

PATRYCJUSZ KOŁODZIEJCZYK¹, KATARZYNA BARANOWSKA-KEMPISTY², PIOTR BERNAT³, PIOTR TUTKA^{1,3,4}

Cytyzyna w terapii zaprzestania palenia tytoniu

Cytisine for tobacco smoking cessation: an overview

¹Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Rzeszowski, Polska²Klinika Otolaryngologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina, Rzeszów, Polska³Laboratorium Badań Innowacyjnych w Farmakologii, Uniwersytet Rzeszowski, Polska⁴National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

SŁOWA KLUCZOWE

citisine, nikotynizm, addiction

SUMMARY

Tobacco smoking is one of the leading causes of death among people. Cytisine, a plant alkaloid considered to be the oldest medication for smoking cessation, has been used in Poland since the 1970s. The drug is a partial nicotinic receptor agonist, with pharmacological actions close to those of nicotine and varenicline (a synthetic cytisine derivative and most expensive smoking cessation medication currently available). Cytisine has several advantages compared to existing smoking cessation drugs, including: 1) it is more effective than placebo and nicotine replacement therapy, and at least as effective as varenicline, 2) its use is associated with a low frequency of adverse events, 3) it is available as over the counter medicine and is much cheaper than other smoking cessation drugs that are cost-prohibitive, 4) it derives from a natural plant and may be preferred by smokers who do not want to use other treatments, 5) it has shorter duration of treatment (i.e. 25 days) compared to other medicines for smoking cessation. This review describes the use of cytisine for nicotine addiction treatment, mechanism of anti-smoking action, pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety.

WSTĘP

Palenie tytoniu stanowi główny czynnik zagrożenia zdrowia ludzkiego. Na świecie około 1,3 mld osób używa tytoniu, z czego rocznie około 6 mln umiera z powodu chorób związanych z paleniem (1). Najczęstszymi przyczynami zgonów palaczy są przede wszystkim choroby układu sercowo-naczyniowego i choroby nowotworowe, takie jak: rak płuc, jamy ustno-gardłowej, krtani, nerki, trzustki i żołądka (2). Aż 24% Polaków i 18% Polek wciąż pali papierosy (3).

Najskuteczniejszą metodą ograniczenia ryzyka zdrowotnego i zapobiegania śmiertelności wśród palaczy jest zaprzestanie palenia. Udowodniono, że poprzez zaniechanie palenia zmniejsza się ryzyko przedwczesnej śmierci związanej z kontynuowaniem palenia aż o około 90% (4).

W Europie (także w Polsce) i Ameryce Północnej 80% palaczy deklaruje chęć rzucenia palenia papierosów. Jednak ze względu na szczególną złożoność problemu palenia, jedynie tylko 5% z nich jest w stanie rzucić palenie bez żadnego wspomaganie (5). Odsetek całkowitej abstynencji wśród rzucających palenie papierosów po 6 miesiącach od podjęcia próby zaprzestania palenia wynosi tylko 7% (6).

Za uzależnienie od tytoniu odpowiada nikotyna. W leczeniu uzależnienia od nikotyny zaleca się stosowanie metod behawioralnych i środków farmakologicznych, wśród których rekomenduje się: nikotynową terapię zastępczą (NTZ), bupropion i wareniklinę. Wszystkie te środki mają dość ograniczoną skuteczność, a koszt pełnej kuracji nimi w wielu krajach (w tym i w Polsce) jest często zbyt wysoki dla większości palaczy i systemów opieki zdrowotnej; dlatego zalecane leczenie farmakologiczne uzależnienia od nikotyny jest niedostępne dla milionów palaczy na świecie. Zatem, jednym z najważniejszych priorytetów w badaniach nad leczeniem nikotynizmu, a przez to prewencji wielu zagrażających życiu chorób, jest poszukiwanie leków, które byłyby nie tylko skuteczne i bezpieczne, ale i dostępne dla palaczy.

CYTYZYNA – NAJSTARSZY LEK

W TERAPII UZALEŻNIENIA OD NIKOTYNY

Uważa się, że cytyzyna jest najstarszym środkiem stosowanym w celu zaprzestania palenia tytoniu (7, 8).

Cytyzyna jest trójpierścieniowym alkaloidem chinolizydynowym i występuje głównie w roślinach z rodziny motylkowych (*Leguminosae, Fabaceae*), np. złotokapie zwyczajnym (*Laburnum anagyroides, Cytisus laburnum, Golden Rain*), a także *Sophora, Anagyris, Baptisia, Genista, Retama, Thermopsis* i *Ulex* spp. (7, 9, 10). Na skalę przemysłową cytyzyna jest otrzymywana z nasion (zawartość 1-3%), niekiedy z liści (0,3%) i kwiatów (0,2%) złotokapu zwyczajnego.

Historia wykorzystania roślin, w których znajduje się cytyzyna, sięga tysięcy lat. Już Indianie w Ameryce spożywali części roślin zawierających cytyzynę podczas rytualnych magicznych obrzędów (11). W Europie wyciągi alkoholowe ze złotokapu wykorzystywano od setek lat do różnych celów w medycynie ludowej. Podczas II wojny światowej liście złotokapu służyły jako substytut tytoniu (12).

Jako lek ułatwiający zaprzestanie palenia tytoniu cytyzyna została zastosowana pierwszy raz w Bułgarii w latach 60. XX wieku w postaci tabletek (Tabex, Sopharma, Bułgaria). Rok później opublikowano pierwsze badania kliniczne wykazujące przeciwnikotynową skuteczność alkaloidu (13). Począwszy od lat 60. cytyzyna jest szeroko stosowana w Europie Środkowej i Centralnej, a także Azji Centralnej (14). Obecnie, jako lek ułatwiający zaprzestanie palenia tytoniu jest dostępna na rynkach czterech krajów Unii Europejskiej (Bułgaria, Litwa, Łotwa i Polska) i 13 krajów poza Unią.

Polska jest jedynym krajem na świecie, w którym cytyzyna jest dostępna w postaci dwóch preparatów: tabletek (Tabex, Sopharma, Recigar, Adamed) i mikronizowanych kapsułek (Desmoxan, Aflofarm). W Polsce od 2005 roku było nią leczonych prawie 30% palaczy, czyli około 2,6 mln osób (15). Według ekspertów, stosowanie cytyzyny w istotny sposób może odpowiadać za zmniejszenie liczby palaczy w Polsce (16), ale ocena jej wpływu na redukcję palenia w Polsce wymaga przeprowadzenia badań na poziomie populacji. Jednym z powodów szerokiego stosowania cytyzyny jest jej dostępność dla palaczy. Dostępność leku w znacznym stopniu jest uwarunkowana jego ceną. Koszt terapii cytyzyną jest kilkunastokrotnie mniejszy od kosztów terapii warenikliną, burpopionem lub nikotynową terapią zastępczą (NTZ), a czas trwania pełnego leczenia jest najkrótszy spośród wymienionych farmakoterapii (tab. 1).

Co interesujące, cytyzyna stała się polską „specjalnością”, bowiem odkrycie „na nowo” cytyzyny nastąpiło właśnie w Polsce. W 2006 roku ukazała się pierwsza anglojęzyczna praca naukowa na temat potencjału cytyzyny w terapii nikotynizmu (7). Efektem działań polskich naukowców było zainteresowanie mało dotychczas znanym lekiem naukowców i lekarzy w Europie Zachodniej i USA. Zaowocowało to opublikowaniem badań wykazujących, że cytyzyna jest bardziej skutecznym środkiem leczącym z palenia tytoniu od placebo (17-19), a przy tym kilkakrotnie tańsza od innych leków przeciwnikotynowych. Ma to ogromne znaczenie dla populacji palaczy w krajach rozwijających się, których nie stać na leczenie przeciwnikotynowe za pomocą rekomendowanych leków. Odkrycie i wprowadzenie na rynek warenikliny, leku wzorowanego na cytyzynie, a przede wszystkim wyniki badań klinicznych sprawiły, że zainteresowanie cytyzyną w ostatnich latach na świecie ogromnie wzrosło i stała się ona atrakcyjną alternatywą dla dotychczasowych terapii antynikotynowych. W 2016 roku cytyzyna została zarejestrowana jako naturalny produkt dostępny bez recepty w Kanadzie (20, 21), a obecnie trwają intensywne badania naukowe w ramach programu mającego na celu wprowadzenie cytyzyny na światowy rynek globalny (22).

Niniejsza praca przeglądowa podsumowuje właściwości farmakologiczne cytyzyny, wyjaśnia mechanizm działania antynikotynowego i dyskutuje jej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w oparciu o wyniki badań nieklinicznych i klinicznych, a także metaanaliz. Ponadto, praca przedstawia implikacje praktyczne ostatnio uzyskanych dowodów naukowych na skuteczność cytyzyny oraz stara się określić miejsce tego leku w terapii uzależnienia od nikotyny w przyszłości.

MECHANIZM PRZECIWNIKOTYNOWEGO DZIAŁANIA CYTYZYNY

Nikotyna jest składnikiem tytoniu odpowiedzialnym za rozwój uzależnienia. Uzależnienie od tytoniu jest procesem złożonym i wieloczynnikowym. Składają się nań: pragnienie uzyskania efektów działania farmakologicznego nikotyny, mechanizmy genetyczne, wyuczone skojarzenia, czynniki środowiskowe i ulga związana z łagodzeniem objawów towarzyszących odstawieniu nikotyny (23).

Tab. 1. Porównanie terapii cytyzyną i nikotynową terapią zastępczą (NTZ)

	Cytyzyna	NTZ		
		Gumy do żucia	Plastry	Tabletki
Średni koszt pełnej kuracji	50-70 zł	500-600 zł	700-800 zł	180-270 zł
Średnia ilość opakowań potrzebnych na pełną terapię antynikotynową	1	8,5	12	12-18
Dostępność bez recepty	tak	tak	tak	tak
Czas pełnej kuracji	25 dni	90 dni	12 tygodni	6-9 miesięcy

Nikotyna zawarta w dymie papierosowym bardzo szybko przenika do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W układzie limbicznym mózgu powoduje uwolnienie wielu neuroprzebieżników, które zmniejszają poziom lęku i napięcia (kwas gamma-aminomasłowy, endorfiny), pobudzają (noradrenalina, acetylocholina), poprawiają funkcje poznawcze i pamięć (noradrenalina, acetylocholina, kwas glutaminowy), poprawiają nastrój (serotonina), a także obniżają apetyt (noradrenalina, serotonina, dopamina) (24). Wśród uwalnianych wskutek palenia papierosów neuroprzebieżników kluczowe znaczenie ma dopamina. Wpływa ona na ośrodek nagrody w mózgu, powodując m.in. nasilenie efektu odczuwania przyjemności. Zaprzestanie palenia papierosów przez osobę uzależnioną powoduje obniżenie stężenia dopaminy w układzie mezolimbicznym, a to z kolei prowadzi do wystąpienia tzw. zespołu odstawienia. Objawia się on złym samopoczuciem, lękiem i niepokojem, obniżeniem nastroju, osłabieniem, bezsennością, nasileniem kaszlu, zaburzeniami koncentracji i pamięci oraz objawami wegetatywnymi, które skłaniają osobę uzależnioną do sięgnięcia po kolejnego papierosa. W ten sposób powstaje błędne koło uzależnienia, które bardzo trudno jest przerwać (ryc. 1).

Powszechnie przyjmuje się, że działanie uzależniające nikotyny wynika, przynajmniej w części, z jej oddziaływania na system acetylocholinergicznym receptorów nikotynowych (nAChR) podtypu $\alpha 4\beta 2$ (25). Pobudzenie tych receptorów otwiera kanał, przez który napływają do wnętrza komórki jony wapnia lub sodu (26). To z kolei zwiększa uwalnianie dopaminy i innych neuroprzebieżników, czego wynikiem są opisane powyżej efekty kliniczne.

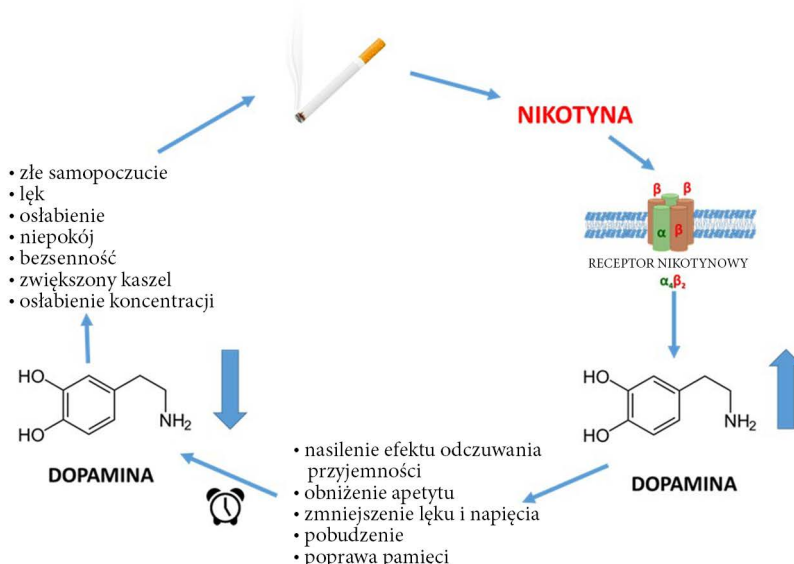
Optymalny środek stosowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny powinien zatem działać dwojako – z jednej strony blokować dostęp nikotyny do $\alpha 4\beta 2$ nAChR, by nie dochodziło do nadmiernego uwalniania dopaminy i występowania

efektów nagradzających, zaś z drugiej strony, w sytuacji braku nikotyny, zwiększać stężenie dopaminy, co łagodziłoby objawy odstawienne. Cytyzyna, która jest kompetywnym (konkurencyjnym) częściowym agonistą $\alpha 4\beta 2$ nAChR (27-32), spełnia oba warunki.

Badania *in vitro* i w zwierzęcych modelach doświadczalnych wykazały, że cytyzyna, blokując dostęp nikotyny do $\alpha 4\beta 2$ nAChR (działanie antagonistyczne), obniża stężenie dopaminy i przez to osłabia efekty nagradzające towarzyszące paleniu (33-37). Ułatwia to fakt, że cytyzyna posiada większe powinowactwo do receptora nikotynowego niż sama nikotyna. Z drugiej strony, cytyzyna ze względu na działanie agonistyczne (czyli aktywację receptorów $\alpha 4\beta 2$, a następnie ich desensytyzację) w sposób umiarkowany stymuluje wydzielenie dopaminy. Powoduje to łagodzenie bądź znoszenie objawów niepożądanych spowodowanych zmniejszeniem podaży nikotyny i spadkiem stężenia dopaminy w układzie mezolimbicznym mózgu (7, 35, 38).

FARMAKOKINETYKA

Pomimo długiej historii stosowania cytyzyny do niedawna nie było opublikowanych żadnych badań farmakokinetycznych tego leku u ludzi. Badania dotyczące farmakokinetyki cytyzyny przeprowadzono jedynie na modelach zwierzęcych (króliki, szczury i myszy). Pierwsza praca przedstawiająca wyniki badań u człowieka została opublikowana w 2015 roku (39). Określono w niej profil farmakokinetyczny cytyzyny po doustnym podaniu palaczom (N = 18) jednorazowej dawki 3 mg (a więc dwukrotnie większej od dawki występującej w jednej tabletkie leku). Maksymalne stężenie leku w osoczu wystąpiło między 1. a 2. godz. od podania dawki. Biodostępność (F) wyniosła 90-95%, przy czym pożywienie nie miało wpływu na wchłanianie leku w przewodzie pokarmowym (40). Objętość dystrybucji (Vd/F) wynosi 115 l,



Ryc. 1. Mechanizm uzależnienia od nikotyny

co oznacza, że lek ulega dystrybucji do wszystkich tkanek organizmu, a okres półtrwania ($T_{1/2}$) – 4,8 godziny.

Stopień przenikania cytyzyny do OUN u ludzi nie został dotąd określony. Z badań na szczurach i myszach wiemy, że stężenie leku w mózgu nie przekracza 30% stężenia w osoczu (33, 41). Pomimo tego, iż cytyzyna dość słabo przenika przez barierę krew-mózg, to poziom penetracji do mózgu wydaje się być wystarczający do wywołania pożądanych efektów farmakologicznych. Cytyzyna jest nadal obecna we krwi (w stężeniu 1 ng/ml) po 24 godzinach, co sugeruje powolne uwalnianie leku z tkanek (39).

Główną drogą eliminacji cytyzyny są nerki. Klirens, głównie nerkowy, wynosi 16,7 l/godz. Co istotne, cytyzyna jest wydalana w formie niezmienionej (39) lub jej metabolizm jest minimalny (42). Wynika z tego, że jest mało prawdopodobne, aby cytyzyna wchodziła w interakcje z innymi lekami, które są metabolizowane przez system enzymów cytochromu P450 w wątrobie, ale dotychczas nie przeprowadzono takich badań.

W innej pracy określono farmakokinetykę po wielokrotnych podaniach u palaczy (N = 10) przyjmujących lek zgodnie z zalecanym przez producenta schematem (43). Jest on następujący: przez pierwsze 3 dni 1 tabletkę (1,5 mg) co 2 godziny, następnie w dniach 4.-12. 1 tabletkę co 2,5 godziny, w dniach 13.-16. 1 tabletkę co 3 godziny, w dniach 17.-20. 1 tabletkę co 4-5 godzin i w dniach 21.-25. 1 tabletkę co 6 godzin. Pacjent powinien zaprzestać lub znacznie ograniczyć palenie w ciągu pierwszych 5 dni leczenia. Co interesujące, terapia cytyzyną jest najkrótsza wśród obecnie zalecanych

farmakoterapii antynikotynowych. W pracy Jeong i wsp. (43) wykazano, że po dość umiarkowanej akumulacji cytyzyny w ciągu 3 dni przez kolejne dni do końca trwania terapii następowało stopniowe zmniejszenie jej stężenia w osoczu.

W trzecim badaniu farmakokinetycznym u ludzi określano zależność efektu od dawki leku i jego bezpieczeństwo po doustnych podaniach 1, 3 i 4,5 mg (kapsułki Desmoxan) (N = 18). Maksymalne stężenie leku w osoczu po podaniu dawki trzykrotnie większej (4,5 mg) niż zalecana dawka jednorazowa wystąpiło po tym samym czasie (1-2 godz.) jak w przypadku mniejszych dawek. Cytyzyna wykazywała linearną kinetykę i nie obserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce w zależności od dawki (42).

Biorąc pod uwagę masę cząsteczkową cytyzyny, jest prawdopodobne, że przechodzi ona przez łożysko i jest wydzielana z mlekiem matki.

SKUTECZNOŚĆ CYTYZYNY W LECZENIU UZALEŻNIENIA OD NIKOTYNY

Dowody na skuteczność terapeutyczną cytyzyny w terapii uzależnienia od nikotyny pochodzą zarówno z badań klinicznych kontrolowanych, jak i niekontrolowanych, a także z badań obserwacyjnych oraz różnego typu opisów przypadków (tab. 2).

Po raz pierwszy badania kliniczne wykorzystujące cytyzynę w terapii uzależnienia od nikotyny przeprowadzono i opublikowano już ponad 50 lat temu, jeszcze przed wprowadzeniem wytycznych Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP).

Tab. 2. Porównanie skuteczności cytyzyny z placebo i nikotynową terapią zastępczą (NTZ) w leczeniu zespołu uzależnienia od nikotyny. W tabeli przedstawiono jedynie badania przeprowadzone po 2006 roku zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP)

Badanie	Rodzaj badania	Kraj	Liczba uczestników	Najdłuższy okres czasu, po którym weryfikowano abstynencję	Odsetek osób, które zaprzestały palenia		
					Cytyzyna	Placebo	NTZ
Zatoński i wsp. (44)	- otwarte - niekontrolowane	Polska	436 tylko cytyzyna	12 miesięcy	13,8%	-	-
Vinnikov i wsp. (17)	- randomizowane - podwójnie zaślepione - placebo kontrolowane	Kirgistan	171 85 – cytyzyna 86 – placebo	26 tygodni	10,6%	1,2%	-
Levshin i wsp. (45)	- randomizowane - podwójnie zaślepione - placebo kontrolowane	Rosja	196 92 – cytyzyna 104 – placebo	12 miesięcy	25%	11,5%	-
West i wsp. (18)	- randomizowane - podwójnie zaślepione - placebo kontrolowane	Polska	740 370 – cytyzyna 370 – placebo	12 miesięcy	8,4%	2,4%	-
Walker i wsp. (19)	- typu non-inferiority porównawcze z NTZ	Nowa Zelandia	1310 655 – cytyzyna 655 – NTZ	6 miesięcy	22%	-	15%
Castaldelli-Maia i wsp. (46)	- obserwacyjne - otwarte	Rosja	274 88 – cytyzyna 186 – NTZ	90 dni	25%	-	11%

Większość z nich jednak nie została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi obecnie standardami metodologicznymi i wyniki są trudne do interpretacji.

Pierwsze badanie kliniczne spełniające wymogi stawiane współczesnym badaniom zostało przeprowadzone w Polsce w 2006 roku (N = 436). Miało ono charakter otwartego, niekontrolowanego badania i wykazało, że cytyzyna (Tabex, 25-dniowe podawanie z jednorazową sesją wsparcia behawioralnego) była skuteczna u 27,5 i 13,8% palaczy, odpowiednio po 12 tygodniach i 12 miesiącach (44). W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym w Kirgistanie (N = 171, głównie palący mężczyźni zatrudnieni w kopalni, Tabex, standardowy 25-dniowy schemat podawania) odsetek abstynencji po 26 tygodniach wyniósł 10,6% u przyjmujących cytyzynę i 1,2% u przyjmujących placebo (17). W innym randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Rosji (N = 196, Tabex, 25-dniowe podawanie ze „standardowym” wsparciem psychologicznym) odsetek abstynencji w grupie cytyzynowej po 12 tygodniach wyniósł 25% w porównaniu z 11,5% w grupie placebo (różnica ryzyka [RR] 2,16; 95% przedział ufności [CI]: 1,13-4,12) (45).

Przełomowe okazało się kolejne badanie przeprowadzone w Polsce w 2011 roku (N = 740, uczestnicy palący co najmniej 10 papierosów na dobę, Tabex, 25-dniowe podawanie z minimalnym wsparciem behawioralnym), w którym wskaźnik abstynencji weryfikowanej zawartością tlenku węgla (CO) w wydychanym powietrzu wyniósł 8,4% w grupie przyjmującej cytyzynę i 2,4% w grupie placebo (RR 6,0; 95% CI: 1,66-7,13; p = 0,001) (18).

Dotychczasowe badania kliniczne cytyzyny w leczeniu uzależnienia od nikotyny porównywały skuteczność tego leku z placebo. Istnieje tylko jedno duże badanie, w którym skuteczność cytyzyny porównano ze skutecznością najpowszechniej stosowanej terapii – NTZ (19). Badaniem objęto 1310 palaczy w Nowej Zelandii, którzy przyjmowali cytyzynę (Tabex, 25-dniowa standardowa terapia) lub NTZ w postaci plastrów, gumy do żucia lub pastylek do ssania przez okres 8 tygodni. Abstynencję od palenia określano po 1 tygodniu oraz 1, 2 i 6 miesiącach od zaprzestania palenia. Cytyzyna była skuteczniejsza od NTZ w każdym z czterech punktów czasowych badania. Po 1 miesiącu abstynencję deklarowało 40% uczestników w grupie cytyzynowej i 31% w grupie przyjmującej NTZ (RR 9,3; 95% CI: 4,16-4,48). Podobnie było po 1 tygodniu (60 vs 46%; p < 0,001), 2 miesiącach (31 vs 22%; p < 0,001) i 6 miesiącach (22 vs 15%; p = 0,002; RR 6,6) (19). Badanie było wysokiej jakości, ale do jego głównych ograniczeń należał brak biochemicznej weryfikacji abstynencji.

Dowody na to, że cytyzyna jako środek ułatwiający zaprzestanie palenia jest skuteczniejsza niż NTZ, są również poparte wynikami ostatniego przekrojowego badania, w którym wykorzystano dane pochodzące z narodowego badania na terenie Rosji (46). Wskaźniki abstynencji od palenia dla cytyzyny i NTZ wynosiły odpowiednio 50 i 36% po 30 dniach oraz 25 i 11% po 90 dniach. Po dostosowaniu wyników w zależności do wieku oraz płci stwierdzono, że

u palaczy stosujących cytyzynę prawdopodobieństwo całkowitej abstynencji po 90 dniach było prawie 3 razy większe w porównaniu z palaczami stosującymi NTZ (iloraz szans [OR] 2,91; 95% CI: 1,28-6,59; p = 0,011) (46).

Za wyższością terapii z użyciem cytyzyny przemawiają także względy praktyczne. Nie bez znaczenia jest bowiem czas pełnej kuracji. W przypadku cytyzyny pełna terapia zajmuje, zgodnie z rekomendacją producentów, 25 dni, czyli jedno opakowanie preparatu (100 tabl.) (tab. 1). Kurację za pośrednictwem NTZ powinno się stosować minimum przez 3 miesiące i zwykle potrzeba na nią średnio około 8 opakowań leku. Z czasem trwania leczenia ściśle wiąże się jego koszt. W przypadku preparatów z cytyzyną średni koszt leczenia w Polsce wynosi ok. 50 zł, zaś koszt pełnej terapii NTZ to ok. 830 zł. Zaletą obu terapii jest łatwy dostęp palaczy do preparatów, gdyż są to produkty dostępne bez recepty.

Dotychczas opublikowano cztery metaanalizy cytyzyny w leczeniu uzależnienia od nikotyny (14, 47-49) obejmujące następujące okresy czasu i liczbę analizowanych badań: 1968-1974 (N = 3) (47), 1971-2014 (N = 4) (49), 1968-2011 (N = 7) (48), 1968-2011 (N = 8) (14). W każdej z nich wykazano skuteczność leku w terapii uzależnienia od nikotyny.

TOLERANCJA I BEZPIECZEŃSTWO

Cytyzyna stosowana w dawce terapeutycznej, tj. 1,5-9 mg na dobę przez 25 dni, jest tak samo bezpieczna jak inne rekomendowane środki wspomagające rzucenie palenia tytoniu. Lek jest dobrze tolerowany przez palaczy. Pięć badań kontrolowanych placebo nie wykazało różnic w częstości występowania działań niepożądanych między cytyzyną a placebo (17, 18, 45, 50, 51). Żadna z metaanaliz badań kontrolowanych również nie wykazała takich różnic (14, 48, 49).

Natomiast częstość występowania działań niepożądanych u uczestników badania porównawczego, którzy przyjmowali cytyzynę, była większa niż u tych, którzy przyjmowali NTZ (odpowiednio 31 i 20%; RR 1,67; 95% CI: 1,38-2,01; p < 0,001) (19).

Najczęściej obserwowane objawy ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, bóle nadbrzusza, zmiany smaku, suchość w jamie ustnej, a także zaburzenia snu (17-19, 44, 51). W jednym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy i zawroty głowy (45). Zdecydowana większość tych działań miała łagodny przebieg i ustępowała bez dalszych konsekwencji zdrowotnych. Tylko niekiedy zachodziła konieczność odstawienia leku.

Badania kliniczne nie wykazały, że cytyzyna w zalecanym schemacie terapeutycznym powoduje niekorzystne skutki w układzie sercowo-naczyniowym (18, 19, 44). Nawet zastosowanie leku w dawce 2 razy większej (3 mg) od maksymalnej pojedynczej dawki terapeutycznej nie wykazało istotnego wpływu na parametry układu krążenia (39). Niemniej, ze względu na brak wystarczających danych, producenci leku nie zalecają jego stosowania u pacjentów z niekontrolowanym lub źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, niestabilną dławicą piersiową, po niedawno przebytych

zawale serca lub udarze mózgu oraz u pacjentów z innymi klinicznie istotnymi zaburzeniami serca i miażdżycą naczyń. Środki ostrożności obejmują również nadczynność tarczycy, psychozy, uszkodzenie nerek i wątroby, zaawansowaną cukrzycę, padaczkę. Cytyzyna jest przeciwwskazana także w guzie chromochłonny, chorobie refluksowej przełyku i żołądka oraz aktywnej chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Należy jednak dodać, iż niektóre z przeciwwskazań są raczej teoretyczne i wynikają bardziej z niedostatecznej ilości danych niż dowodów naukowych. Niektóre z produktów NTZ mają podobne przeciwwskazania i środki ostrożności, mimo że są stosowane od ponad 30 lat. Brak jest także badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku u kobiet w okresie ciąży i podczas karmienia piersią. Dlatego cytyzyna jest przeciwwskazana u kobiet ciężarnych i karmiących.

W bazie danych obejmującej około 7 mln palaczy stosujących cytyzynę w krajach, gdzie jest dostępna, nie zidentyfikowano żadnego zgonu spowodowanego przyjmowaniem leku (48). Dawka śmiertelna leku u człowieka nie jest znana. Nie zarejestrowano przypadku śmiertelnego po przedawkowaniu cytyzyny w formie tabletek. Opisano jedynie przypadek kobiety, która dokonała dwukrotnie prób samobójczych, przyjmując najpierw około 40-50 tabletek, a następnie 90 tabletek zawierających cytyzynę. U kobiety wystąpiły wymioty, utrata świadomości i drgawki. Po standardowej terapii

objawowej pacjentka opuściła szpital po kilku dniach bez przetrwałych konsekwencji zdrowotnych (52). Natomiast istnieją sporadyczne doniesienia o zatruciach po spożyciu roślin zawierających cytyzynę. Opisano jeden przypadek śmiertelnego zatrucia po spożyciu 23 strąków *Cytisus laburnum*, co może odpowiadać około 50 mg cytyzyny (53).

WNIOSKI

Cytyzyna jest naturalnym alkaloidem roślinnym o mechanizmie działania przypominającym mechanizm działania nikotyny. Ze względu na częściowy agonizm w stosunku do podtypu $\alpha 4\beta 2$ nAChR w mózgu cytyzyna osłabia nagradzające efekty nikotyny i łagodzi objawy po jej odstawieniu. Ostatnio pojawiło się wiele nowych dowodów potwierdzających skuteczność cytyzyny w leczeniu uzależnienia od nikotyny, zarówno w porównaniu z placebo, jak i NTZ. Cytyzyna jest dobrze tolerowana; zaburzenia żołądkowo-jelitowe są najczęściej występującymi jej działaniami niepożądanymi. Terapia cytyzyną prawdopodobnie wiąże się z nieco częstym występowaniem działań niepożądanych niż NTZ. Niewątpliwymi zaletami stosowania cytyzyny są krótki czas leczenia (25 dni) oraz mały koszt terapii, dzięki czemu może być szeroko dostępna dla palaczy, szczególnie w krajach rozwijających się oraz dla tych palaczy, u których inne terapie przeciwnikotynowe są przeciwwskazane lub nieskuteczne.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

ADRES DO KORESPONDENCJI

Patrycjusz Kołodziejczyk
Zakład Farmakologii Doświadczalnej
i Klinicznej
Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski
ul. Warzywna 1A, 35-310 Rzeszów,
bud. G4, p. 211
patryk.kolodziejczyk@gmail.com

PIŚMIENNICTWO

1. WHO: World Cancer Report 2014: 82-87.
2. <http://onkologia.org.pl/palenie-tytoniu/> (data dostępu: 07.10.2019).
3. <https://www.gov.pl/web/gis/postawy-polakow-wobec-palania-tytoniu--raport-2017> (data dostępu: 21.04.2020).
4. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V et al.: 21st century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368(4): 341-350.
5. Prochaska JJ, Benowitz NL: The Past, Present, and Future of Nicotine Addiction Therapy. *Annu Rev Med* 2016; 67: 467-486.
6. Babb S, Malarcher A, Schauer G et al.: Quitting smoking among adults— United States, 2000-2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 65: 1457-1464.
7. Tutka P, Zatoński W: Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacol Rep* 2006; 58(6): 777-798.
8. Prochaska JJ, Das S, Benowitz NL: Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. *Bmj* 2013; 347: f5198.
9. Marion L, Cockburn WF: The Papilionaceous Alkaloids. V. Baptista minor Lehm. *J Am Chem Soc* 1948; 70: 3472-3480.
10. McDougal OM, Heenan PB, Jaksons P et al.: Alkaloid variation in New Zealand kōwhai, *Sophora* species. *Phytochemistry* 2015; 118: 9-16.
11. Wood HC: Preliminary notes on a new medicinal plant and its alkaloid. *Philadelphia Medical Times* 1877; 7: 510.
12. Seeger R: Cytisine as an aid for smoking cessation [in German]. *Med Monatsschr Pharm* 1992; 15: 20-21.
13. Stoyanov S, Yanachkova M: Treatment of nicotine with the Bulgarian drug Tabex. *Chimpharm* 1965; 2: 13.
14. Tutka P, Vinnikov D, Courtney JR, Benowitz NL: Cytisine for nicotine addiction treatment: A review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction* 2019; 114(11): 1951-1969.
15. Poland National Sales Data 2016/07. IQVIA Pharmascope 2017/12.2016.

16. Zatoński W, Zatoński M: Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2015; 372(11): 1072.
17. Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubaeva A: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers. *Journal of Smoking Cessation* 2008; 3: 57-62.
18. West R, Zatoński W, Cedzyńska M et al.: Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1193-1200.
19. Walker N, Howe C, Glover M et al.: Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014; 371(25): 2353-2362.
20. Government of Canada (2018): Licensed natural health products database (LNHPD): product information; <https://health-products.canada.ca/lnhpd-bdpsnh/info.do?licence=80072429>.
21. Karnieg T, Wang X: Cytisine for smoking cessation. *CMAJ* 2018; 190: E596.
22. <http://achievelifesciences.com/>.
23. Prochaska JJ, Benowitz NL: Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction. *Sci Adv* 2019; 5(10): 9763.
24. Corrigal WA, Franklin KBJ, Coen KM, Clarke PBS: The mesolimbic dopaminergic system in the reinforcing properties of nicotine. *Psychopharmacology* 1992; 107: 285-289.
25. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R et al.: Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004; 306: 1029-1032.
26. Dajas-Bailador F, Wonnacott S: Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 317-324.
27. Pabreza LA, Dhawan S, Kellar KJ: [³H]cytisine binding to nicotinic cholinergic receptors in brain. *Mol Pharmacol* 1991; 39: 9-12.
28. Hall M, Zerbe L, Leonard S, Freedman R: Characterization of [³H]cytisine binding to human brain membrane preparations. *Brain Res* 1993; 600: 127-133.
29. Monteggia LM, Gopalakrishnan M, Touma E et al.: Cloning and transient expression of genes encoding the human alpha 4 and beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits. *Gene* 1995; 155: 189-193.
30. Parker MJ, Beck A, Luetje CW: Neuronal nicotinic receptor β 2 and β 4 subunits confer large differences in agonist binding affinity. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 1132-1139.
31. Zhang J, Steinbach JH: Cytisine binds with similar affinity to nicotinic alpha4beta2 receptors on the cell surface and in homogenates. *Brain Res* 2003; 959: 98-102.
32. Fitch RW, Kaneko Y, Klapperski P et al.: Halogenated and isosteric cytisine derivatives with increased affinity and functional activity at nicotinic acetylcholine receptors. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 5: 1221-1224.
33. Reavill C, Walther B, Stoleran I, Testa B: Behavioural and pharmacokinetic studies on nicotine, cytisine and lobeline. *Neuropharmacol* 1990; 29: 619-624.
34. Rasmussen T, Swedberg MD: Reinforcing effects of nicotinic compounds: intravenous self-administration in drug-naïve mice. *Br J Pharmacol* 1998; 60: 567-573.
35. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG et al.: Varenicline, an R4 β 2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 2005; 48: 3474-3477.
36. LeSage MG, Shelley D, Ross JT et al.: Effects of the nicotinic receptor partial agonists varenicline and cytisine on the discriminative stimulus effects of nicotine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 91: 461-467.
37. Rollema H, Shrikhande A, Ward KM et al.: Pre-clinical properties of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 334-345.
38. Radchenko EV, Dravolina OA, Bepalov AY: Agonist and antagonist effects of cytisine. *Neuropharmacology* 2015; 95: 206-214.
39. Jeong SH, Newcombe D, Sheridan J, Tingle M: Pharmacokinetics of cytisine, an α 4 β 2 nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers following a single dose. *Drug Test Anal* 2015; 7(6): 475-482.
40. https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/43/NCT03268343/Prot_000.pdf.
41. Klocking HP, Richter M, Damm G: Pharmacokinetic studies with 3H-cytisine. *Arch Toxicol* 1980; 4(suppl.): 312-314.
42. Jeong SH, Sheridan J, Bullen C et al.: Ascending single dose pharmacokinetics of cytisine in healthy adult smokers. *Xenobiotica* 2019; 49(11): 1332-1337.
43. Jeong SH, Sheridan J, Newcombe D, Tingle M: Plasma concentrations of cytisine, a commercially available plant-based alkaloid, in healthy adult smokers taking recommended doses for smoking cessation. *Xenobiotica* 2018; 48(12): 1245-1248.

44. Zatoński W, Cedzyńska M, Tutka P, West R: An uncontrolled trial of cytisine (Tabex) for smoking cessation. *Tob Control* 2006; 15(6): 481-484.
45. Levshin VF, Slepchenko II, Radkevich NV: Randomized controlled trial of cytisine for a treatment of tobacco dependence [Russian]. *Vopr Narkol* 2009; 5: 13-22.
46. Castaldelli-Maia JM, Martins SS, Walker N: The effectiveness of Cytisine versus Nicotine Replacement Treatment for smoking cessation in the Russian Federation. *Int J Drug Policy* 2018; 58: 121-125.
47. Etter JE, Stapleton JA: Nicotine replacement-therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control* 2006; 15: 280-285.
48. Hajek P, McRobbie H, Myers K: Efficacy of cytisine in helping smokers to quit: systematic review and metaanalysis. *Thorax* 2013; 68: 1037-1042.
49. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH et al.: Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd 2016.
50. Scharfenberg G, Benndorf S, Kempe G: [Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking]. *Dtsch Gesundheitsw* 1971; 26: 463-465.
51. Schmidt F: Medical support of nicotine withdrawal. Report on a double blind trial in over 5000 smokers [in German, English translation]. *MMW Munch Med Wochenschr* 1974; 116: 557-564.
52. Stoyanov S, Yanachkova M: [Tabex-therapeutic efficacy and tolerance]. *Savr Med* 1972; 23: 6.
53. Richards HGH, Stephens A: A fatal case of laburnum seed poisoning. *Med Sci Law* 1970; 10(4): 260-266.

nadesłano: 21.04.2020

zaakceptowano do druku: 12.05.2020