściwości farmakologicznych cytyzyny pochodzą z początków XX wieku (11). Z farmakologicznego punktu widzenia, działania cytyzyny są podobne do działań nikotyny. Występujące różnice w tych działaniach są raczej

ilościowe niż jakościowe. Na przykład, jak już wspomniano, cytyzyna silnie łączy się z receptorami dla nikotyny w preparatach mózgu szczurów, ale dziesięciokrotnie słabiej od nikotyny wywołuje efekty behawioralne wynikające z pobudzenia tych receptorów (6, 42).

Cytyzyna słabo penetruje do mózgu. Po podaniu podskórnym cytyzyny samcom szczurów w dawce 1 mg/kg jej stężenie we krwi wynosi 516 ng/ml, a stężenie w mózgu 145 ng/ml. Zatem, stężenie w mózgu stanowi niespełna 30% stężenia we krwi (37, 38). Słabsze działanie ośrodkowe cytyzyny, i co za tym idzie, mniej wyrażone efekty behawioralne, są przynajmniej częściowo wynikiem jej słabej penetracji do ośrodkowego układu nerwowego, co może wynikać z jej małej lipofilności i niskiego współczynnika rozdzielenia pomiędzy rozpuszczalnikami organicznymi a wodą.

Nie jest to jednak jedyne wytłumaczenie tego faktu, gdyż oprócz czynników farmakokinetycznych, znaczenie mogą mieć również czynniki farmakodynamiczne. Cytyzyna, po podaniu szczurom dawek uważanych w badaniach farmakologicznych za umiarkowane (tzn. 1 mg/kg), osiąga stężenia w mózgu, które powinny, jak się wydaje, wywołać efekty nie różniące się od tych osiąganych po podaniu nikotyny. Tak się jednak nie dzieje. Wyjaśnieniem tego interesującego zjawiska może być to, że cytyzyna działa na więcej niż jedną klasę receptorów nikotynowych lub ich podtypów lub też istnienie różnic w działaniu leku na ten sam typ receptora, o czym pisano już powyżej.

Podanie agonistów nAChR szczurom wywołuje u nich wzrost aktywności ruchowej, a także przyspiesza uczenie się oraz poprawia pamięć zwierząt (8, 22). Nikotyna podawana obwodowo szczurom powoduje u nich spadek aktywności ruchowej przez pierwsze 20 min., a po tym okresie czasu wyraźnie nasila tę aktywność. Efekt wzrostu aktywności ruchowej jest jeszcze bardziej zaznaczony u szczurów poddanych uprzednio przewlekłej ekspozycji na nikotynę. Z kolei cytyzyna, słabiej niż nikotyna, powoduje spadek aktywności ruchowej szczurów przez początkowe 20 min. i nie wykazuje wpływu na aktywność ruchową szczurów uprzednio przewlekłe poddawanych ekspozycji na nikotynę (45). Należy jednak odnotować, że po podawaniu nikotyny i cytyzyny bezpośrednio do nakrywki w brzusznej części śródmózgowia szczurów, cytyzyna wykazuje większą od nikotyny siłę działania w wywoływaniu aktywności ruchowej zwierząt (25, 36).

W badaniu behawioralnym Reavill i wsp. (37) obserwowali zachowanie szczura i jego odpowiedź

na podaną nikotynę bądź cytyzynę. Zwierzęta zostały tak nauczone, że jedzenie otrzymają tylko wtedy, gdy po podaniu nikotyny naciśną odpowiedni przycisk. Po podaniu cytyzyny szczury odpowiadały naciśnięciem przycisku w maksymalnie 65% przypadków, podczas gdy po nikotynie w 95% przypadków. Brak było przy tym zależności pomiędzy rosnącą dawką cytyzyny, a ilością oczekiwanych odpowiedzi. Cytyzyna podana razem z nikotyną nie osłabiała przy tym w sposób istotny odpowiedzi na nikotynę, nie mając wpływu na zachowanie szczurów, które nie różniło się po podaniu samej nikotyny, jak i po podaniu nikotyny z cytyzyną. Jednocześnie istnieją dane mówiące o tym, że w doświadczeniu przeprowadzonym wg podobnego schematu szczury przyzwyczajone do cytyzyny, odpowiadają w 93% na podanie nikotyny tym samym zachowaniem, natomiast te przyzwyczajone do nikotyny odpowiadają jedynie w 54% na podanie cytyzyny (cross-generalization). Efekt ten stanowi kolejny dowód na to, że cytyzyna jedynie częściowo pobudza receptory nikotynowe, nie wykazując pełnej aktywności wewnętrznej (6).

Dopamina, oprócz kluczowej roli w mechanizmie uzależnienia od nikotyny, ma także istotne znaczenie w wielu innych procesach patologicznych ośrodkowego układu nerwowego. Wzrost obrotu dopaminy jest mechanizmem kompensacyjnym, który normalizuje zaburzone przekazywanie dopaminergiczne, do czego dochodzi w procesach neurodegeneracyjnych, na przykład w chorobie Parkinsona. Istnieje kilka modeli zwierzęcych naśladujących zmiany neuropatologiczne obserwowane w chorobie Parkinsona u ludzi. Jeden z takich modeli stosuje neurotoksynę określaną jako MPTP, która zmniejsza stężenie dopaminy w prądkowiu. In vivo, cytyzyna częściowo zapobiega indukowanej przez MPTP redukcji stężenia dopaminy (15). Dodatkowym korzystnym działaniem cytyzyny może być, wynikające z tworzenia przez cytyzynę kompleksów z żelazem, zmniejszanie produkcji wolnych rodników, które przyczyniają się do rozwoju zmian degeneracyjnych tkanki nerwowej (15). Zatem, cytyzyna ma potencjalne właściwości neuroprotektoryjne.

U gryzoni cytyzyna wykazuje również pewne działanie przeciwbólowe (34, 40).

OBWODOWE EFEKTY DZIAŁANIA

Cytyzyna wykazuje działania obwodowe podobne do nikotyny. Obwodowe efekty działania cytyzyny wywoływane są zwykle przez dawki stanowiące

od 1/4 do 2/3 dawek nikotyny potrzebnych do wywołania tego samego efektu (2).

Obwodowe efekty cytyzyny wynikają z jej oddziaływania na receptory nikotynowe zlokalizowane w błonach postsynaptycznych zwojów wegetatywnych i rdzeniu nadnerczy. Powinowactwo leku do receptorów zwojowych zawierających podjednostkę α_3 jest mniejsze niż do ośrodkowych receptorów $\alpha4\beta2$. Cytyzyna ma zdolność stymulowania zwojów nerwowych (działanie gangliostymulujące), jak i ich blokowania (działanie ganglioblokujące). Działanie gangliostymulujące cytyzyny jest jednak silniejsze niż działanie ganglioblokujące (48). Działanie gangliostymulujące przejawia się m.in. wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Zgodnie z badaniami Barlowa i McLeoda (2) przeprowadzonymi na szczurach, cytyzyna podwyższa ciśnienie krwi około 2,4 razy silniej niż nikotyna. Powoduje również silniejszy skurcz przepony szczura, mięśni jelita świnki morskiej, mięśnia prostego brzucha żaby, silniejsze pobudzenie zwoju szyjnego górnego kota (2) oraz silniejszy skurcz mięśni jelita szczura (33).

W średnich i dużych dawkach cytyzyna może powodować desensytyzację receptorów zwojowych oraz blok kanału jonowego w ich obrębie (7). Sloan i wsp. (42) przeprowadzili doświadczenia nad ganglioblokującymi właściwościami cytyzyny, w których badali wpływ dożylnie podanego leku na częstość akcji serca, częstość oddechów, ciśnienie tętnicze krwi, objętość wyrzutową i minutową serca u szczurów poddanych znieczuleniu przy użyciu uretanu i pentobarbitalu. Wyniki tych doświadczeń wskazują, że cytyzyna 1,4 razy silniej niż nikotyna obniża ciśnienie krwi, ale wykazuje 1/4–1/8 siły działania nikotyny w zwalnianiu częstości akcji serca. Cytyzyna, w mniejszym stopniu niż nikotyna, wywołuje wzrost objętości wyrzutowej i minutowej serca.

Cytyzyna, poza działaniem na zwoje nerwowe, pobudza w sposób zależny od stężenia jonów Ca^{2+} , wrażliwe na nikotynę komórki chromochłonne w części rdzeniowej nadnerczy. Efektem takiego działania jest wzrost wydzielania katecholamin, a to z kolei powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Podczas palenia pierwszego papierosa, u ludzi z niskim ciśnieniem krwi bądź niskim stężeniem cukru we krwi, już po 20 min. nikotyna ujawnia swoje działanie poprzez wyrzut katecholamin, głównie adrenaliny do krwi. W ten sposób zarówno ciśnienie krwi, jak i stężenie cukru zostają podwyższone. Przerwanie palenia prowadzi do obniżenia ciśnienia i stężenia cukru we krwi. Mogą one odpowiadać, przynajmniej częściowo, za kliniczne objawy zespołu odstawienia. Zespół odstawienia może być

leczony przywróceniem prawidłowego ciśnienia oraz stężenia cukru we krwi poprzez zastosowanie analeptyków, trankwilizatorów i specyficznie działających substytutów nikotyny, właśnie takich jak cytyzyna.

Cytyzyna pobudza ośrodek oddechowy, głównie drogą odruchową poprzez pobudzanie receptorów nikotynowych w zatoce tętnicy szyjnej. Działanie cytyzyny na ośrodek oddechowy jest słabsze od działania nikotyny. Wykazano to m.in. u królików poddanych znieczuleniu, u których słabiej od nikotyny przyspieszała oddech (2). W celu osiągnięcia takiej samej siły działania, dawka cytyzyny musi być trzykrotnie większa niż dawka nikotyny. Cytyzyna, w przeciwieństwie do nikotyny, nie powoduje prawie żadnych zmian w objętości oddechowej płuc.

Działanie cytyzyny podanej systemowo jest blokowane poprzez mekamyłaminę, pempidynę i hekzametanium (38). Przy bezpośrednim podaniu cytyzyny do rdzenia kręgowego, trimetafan, silny antagonist receptorów nikotynowych w zwojach nerwowych oraz d-tubokuraryna, antagonist receptorów ośrodkowych i w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej, wykazują bardzo słabą aktywność w blokowaniu łączenia się cytyzyny z receptorami (20).

CYTYZYNA W LECZENIU ZESPOŁU UZALEŻNIENIA OD TYTONIU

Opisane powyżej szczególne właściwości farmakologiczne cytyzyny, związku o podobnym działaniu do nikotyny, przemawiają za kontynuacją badań nad jej skutecznością kliniczną w leczeniu zespołu uzależnienia od tytoniu.

Cytyzyna w postaci wyciągu z nasion rośliny złotokap zwyczajny jako preparat Tabex jest obecna na polskim rynku od ponad 40 lat. Skuteczność kliniczna tego leku została potwierdzona w wielu badaniach przeprowadzonych w latach 60. i 70., głównie na terenie byłego NRD (32, 39). Badania te (choć nie odpowiadają obowiązującym obecnie standardom) wyraźnie wskazują na znaczącą skuteczność leku w rzucaniu palenia, także w przypadku pacjentów z poważnymi schorzeniami (32, 39). Ze względu na długoletnią obecność preparatu na polskim rynku i jego popularność wśród pacjentów zostały niedawno podjęte badania nad jego skutecznością w leczeniu zespołu uzależnienia od tytoniu. Jako pierwszą, z cyklu planowanych badań, przeprowadzono otwartą obserwację kliniczną w 2003 roku, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo podawania cytyzyny palącym pacjen-

tom. Wyniki obserwacji potwierdziły zarówno skuteczność cytyzyny – 27% pacjentów zaprzestało palenia i utrzymywało abstynencję po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, jak i bezpieczeństwo jej stosowania – nie stwierdzono poważnych objawów ubocznych (49). Obecnie przygotowuje się przeprowadzenie klasycznego badania klinicznego odpowiadającego zasadom dobrej praktyki klinicznej (Good Clinical Practice).

Korzystne z terapeutycznego punktu widzenia właściwości cytyzyny jako skutecznego środka leczącego uzależnienie od tytoniu stały się podstawą do badań jej pochodnych. Jedną z pochodnych jest wareniklina (6,7,8,9-tetrahydro-6,10-metano-6*H*-pyrazino[2,3-*h*][3]benzazepina), intensywnie badana pod kątem zastosowania w leczeniu uzależnienia od tytoniu (9). Pierwsze opublikowane doniesienia z badań klinicznych wskazują na wysoką skuteczność warenikliny, przewyższającą dotychczas stosowane preparaty stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny (27, 47).

Warto zwrócić uwagę, że ostatnio przeprowadzone porównawcze badania warenikliny i cytyzyny wykazały porównywalne powinowactwo do receptorów $\alpha 4\beta 2$ oraz porównywalny profil dopaminergiczny (9). Dostępność i niska cena cytyzyny sprawiają, że wydaje się być ona bardzo atrakcyjnym lekiem w leczeniu zespołu uzależnienia od tytoniu.

Ostatnio dostarczono nowych danych, które ilustrują inne interesujące działania farmakologiczne pochodnych cytyzyny (m.in. przeciwbólowe, hipotensyjne i neuroprotektoryjne) (3, 4, 5, 16). Wydaje się, że związki powstałe w wyniku modyfikacji cząsteczki cytyzyny mogą być wartościowymi ligandami dla nAChR i stanowić interesującą perspektywę terapeutyczną. Należy przypuszczać, że w najbliższej przyszłości zainteresowanie cytyzyną jako skutecznym środkiem leczącym uzależnienie od tytoniu i modelową substancją do poszukiwania efektywnych terapeutycznie i bezpiecznych analogów będzie rosło.

PIŚMIENNICTWO

- Anderson DJ, Arneric SP. Nicotinic receptor binding of ^3H -cytisine, ^3H -nicotine and ^3H -methylcarbamylcholine in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 253, 261-267.
- Barlow RB, McLeod LJ. Some studies on cytisine and its methylated derivatives. *Br. J. Pharmacol.* 1969, 35, 161-174.
- Boido CC, Sparatore F. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of some cytisine derivatives. *Farmaco.* 1999, 54, 438-51.
- Boido CC, Tasso B, Boido V, Sparatore F. Cytisine derivatives as ligands for neuronal nicotine receptors and with various pharmacological activities. *Farmaco.* 2003, 58, 265-277.
- Carbonelle E, Sparatore F, Canu-Boido C et al. Nitrogen substitution modifies the activity of cytisine on neuronal nicotinic receptor subtypes. *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 471, 85-96.
- Chandler CJ, Stolerman IP. Discriminative stimulus properties of the nicotinic agonist cytisine. *Psychopharmacology (Berl.)* 1997, 129, 257-64.
- Chavez-Noriega LE, Crona JH, Washburn MS, Urrutia A, Elliott KJ, Johnson EC. Pharmacological characterization of recombinant human neuronal nicotinic acetylcholine receptors h alpha 2 beta 2, h alpha 2 beta 4, h alpha 3 beta 2, h alpha 3 beta 4, h alpha 4 beta 2, h alpha 4 beta 4 and h alpha 7 expressed in *Xenopus* oocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 280, 346-56.
- Clarke PB, Kumar R. The effects of nicotine on locomotor activity in non-tolerant and tolerant rats. *Br. J. Pharmacol.* 1983, 78, 329-37.
- Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 3474-3477.
- Cohen C, Bergis OE, Galli F et al. SSR591813, a novel selective and partial alpha4beta2 nicotinic receptor agonist with potential as an aid to smoking cessation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 407-20.
- Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of cytisine, the active alkaloid of laburnum (*Cytisus laburnum*). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1912, 3, 205-221.
- Dallemagne MJ, Heymans CH. Respiratory stimulants. In: Manske R.H.F. (red.): *The alkaloids*, Academic Press, New York, 1955, 109-139.
- Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2001, 70, 439-446.
- Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 393, 295-314.
- Ferger B, Spratt C, Teismann P, Seitz G, Kuschinsky K. Effects of cytisine on hydroxyl radicals in vitro and MPTP-induced dopamine depletion in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 360, 155-163.
- Fitch RW, Kaneko Y, Klaperski P, Daly JW, Seitz G, Gundisch D. Halogenated and isosteric cytisine derivatives with increased affinity and functional activity at nicotinic acetylcholine receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1221-1224.
- Hall M, Zerbe L, Leonard S, Freedman R. Characterization of [^3H] cytisine binding to human brain membrane preparations. *Brain. Res.* 1993, 600, 127-133.
- Houlihan LM, Slater Y, Guerra DL et al. Activity of cytisine and its brominated isosteres on recombinant human $\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 4\beta 4$ nicotinic acetylcholine receptors. *J. Neurochem.* 2001, 78, 1029-1043.
- Ing HR, Patel RP. Synthesis of local anesthetic from cytisine. *J. Chem. Soc.* 1936, 1774-1775.
- Khan IM, Yaksh TL, Taylor P. Ligand specificity of nicotinic acetylcholine receptors in rat spinal cord: studies with nicotine and cytisine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 270, 159-166.
- Lebeau P, Janot MM. *Traite de Pharmacie Chimique*, tome IV, Masson, Paris, 1955, 2859.
- Levin ED, Christopher NC, Briggs SJ, Rose JE. Chronic nicotine reverses working memory deficits caused by lesions of the fimbria or medial basalocortical projection. *Brain Res. Cogn. Brain. Res.* 1993, 1, 137-43.
- Luetje CW, Patrick J. Both α and β subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *J. Neurosci.* 1991, 11, 837-845.
- Monteggia LM, Gopalakrishnan M, Touma E et al. Cloning and transient expression of genes encoding the human al-

- pha 4 and beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits. *Gene*. 1995, 155, 189-193.
25. Museo E, Wise RA. Cytisine-induced behavioral activation: delineation of neuroanatomical locus of action. *Brain Res*. 1995, 670, 257-263.
 26. Nguyen HN, Rasmussen BA, Perry DC. Subtype-selective up-regulation by chronic nicotine of high-affinity nicotinic receptors in rat brain demonstrated by receptor autoradiography. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 307, 1090-1097.
 27. Oncken C, Wartsky E, Reeves K, Anziano R. Varenicline is efficacious and well tolerated in promoting smoking cessation: results from a 7-week, randomized, placebo and bupropion-controlled trial. W: *Materials of 7th Annual SRNT European Conference, Prague, 2005*.
 28. Pabreza LA, Dhawan S, Kellar KJ. [3H] cytisine binding to nicotinic cholinergic receptors in brain. *Mol. Pharmacol.* 1991, 39, 9-12.
 29. Papke RL, Heinemann SF. Partial agonist properties of cytisine on neuronal nicotinic receptors containing the beta 2 subunit. *Mol. Pharmacol.* 1994, 45, 142-149.
 30. Parker MJ, Beck A, Luetje CW. Neuronal nicotinic receptor $\beta 2$ and $\beta 4$ subunits confer large differences in agonist binding affinity. *Mol. Pharmacol.* 1998, 54, 1132-1139.
 31. Partheil A. Isolation. *Arch. Pharm.* 1894, 232.
 32. Paun D, Franze J. Breaking the smoking habit using cytisine containing "Tabex" tablets. *Dtsch Gesundheitsw.* 1968, 23, 2088-2091.
 33. Penchev B, Ivanov D, Dimitrov M. Pharmacological and toxicological effects of nicotine and cytisine in experimental animals. Experimental study at the Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University, Sofia, 2002.
 34. Rao TS, Correa LD, Reid RT, Lloyd GK. Evaluation of antinociceptive effects of neuronal nicotinic acetylcholine receptors ligands in rat tail-flick assay. *Neuropharmacology*. 1996, 35, 393-405.
 35. Rapier C, Lunt GG, Wonnacott S. Nicotinic modulation of [3H]dopamine release from striatal synaptosomes: pharmacological characterization. *J. Neurochem.* 1990, 54, 937-945.
 36. Reavill C, Stolerman IP. Locomotor activity in rats after administration of nicotinic agonists intracerebrally. *Br. J. Pharmacol.* 1990, 99, 273-278.
 37. Reavill C, Walther B, Stolerman IP, Testa B. Behavioural and pharmacokinetics studies on nicotine, cytisine and lobloline. *Neuropharmacology*. 1990, 29, 619-624.
 38. Romano C, Goldstein A, Jewell NP. Characterization of the receptor mediating the nicotine discriminative stimulus. *Psychopharmacology(Berl)*. 1981, 74, 310-315.
 39. Schmidt F. Medical support of nicotine withdrawal. Report on a double blind trial in over 5000 smokers (author's transl). *MMW Munch. Med. Wochenschr.* 1974, 116, 557-564.
 40. Seale TW, Singh S, Basmadjian G. Inherited selective hypoaesthetic response to cytisine in the tail-flick test in CF-1 mice. *NeuroReport*. 1998, 9, 201-205.
 41. Slater YE, Houlihan LM, Maskell PD et al. Halogenated cytisine derivatives as agonists at human neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Neuropharmacology* 2003, 44, 503-515.
 42. Sloan JW, Martin WR, Bostwick M, Hook R, Wala E. The comparative binding characteristics of nicotinic ligands and their pharmacology. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1988, 30, 255-267.
 43. Stojanow S. Treatment of nicotine with the Bulgarian drug Tabex. *Med. Biol. Inform.* 1967, 1.
 44. Stojanow S, Janackowa M. Treatment of nicotine with the Bulgarian drug Tabex. *Chimpharm.* 1965, 2, 13.
 45. Stolerman IP, Garcha HS, Mirza NR. Dissociations between the locomotor stimulant and depressant effects of nicotinic agonists in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995, 117, 430-437.
 46. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R et al. Nicotine activation of $\alpha 4^*$ receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science*. 2004, 306, 1029-1032.
 47. Tonstad S, Hays JT, Jorenby DE, Reeves K, Billing CB, Gong J, Azoulay S. On behalf of the Varenicline Phase 3 Investigators. Smoking cessation efficacy and safety of an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist: optimizing results. W: *Materials of American Heart Association Scientific Sessions, Dallas, 2005*.
 48. Zachowski J. Zur pharmakologie des Cytisins. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 1938, 189, 327-344.
 49. Zatoński W, Cedzyńska M, Przewoźniak K, Karpińska E, Lewandowska D, Bobek-Pastucha E, Jońska J, Surowińska J, Wojciechowska U, Jaworski M. An open label observational study of herbal cytisine (Tabex) as an aid to smoking cessation. W: *Materials of 7th Annual SRNT European Conference, Prague, 2005*.
 50. Zhang J, Steinbach JH. Cytisine binds with similar affinity to nicotinic $\alpha 4\beta 2$ receptors on the cell surface and in homogenates. *Brain Res*. 2003, 959, 98-102.

Adres korespondencyjny:

*Piotr Tutka, Katedra i Zakład Farmakologii i Toksykologii,
ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin; tel: 0 81 7425654,
e-mail: tutka@am.lublin.pl*
