

Spis treści

Wstęp – 5
1. Historia stosowania cytyzyny w medycynie – 6
2. Cytyzyna jako naturalny alkaloid – 7
3. Cytyzyna na rynku medycznym (Tabex) – 8
4. Właściwości fizyczne i charakterystyka chemiczna – 9
5. Farmakokinetyka – 10
6. Farmakodynamika – 12
7. Działanie farmakologiczne cytyzyny – 16
8. Pochodne cytyzyny i ich potencjalne zastosowanie terapeutyczne – 20
9. Cytyzyna w leczeniu uzależnienia od tytoniu – 22
10. Słownik terminów – 24

Wstęp

Inhalowanie dymu tytoniowego (aktywne palenie tytoniu) zawierającego 4000 związków chemicznych stanowi główny czynnik zagrożenia ludzkiego zdrowia. Obecnie tytoniu używa ponad 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% palących deklaruje chęć rzucenia palenia. Doprowadzenie do wyeliminowania palenia tytoniu z ludzkich zwyczajów wymaga udziału medycyny. Ważny element stanowi dostępność na rynku farmaceutycznym skutecznych leków. W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie cytyzyną jako potencjalnie ważnym lekiem ułatwiającym zaprzestanie palenia (Zatoński W., Cedzyńska M., Przewoźniak K. i wsp. 2005; Zatoński W., w druku; Etter J.J. 2006; Fagerström K. 2006).

Polska jest jednym z krajów (razem z innymi krajami byłej RWPG), w których od 40 lat stosuje się na szeroką skalę cytyzynę, uzyskiwaną z wyciągu roślinnego złotokapu zwyczajnego (*Laburnum anagyroides*). W tym czasie była ona prawdopodobnie stosowana przez miliony palaczy w okresie rzucania palenia. W 2005 roku preparat był dostępny na rynku poza Polską głównie w Rosji, na Ukrainie, Białorusi i Bułgarii, a także w znacznie mniejszych ilościach w: Azerbejdżanie, Albanii, Armenii, Gruzji, Kazachstanie, Łotwie, Mołdawii, Turkmenistanie i Uzbekistanie. W Polsce sprzedaż cytyzyny (Tabexu) w latach 2002–2005 kształtowała się powyżej 100 tysięcy opakowań rocznie.

Przedstawione opracowanie monograficzne dotyczy przeglądu wiedzy farmakologicz-

nej dotyczącej cytyzyny i jej historii oraz jej zastosowania jako leku w leczeniu zespołu uzależnienia od tytoniu (F 17 – X MKCh) w Polsce (Zatoński, 2000; Zatoński 2005).

1. Historia stosowania cytyzyny w medycynie

Terapeutyczne zastosowanie cytyzyny znane jest od dawna. Źródła etnograficzne podają, że cytyzyna była znana już przed kilkoma tysiącami lat przez mieszkańców Ameryki Północnej (Wood, 1877; Dorsey, 1902). Indianie wykorzystywali nasiona roślin z rodzaju *Cytisus* do swoich praktyk rytualnych i magicznych. W Europie nalewki zawierające cytyzynę zalecano w medycynie ludowej początkowo w zaburzeniach przewodów pokarmowych (np. w zaparciach, u ciężarnych kobiet), bólach migrenowych, bezsenności i jako środek łagodzący kaszel. Podawana była także jako środek przeciwastmatyczny. Na początku dwudziestego wieku interesowano się cytyzyną pod kątem jej zastosowania jako insektycydu. W czasie drugiej wojny światowej zawierający cytyzynę złotokap stosowano jako substytut tytoniu (Fagerström K. 2006). Niektóre źródła wspominają też o propozycjach zastosowania cytyzyny jako środka zastępującego nikotynę w próbach rzucania palenia (Gottlieb, 1973). Przed ponad pięćdziesięciu laty była podawana w krajach zachodniej Europy jako środek moczopędny (Lebeau i Janot, 1955), a w dawnym Związku Radzieckim jako środek stymulujący ośrodek oddechowy i działający na chemoreceptory w ciałach aortalnych i zatoki szyjnej (Dallemaigne i Heymans, 1955).

W leczeniu uzależnienia od nikotyny cytyzynę po raz pierwszy zastosowano w latach sześćdziesiątych w Bułgarii. Tamtejsi badacze, Paskov i Dobrev (1953), kontynuując badania prowadzone w Związku Radzieckim, w latach pięćdziesiątych dokonali pierwszego porównania właściwości farmakologicznych cytyzyny

i nikotyny. Prowadzili ponadto prace nad zastosowaniem cytyzyny w leczeniu uzależnienia od nikotyny, a ich rezultaty potwierdziły pierwsze badania kliniczne (Stoyanov i Yanachkova, 1965; Stoyanov, 1967).

Ostatnio, po latach zapomnienia, cytyzyna i jej pochodne ponownie znajdują się w centrum zainteresowania klinicystów. Coraz więcej danych eksperymentalnych i klinicznych wskazuje na cytyzynę jako atrakcyjny lek przeciw paleniu tytoniu (Zatoński W., Cedzyńska M., Przewoźniak K. i wsp. 2005; Zatoński W., w druku; Zatoński W. 2005, Cohen C, Bergis O.E. i wsp. 2003; Etter J.J. 2006; Fagerström K. 2006). Stała się ona także obiektem zainteresowania farmakologów i na jej bazie syntetyzowane są nowe pochodne o obiecujących potencjalnych zastosowaniach terapeutycznych (Coe J.W., Brooks P.R., Vetelino M.G. i wsp. 2005).

2. Cytyzyna jako naturalny alkaloid

Cytyzyna jest alkaloidem chinolizydynowym, występującym w roślinach z rodziny *Leguminosae*. Występuje we wszystkich częściach złotokapu zwyczajnego (*Laburnum anagyroides*), janolwca barwierskiego (*Genista tinctoria*) i roślin z rodzaju szczodrzeniec (*Cytisus*), a także *Sophora*, *Baptisia*, *Ulex* i innych (Marion i Cockburn, 1948; Izaddoost i Harris, 1976). Na skalę przemysłową otrzymywana jest z nasion (zawartość 1–3%), niekiedy z liści (0,3%) i kwiatów (0,2%) złotokapu zwyczajnego.

Złotokap zwyczajny – „złoty deszcz” (*Laburnum anagyroides*, syn.: *L. vulgariae*, *Cytisus laburnum*) to krzew lub małe drzewo z rodziny bobowatych (*Fabaceae*), występujące w środkowej i południowej Europie; w Polsce sadzony jako krzew ozdobny. Jako surowiec roślinny złotokap zawiera: alkaloidy chinolizydynowe (do 3%), głównie cytyzynę (95% frakcji alkaloidowej), N-metylocytyzynę, epi-baptifolinę, alkaloidy pirolizydynowe (laburninę i laburnaminę) oraz lektyny. Skład frakcji alkaloidowej w liściach i kwiatach złotokapu jest zbliżony. Wyciągi z nasion złotokapu stosowano dawniej w lecznictwie ludowym jako środek przeczyszczający, wymiotny i przeciwastmatyczny, natomiast zewnętrznie złotokap stosowano w leczeniu nerwobólów.

3. Cytyzyna na rynku medycznym (Tabex)

Cytyzyna dostępna jest od wielu lat na rynku medycznym w Polsce w postaci tabletek w preparacie Tabex (Sopharma, Sofia, Bułgaria). Preparat został opracowany na bazie cytyzyny pochodzącej z rośliny *Cytisus laburnum* L. Tabletki zawierające 1,5 mg cytyzyny cechują się bardzo szybkim jej uwalnianiem (ponad 70% w 5. minucie od podania; dane producenta). Zgodnie z zaleceniami producenta Tabex stosuje się jako skuteczny środek w leczeniu uzależnienia od nikotyny.

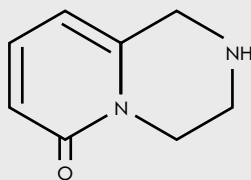
4. Właściwości fizyczne i charakterystyka chemiczna

Czysta cytyzyna ($C_{11}H_{14}ON_2$; nazwa chemiczna: (1*R*-cis)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metano-8*h*-pyridol[1,2*a*][1,5]diazocin-8-on) jest białym lub jasnożółtawym, krystalicznym proszkiem, bez zapachu, o kwaśnym smaku. Charakteryzuje się dobrą rozpuszczalnością w wodzie, chloroformie, alkoholu i acetonie, słabo rozpuszcza się w benzenie, jest praktycznie nierozpuszczalna w eterze i benzynie. Masa molowa cytyzyny wynosi 190.25 (C-69,45%; H-7,42%; N-14,72%; O-8,41%). Temperatura rozpuszczenia wynosi 152–153°C, a temperatura wrzenia 218°C (Penchev i wsp., 2002). Cytyzyna w roztworach wykazuje właściwości słabej zasady ($pK_a = 7,92$; Barlow i McLeod, 1969).

Chociaż cytyzyna była wyizolowana już w połowie XIX wieku przez Hussemanna i Marme, jej strukturę chemiczną określono dopiero w latach trzydziestych XX wieku (Ing i Patel, 1936). Przypomina ona strukturę che-

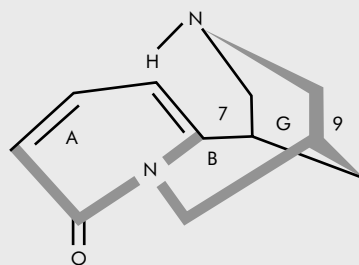
miczną nikotyny (Zachowski, 1938; Kier, 1968; Barlow i Johnson, 1989).

wzór strukturalny



cytyzyna ($C_{11}H_{14}ON_2$)

wzór stereoisomeryczny



(-)-7*R*:9*S* cytyzyna

5. Farmakokinetyka

Fragmentaryczne dane na temat właściwości farmakokinetycznych cytyzyny pochodzą z badań na modelach zwierzęcych. Brakuje dostępnych badań, które w sposób kompleksowy określałyby wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie tego leku u ludzi.

Właściwości farmakokinetyczne badano u myszy po podaniu doustnym lub dożylnym znakowanej cytyzyny w subletalnej dawce 2 mg/kg (Klocking i wsp., 1980). Po podaniu doustnym wchłonięciu ulegało 42% podanej dawki, maksymalne stężenie cytyzyny we krwi osiągnęto po 120 godzinach, a w ciągu 24 godzin 18% podanej dawki było wydalane z moczem. Okres półtrwania cytyzyny, określony po podaniu dożylnym, wynosił 200 minut; blisko 1/3 dawki podanej dożylnie w ciągu 24 godzin wydalana była z moczem, a 3% dawki w ciągu 6 godzin z kałem. Spośród badanych narządów i tkanek największe stężenia leku osiągnęto w wątrobie, nadnerczach i nerkach. Po podaniu dożylnym stężenie cytyzyny w żółci było 200 razy większe niż we krwi.


Po przezskórnym (*transdermal system*) podaniu cytyzyny królikom stały poziom jej stężenia we krwi osiągnęto dwufazowo. Pierwsza faza trwa 24 godziny, druga faza przez następne 3 dni. W pierwszej fazie szybkość wchłaniania leku i jego stężenie we krwi są dwukrotnie większe niż w drugiej fazie (Sariev i wsp., 1999). Sugeruje to możliwość kontrolowanego, przezskórnego podawania leku w 4-dniowym cyklu.

W przypadku leków stosowanych w leczeniu uzależnień bardzo istotne jest to, w jakim stopniu mogą one penetrować do ośrodkowe-

go układu nerwowego. Często wykorzystywanym wskaźnikiem prawdopodobnej penetracji przez barierę krew-mózg jest lipofilność leku. Współczynnik rozdziału pomiędzy rozpuszczalnikami organicznymi a wodą jest mniejszy dla cytyzyny niż dla nikotyny i odpowiednio wyrażony jest jako $\log k_w = 0,21$ dla cytyzyny i $\log k_w = 1,24$ dla nikotyny przy $\text{pH} = 7,4$ (Reavill i wsp., 1990). 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. Stężenie w mózgu stanowi zatem niespełna 30% stężenia we krwi. Dla porównania, w podobnych eksperymentach z podskórną podawaną nikotyną stężenie nikotyny w mózgu stanowi 65% stężenia we krwi. Przytoczone dane wskazują, iż cytyzyna raczej słabo penetruje do mózgu (Romano i wsp., 1981; Reavill i wsp., 1990). Dlatego też czynione są mniej lub bardziej udane próby modyfikacji struktury jej cząsteczki tak, by powstałe pochodne lepiej penetrowały do mózgu (Boido i Sparatore, 1999).

Czas wystąpienia działań behawioralnych po podskórnym podaniu cytyzyny szczurom jest krótki, podobnie jak po podaniu nikotyny. Efekty behawioralne po podaniu cytyzyny w dawce 3 mg/kg (odpowiadającej działaniu 0,3 mg/kg nikotyny w doświadczeniach na szczurach, które mają reagować na podawanie nikotyny bądź cytyzyny odpowiednim, wyuczonym uprzednio zachowaniem) pojawiają się po 2 minutach. Maksymalne efekty behawioralne obserwuje się po 10 minutach (Chandler i Stolerman, 1997).

Nadal brakuje dostatecznych danych, konieczne są więc badania dotyczące farmako-



kinetyki cytyzyny u ludzi. Szczególnie istotne jest określenie jej parametrów farmakokinetycznych (dostępność biologiczna, objętość dystrybucji, okres półtrwania, klirens nerkowy i pozanerkowy) i metabolizmu (czy powstają metabolity i jaki jest stopień udziału enzymów wątrobowego systemu P450 w metabolizmie) oraz dróg wydalania.

6. Farmakodynamika

Receptory nikotynowe i ich agoniści

Większość behawioralnych efektów nikoty-ny w mózgu wynika z jej działania na system acetylocholinergicznych receptorów nikotynowych (nAChR). NACHR stanowią rodzinę kanałów jonowych (receptory jonotropowe) mediujących efekty działania endogennego neuroprzekaźnika – acetylocholino. Efekty działania nikoty-ny na nAChR są ogólnie takie same (z drobnymi wyjątkami) jak ostre efekty działania acetylocholino.

Receptor nikotynowy ma strukturę pentameru, zbudowanego z różnych kombinacji genetycznie odmiennych podjednostek: α ($\alpha_{(1-10)}$), β ($\beta_{(1-4)}$), γ , δ i ϵ (Lukas i wsp., 1999; Karlin, 2002). Zidentyfikowano dużą liczbę neuronalnych podtypów receptora, wydaje się jednak, że największe znaczenie w ośrodkowym układzie nerwowym ssaków mają podtypy $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ i $\alpha 7$.

NACHR odgrywają podstawową rolę w pobudzającym przekaźnictwie w płytkach nerwowo-mięśniowych, zwojach autonomicznych i wielu synapsach mózgu i rdzenia kręgowego, biorąc udział w złożonych procesach uczenia się, pamięci, przekaźnictwa bólowego, aktywności motorycznej itd. (Jones i wsp., 1999). Zmiany czynności nAChR mają znaczenie w patogenezie uzależnienia od nikoty-ny, choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, schizofrenii, zespołu nadreaktywności, niektórych stanów drgawkowych i lękowych oraz zespołu Tourette'a (Clementi i wsp., 2000).

Dane na temat efektów działania różnych związków chemicznych na nAChR pochodzą

głównie z badań nad receptorami szczurów, których różne podjednostki wykazują w swej strukturze aminokwasowej ponad 80% (Lukas i wsp., 1999) lub nawet 91–99% podobieństwa do podjednostek receptorów ludzkich (Chavez-Noriega i wsp., 1997), a także z badań nad rekombinowanymi ludzkimi nAChR.

Obecnie znane są liczne naturalne związki, które mają zdolność aktywacji nAChR. Należą do nich: nikoty-na, epibatydyna, anabazeina, anatoksyna α , arekolina, lobelina i cytyzyna. Nikoty-na jest klasycznym silnym agonistą nAChR. Innym agonistą o dużym powinowactwie do nAChR jest epibatydyna. Oba związki, zwłaszcza epibatydyna, są bardzo toksyczne, można więc wątpić, czy mogą być związkami wyjściowymi do rozwoju nowych leków. Naturalnym związkiem o właściwościach agonistycznych w stosunku do poszczególnych podtypów nAChR jest także cytyzyna. Ponieważ jest ona znacznie mniej toksyczna od nikoty-ny i epibatydyny, zainteresowanie nią jako modelową substancją do poszukiwania skutecznych terapeutycznie i bezpiecznych analogów znacznie wzrosło (Boido i Sparatore, 1999; Boido i wsp., 2003; Carbonelle i wsp., 2003; Cohen i wsp., 2003; Coe i wsp., 2005; Fitch i wsp., 2005).

Mechanizm uzależnienia od nikoty-ny

Nikoty-na jest odpowiedzialna za uzależnienie od palenia tytoniu. Wykazuje ona wszystkie cechy środka uzależniającego (Fagerström i Balfour, 2006). Chociaż molekularne

mechanizmy uzależnienia od nikotyny nie są dobrze poznane, wiadomo, że główną rolę w uzależnieniu przypisuje się neuroadaptacji systemów neuroprzebieżnikowych, przede wszystkim układowi cholinergicznemu (Di Chiara, 2000; Dani i De Biasi, 2001). Powszechnie przyjmuje się, że działanie uzależniająca nikotyny wynika, przynajmniej w części, z jej oddziaływania na receptory $\alpha 4\beta 2$ (Tapper i wsp., 2004). Jak wykazały badania na zwierzętach transgenicznym, wśród podjednostek tego receptora szczególnie istotną rolę w mechanizmie uzależnienia od nikotyny przypisuje się podjednostce $\beta 2$ (Picciotto i wsp., 1998). Wiązanie nikotyny z receptorem powoduje aktywację receptora i stabilizację stanu otwarcia kanału jonowego. Taki stan pozwala na nie-selektywny przepływ kationów przez kanał (Lindstrom, 1999). Wykazano, że przewlekła ekspozycja na nikotynę wpływa na zwiększenie gęstości receptorów $\alpha 4\beta 2$ (zjawisko *up-regulation*) i jej wiązania z tymi receptorami (Perry i wsp., 1999; Paterson i Nordberg, 2000). Kliniczny efekt działania nikotyny zależy od składu (konfiguracji jednostek) receptora, długości trwania ekspozycji, a także stężenia nikotyny (Marks i wsp., 1996). Stężenie nikotyny osiąganego podczas palenia wskazuje, że wiele efektów działania nikotyny wiąże się raczej z „odwrażliwieniem” (*desensitization*) receptorów $\alpha 4\beta 2$ niż ich aktywacją.

Podobnie jak w przypadku większości substancji uzależniających, aktywacja receptorów $\alpha 4\beta 2$ powoduje zwiększenie wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym i korze przedczołowej (Di Chiara, 2000; Cohen i wsp., 2003). Zwiększenie stężenia dopaminy w układzie mezo limbicznym odpowiada za uczucie przyjemności, zmniejszenie apetytu, zmiany nastroju, zmniejszenie lęku i napięcia, pobudzenie oraz poprawę pamięci. Zaprzestanie palenia papierosów przez nałogowego palacza po-

woduje zmniejszenie stężenia dopaminy w układzie mezo limbicznym, a to z kolei prowadzi do objawów zespołu odstawienia. Teoretycznie skuteczny w leczeniu uzależnienia od tytoniu środek farmakologiczny powinien umiarkowanie zwiększać stężenie dopaminy w układzie mezo limbicznym, zapobiegając lub łagodząc objawy odstawienia, a jednocześnie powinien blokować dostęp nikotyny do receptorów $\alpha 4\beta 2$. Efektywny może być zatem częściowy agonista receptorów $\alpha 4\beta 2$, jakim jest cytyzyna.

Powinowactwo cytyzyny do receptorów nikotynowych i jej aktywność wewnętrzna

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

Cytyzyna charakteryzuje się dużym powinowactwem do nAChR i jest milion razy bardziej selektywna w stosunku do receptorów nikotynowych niż muskarynowych (Anderson i Arneric, 1994).

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 (Anderson i Arneric, 1994). Jednocześnie należy 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%); wykazywała przy tym największe powinowactwo do receptorów we wzgórzu, prądkowiu i korze, większe niż do receptorów w hipokampie, mózdku i podwzgórzu (Pabreza i wsp., 1991). W preparatach ludzkich mózgow największa gęstość miejsc, z którymi

łączyła się cytyzyna, również wykazywana była we wzgórzu (Hall i wsp., 1993).

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

Liczne badania z użyciem znakowanych ligandów (Pabreza i wsp., 1991; Hall i wsp., 1993; Monteggia i wsp., 1995; Parker i wsp., 1998; Zhang i Steinbach, 2003; Fitch i wsp., 2005) i badania czynnościowe (Rapier i wsp., 1990; Luetje i Patrick, 1991; Papke i Heinemann, 1994) wskazują, że cytyzyna jest kompetycyjnym, częściowym agonistą receptorów $\alpha 4\beta 2$. Z badań wynika też, że jest ona 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 ($K_i = 0.17$ nM; Nguyen i wsp., 2003; Slater i wsp., 2003; Coe i wsp., 2005). Siła działania 1 mM cytyzyny na receptory $\alpha 4\beta 2$ oocytów szczura wynosi 14,7% siły działania 1 mM endogennego neuroprzebieżnika – acetylocholiny (Papke i Heinemann, 1994). Badania porównawcze z nikotyną wskazują, że powinowactwo cytyzyny do receptorów $\alpha 4\beta 2$ jest siedmiokrotnie większe (Imming i wsp., 2001).

Z drugiej jednak strony cytyzyna podawana łącznie z acetylocholimą redukuje odpowiedź receptorów $\alpha 4\beta 2$ na acetylocholimą, a więc działa wobec niej antagonistycznie (Papke i Heinemann, 1994).

Chociaż stwierdzono, że cytyzyna wiąże się w stężeniach nanomolowych z nAChR zawierającymi podjednostkę $\beta 2$ i $\beta 4$ (Parker i wsp., 1998), to równocześnie wiadomo, że skuteczność jej działania jest mniejsza 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 $\beta 4$ ($\alpha 2\beta 4$, $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 4\beta 4$;

Papke i Heinemann, 1994; Chavez-Noriega i wsp., 1997), odwrotnie niż w przypadku nikotyny i acetylocholiny. Wartości K_i w badaniach z użyciem związków znakowanych (radioligandów) wynosiły odpowiednio: 1,07 nM dla receptorów $\alpha 4\beta 2$ i 0,096 nM dla receptorów $\alpha 4\beta 4$ (Houlihan i wsp., 2001).

Cytyzyna, działająca agonistycznie wobec $\alpha 4\beta 2$ nAChR, jest również agonistą receptorów $\alpha 3\beta 4$ (Carbonelle i wsp., 2003). 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 $\alpha 2\beta 4$ (Parker i wsp., 1998). Wartość K_i dla wiązania z receptorami $\alpha 3\beta 4$ w badaniach Coe'go i wsp. (2005) wynosiła 840 nM.

Jak wykazano między innymi w badaniach z zastosowaniem rekombinowanych receptorów ludzkich, cytyzyna jest pełnym agonistą o względnie małej aktywności wewnętrznej receptorów zawierających podjednostkę $\alpha 7$ (Chavez-Noriega i wsp., 1997). Jej powinowactwo do receptora $\alpha 7$ zachodzi w stężeniach mikromolowych ($K_i = 4,2$ μ M (Coe i wsp., 2005) lub $K_i = 8,4$ μ M (Slater i wsp., 2003). Badania porównawcze z nikotyną wskazują, że powinowactwo cytyzyny do receptorów $\alpha 7$ jest dwukrotnie słabsze (Imming i wsp., 2001).

Skuteczność cytyzyny jako agonisty poszczególnych podtypów nAChR determinuje jej efekty czynnościowe. Badania czynnościowe potwierdzają kompetycyjną naturę tego leku w stosunku do nAChR (Luetje i Patrick, 1991; Papke i Heinemann, 1994; Houlihan i wsp., 2001). Coe i wsp. (2005) oceniali wpływ cytyzyny na obrót dopaminy w układzie mezo limbicznym u samców szczurów. Jak już wspomniano, dopamina odgrywa niezwykle istotną

rolę w procesach doprowadzających do uzależnienia od nikotyny. Obrót dopaminy jest miarą jej syntezy i utylizacji. W badaniach Coe'go i wsp. cytyzynę podawano podskórnie w dawce 5,6 mg/kg. Pomiary obrotu dopaminy dokonywane w jądrze półleżącym 60 minut po podaniu 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 leku umiarkowanie zwiększającego stężenie dopaminy w celu 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 laevis* w obecności znanego stężenia nikotyny pozwalała na określenie właściwości antagonistycznych i czynnościowych efektów różnych związków. Wyniki uzyskane przez Coe'go i wsp. (2005) 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 występującej u palaczy zależności od nikotyny. Należy jednak podkreślić, że badania *in vivo* wykazujące antagonizowanie efektów nikotyny przez cytyzynę są nieliczne i konieczne są dalsze prace dotyczące tego zagadnienia.

Cytyzyna wykazuje bardzo ograniczone powinowactwo do receptorów dla cholecystokininy (A), histaminy (H_3), kwasu kainowego,

kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), serotoniny (5-HT₃), hormonu uwalniającego tyreotropinę (TRH), wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP), nie wykazuje natomiast powinowactwa do receptorów dla adenozyliny (A₁ i A₂), angiotensyny II, galaniny, insuliny, interleukiny 1 α , leukotrienu B₄, neurokininy 1, neuropeptydu Y, czynnika aktywującego płytki krwi, serotoniny (5-HT_{1A}), tromboksanu (A₂), czynnika martwicy guza i receptorów sigma (Boido i wsp., 2003).

7. Działanie farmakologiczne cytyzyny

Pierwsze dane na temat właściwości farmakologicznych cytyzyny pochodzą z początków XX wieku (Dale i Laidlaw, 1912). 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 (Sloan i wsp., 1988; Chandler i Stolerman, 1997).

Działanie ośrodkowe

Ośrodkowe działanie cytyzyny wynika z jej wpływu na nAChR. Ponieważ nAChR biorą udział w modulacji przewodnictwa synaptycznego poprzez regulację uwalniania neuroprzekaźników, cytyzyna, jako agonista nAChR, wpływa na uwalnianie neuroprzekaźników. W rozdziale *Mechanizm uzależnienia od nikotyny* opisano właściwości stymulujące (choć w stopniu istotnie słabszym niż w przypadku nikotyny) cytyzyny w odniesieniu do wydzielania dopaminy w synapsach. Cytyzyna znacznie silniej niż nikotyna wpływa na uwalnianie noradrenaliny. Zarówno cytyzyna, jak i nikotyna minimalnie wpływają na uwalnianie serotoniny (Rao i wsp., 2003).

Słabsze działanie ośrodkowe cytyzyny i, co za tym idzie, mniej wyrażone efekty behawioralne, są przynajmniej częściowo wynikiem jej słabej penetracji do ośrodkowego układu nerwowego, prawdopodobnie wynikającej z jej

małej lipofilności i małego współczynnika rozdzielenia pomiędzy rozpuszczalnikami organicznymi a wodą (Romano i wsp., 1981; Reavill i wsp., 1990). Nie jest to jednak jedyne wytłumaczenie tego faktu, gdyż oprócz czynników farmakokinetycznych, znaczenie mogą mieć również czynniki farmakodynamiczne. Cytyzyna, po podaniu szczurom dawek uważanych za umiarkowane w badaniach farmakologicznych (tzn. 1 mg/kg), osiąga stężenia w mózgu, które powinny, jak się wydaje, wywołać efekty nieróżniące się od osiągniętych po podaniu nikotyny. Tak się jednak nie dzieje. Wyjaśnienie tego interesującego zjawiska może się wiązać z tym, że cytyzyna działa na więcej niż jedną klasę receptorów nikotynowych lub ich podtypów lub też z różnicami w działaniu leku na ten sam typ receptora, o czym pisano już powyżej.

Podanie agonistów receptorów nikotynowych szczurom wywołuje u nich zwiększenie aktywności ruchowej (Clarke i Kumar, 1983). Nikotyna podawana obwodowo szczurom powoduje u nich zmniejszenie aktywności ruchowej przez pierwsze 20 minut, a po tym okresie wyraźnie nasila tę aktywność. Efekt zwiększenia aktywności ruchowej jest jeszcze wyraźniej zaznaczony u szczurów poddanych uprzednio przewlekłej ekspozycji na nikotyne. Z kolei cytyzyna w słabszym niż nikotyna stopniu zmniejsza aktywność ruchową szczurów przez początkowe 20 minut i nie wykazuje wpływu na aktywność ruchową szczurów uprzednio przewlekłe poddawanych ekspozycji na nikotyne (Stolerman i wsp., 1995). Należy jednak odnotować, że po podawaniu nikotyny i cytyzyny bezpośrednio do nakrywki w brzusznej części śród-

mózgowia szczurów cytyzyna wykazuje większą od nikotyny siłę działania w wywoływaniu aktywności ruchowej zwierząt (Reavill i Stolerman, 1990; Museo i Wise, 1995).

W badaniu behawioralnym Reavill i wsp. (1990) obserwowali zachowanie szczura i jego odpowiedź na podane podskórnie nikotynę bądź cytyzynę. Zwierzęta nauczono, że otrzymują jedzenie, jeśli po podaniu nikotyny nacisną odpowiedni przycisk. Po podaniu cytyzyny szczury odpowiadały naciśnięciem przycisku maksymalnie w 65% przypadków, podczas gdy po nikotynie w 95% przypadków. Nie stwierdzono przy tym zależności pomiędzy rosnącą dawką cytyzyny a liczbą oczekiwanych odpowiedzi. Cytyzyna podana razem z nikotyną nie osłabiała przy tym w sposób istotny odpowiedzi na nikotynę, nie wpływając na zachowanie szczurów, które nie różniło się po podaniu samej nikotyny i po podaniu nikotyny z cytyzyną. Jednocześnie istnieją dane wskazujące, że w doświadczeniu przeprowadzonym według podobnego schematu szczury przyzwyczajone do cytyzyny w 93% odpowiadają na podanie nikotyny tym samym zachowaniem, natomiast te przyzwyczajone do nikotyny na podanie cytyzyny odpowiadają jedynie w 54% (*cross-generalization*). Efekt ten stanowi kolejny dowód na to, że cytyzyna jedynie częściowo pobudza receptory nikotynowe, nie wykazując pełnej aktywności wewnętrznej (Chandler i Stolerman, 1997).

Dopamina odgrywa podstawową rolę w mechanizmie uzależnienia od nikotyny; ma także istotne znaczenie w wielu innych procesach fizjologicznych i patologicznych ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększenie obrotu dopaminy jest mechanizmem kompensacyjnym, który normalizuje zaburzone przekąźnictwo dopaminergiczne, do którego dochodzi w procesach neurodegeneracyjnych, na przykład w chorobie Parkinsona. Stworzono kilka modeli zwierzęcych naśladujących zmiany neu-

ropatologiczne obserwowane w chorobie Parkinsona u ludzi. W jednym z takich modeli stosuje się neurotoksynę określaną jako MPTP, która zmniejsza stężenie dopaminy w prądkowiu. *In vivo* cytyzyna częściowo zapobiega indukowanej przez MPTP redukcji stężenia dopaminy (Ferber i wsp., 1998). Dodatkowe korzystne działanie cytyzyny może stanowić wynikające z tworzenia przez cytyzynę kompleksów z żelazem zmniejszanie produkcji wolnych rodników, które przyczyniają się do rozwoju zmian degeneracyjnych tkanki nerwowej (Ferber i wsp., 1998). Cytyzyna ma zatem potencjalne właściwości neuroprotektcyjne, które, jak się przypuszcza, mogą się dokonywać poprzez podtyp $\alpha 7$ nAChR (Jonnalá i Buccafusco, 2001).

U gryzoni cytyzyna wykazuje również pewne działanie przeciwbólowe. W teście gorącej płytki, standardowo używanym do oceny siły działania przeciwbólowego, jej działanie jest słabsze niż działanie epibatydyny, ale silniejsze od działania nikotyny (Rao i wsp., 1996, Seale i wsp., 1998).

Cytyzyna, podobnie jak nikotyna, przyspiesza uczenie się oraz poprawia pamięć u zwierząt (Brioni i Arneric, 1993; Levin i wsp., 1993). Pozytywne działanie cytyzyny w zakresie funkcji poznawczych jest blokowane przez flupentylsol, antagonistę receptorów D_1/D_2 . Wskazuje to, że cytyzyna poprawia pamięć poprzez zmiany w wydzielaniu dopaminy (Brioni i Arneric, 1993).

Działanie obwodowe

Cytyzyna wykazuje działanie obwodowe podobne do działania nikotyny. Występujące różnice mają raczej charakter ilościowy niż jakościowy. Obwodowe efekty działania cytyzyny wywoływane są zwykle przez dawki stanowiące od 1/4 do 2/3 dawek nikotyny potrzebnych do wywołania tego samego efektu (Barlow i McLeod, 1969).

Obwodowe działanie cytyzyny wynika z jej oddziaływania na receptory nikotynowe zlokalizowane w błonach postsynaptycznych zwojów wegetatywnych i rdzeniu nadnerczy. Powinowactwo cytyzyny do receptorów zwojowych zawierających podjednostkę α_3 jest mniejsze niż do ośrodkowych receptorów $\alpha_4\beta_2$, ale większe niż do receptorów α_7 (Imming i wsp., 2001). Cytyzyna ma zdolność zarówno do stymulowania zwojów nerwowych (działanie gangliostymulujące), jak i ich blokowania (działanie ganglioblokujące). Działanie gangliostymulujące cytyzyny jest jednak silniejsze niż działanie ganglioblokujące (Zachowski, 1938). Badania Barlowa i McLeoda (1969) wykazują, że działanie stymulujące zwój szyjny górny kota występuje w przypadku zastosowania cytyzyny w stężeniach o 25% mniejszych, a blokujące w stężeniach o 17% większych niż stężenie nikotyny potrzebne do wywołania odpowiedniego efektu. Działanie gangliostymulujące przejawia się między innymi wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Zgodnie z przeprowadzonymi na szczurach badaniami Barlowa i McLeoda (1969), 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, a także silniejsze pobudzenie zwoju szyjnego górnego kota (Barlow i McLeod, 1969) oraz silniejszy skurcz mięśni jelita szczura (Penchev i wsp., 2002).

W średnich i dużych dawkach cytyzyna może powodować desensytyzację receptorów zwojowych oraz blok kanału jonowego w ich obrębie (Chavez-Noriega i wsp., 1997). Sloan i wsp. (1988) przeprowadzili doświadczenia nad ganglioblokującymi właściwościami cytyzyny, w których badali wpływ dożylnie podanego leku na częstotliwość rytmu serca, częstość oddechów, ciśnienie tętnicze krwi, objętość wyrzutową i minutową serca u szczurów poddanych znieczuleniu za pomocą uretanu i pentobarbita-

lu. Wyniki tych doświadczeń wskazują, że cytyzyna 1,4 razy silniej niż nikotyna obniża ciśnienie krwi, ale wykazuje 1/4–1/8 siły działania nikotyny zmniejszającego częstotliwość rytmu serca. Cytyzyna w mniejszym stopniu niż nikotyna zwiększa objętość wyrzutową i minutową serca.

Cytyzyna, poza działaniem na zwoje nerwowe, pobudza w sposób zależny od stężenia jony Ca^{2+} , wrażliwe na nikotyne komórki chromochłonne w części rdzeniowej nadnerczy. Powinowactwo leku do poszczególnych podtypów nAChR w rdzeniu nadnerczy przypomina powinowactwo do receptorów zlokalizowanych w zwojach nerwowych (Bergmeier i wsp., 1999). Efektem działania cytyzyny na poziomie rdzenia nadnerczy jest zwiększenie wydzielania katecholamin. Katecholaminy powodują wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Podczas palenia pierwszego papierosa u osób z niskim ciśnieniem krwi bądź małym stężeniem cukru we krwi już po 20 minutach nikotyna ujawnia swoje działanie poprzez wyrzut do krwi katecholamin, głównie adrenaliny. W ten sposób zarówno ciśnienie krwi, jak i stężenie cukru zostają podwyższone. Przerwanie palenia prowadzi do obniżenia ciśnienia i zmniejszenia stężenia cukru we krwi. Mogą one odpowiadać, przynajmniej częściowo, za kliniczne objawy zespołu odstawienia. Zespół odstawienia można leczyć, przywracając prawidłowe ciśnienia oraz stężenia cukru we krwi za pomocą analeptyków, trankwilizatorów i specyficznie działających substytutów nikotyny, właśnie takich jak cytyzyna znajdująca się w preparacie Tabex. Powtarzające się podawanie cytyzyny powoduje wystąpienie zjawiska tachyfilaksji wobec efektu wydzielania katecholamin (Lim i wsp., 2002).

Cytyzyna pobudza ośrodek oddechowy, głównie odruchowo poprzez pobudzanie receptorów nikotynowych w zatoce tętnicy szyj-

nej. Działanie cytyzyny na ośrodek oddechowy jest słabsze od działania nikotyny. Wykazano to między innymi u poddanych anestezji królików, u których słabiej niż nikotyna przyspieszała oddech (Barlow i McLeod, 1969). W celu osiągnięcia takiej samej siły działania dawka cytyzyny musi być trzykrotnie większa niż dawka nikotyny. W przeciwieństwie do nikotyny cytyzyna nie powoduje prawie żadnych zmian w objętości oddechowej płuc. Działanie cytyzyny podanej systemowo jest blokowane poprzez mekamlaminę, pempidynę i heksametonium (Romano i wsp., 1981). 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 (Khan i wsp., 1994).

8. Pochodne cytyzyny i ich potencjalne zastosowanie terapeutyczne

Korzystne z terapeutycznego punktu widzenia właściwości farmakologiczne cytyzyny stały się podstawą do badań jej pochodnych. Pierwsze badania przeprowadzili Ing i Patel w 1936, szukając pochodnych o działaniu miejscowo znieczulającym. Obecnie próbuje się modyfikować strukturalnie cytyzynę w celu zwiększenia penetracji do mózgu, redukcji powinowactwa do receptorów zwojowych i zmian selektywności wobec różnych podtypów receptorów ośrodkowych.

Wprowadzenie odpowiednich podstawników modyfikujących strukturę chemiczną cząsteczki cytyzyny wywołuje zmiany w powinowactwie i aktywności wewnętrznej w stosunku do określonych podtypów nAChR. Zmiany te pociągają za sobą zmiany efektów farmakologicznych. Po podstawieniu atomu bromu lub jodu przy węglu C3 pierścienia pirydynowego następuje znaczący wzrost zarówno powinowactwa, jak i aktywności wewnętrznej w stosunku do receptorów $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 4\beta 4$ i $\alpha 7$. Podstawienie przy C3 pierścienia pirydynowego grupy nitrowej zwiększa powinowactwo receptorowe (Boido i wsp., 2003). Efekt podstawienia przy węglu C5 zależy od rodzaju podstawnika. Brominacja powoduje spadek powinowactwa i aktywności wewnętrznej, a efektem jodynacji jest mniejsze powinowactwo i różny wpływ na aktywność wewnętrzną, to znaczy spadek w odniesieniu do receptorów $\alpha 7$ i $\alpha 4\beta 4$ i wzrost w odniesieniu do $\alpha 4\beta 2$ (Slater i wsp., 2003). Z kolei wprowadzenie różnego rodzaju grup do azotu głównego pierścienia (N-podstawników) powoduje spadek powinowactwa i zwiększa selektywność związków wobec ośrodkowych recep-

torów $\alpha 4\beta 2$ w porównaniu z receptorami zwojowymi zawierającymi podjednostkę $\alpha 3$ (Boido i wsp., 2003) i prowadzi do utraty przez cytyzynę aktywności pełnego agonisty w stosunku do receptorów $\alpha 3\beta 4$ i $\alpha 7$ (Carbonelle i wsp., 2003).

Efekty brominacji cytyzyny badane były także z użyciem rekombinowanych ludzkich receptorów nikotynowych (Houlihan i wsp., 2001). Badania te wykazały, że 3-bromocytyzyna (3-Br-cytyzyna) w stopniu większym niż cytyzyna jest silnym, pełnym agonistą receptorów $\alpha 7$, ale wobec receptorów $\alpha 4\beta 2$ i $\alpha 4\beta 4$ zachowuje się jak częściowy agonista. Powinowactwo 3-Br-cytyzyny do receptorów $\alpha 4\beta 2$ jest około 10 razy większe niż cytyzyny, do receptorów $\alpha 7$ 40 razy większe, a do receptorów $\alpha 4\beta 4$ ponad 100 razy większe. Powinowactwo 5-bromocytyzyny (5-Br-cytyzyna) do receptorów $\alpha 4\beta 4$ jest natomiast około 6 razy słabsze, a do receptorów $\alpha 7$ 2 razy słabsze niż powinowactwo cytyzyny (Houlihan i wsp., 2001). Aktywność wewnętrzna 3-Br-cytyzyny jest największa wobec receptorów $\alpha 7$, mniejsza wobec $\alpha 4\beta 4$ i najmniejsza wobec receptorów $\alpha 4\beta 2$. 5-Br-cytyzyna i 3,5-dibromocytyzyna wykazują małą aktywność wewnętrzną oraz są częściowymi agonistami receptorów $\alpha 7$ i $\alpha 4\beta 4$, w ogóle nie wywołując odpowiedzi ze strony receptorów $\alpha 4\beta 2$. Teoretycznie brominacja powinna zwiększać lipofilność cząsteczki cytyzyny, co może zmieniać jej zdolność penetracji do ośrodkowego układu nerwowego, na razie jednak nie ma jakichkolwiek danych doświadczalnych potwierdzających taką właściwość.

Metylacja cząsteczki cytyzyny zmniejsza aktywność cytyzyny jako agonisty nAChR.

Efekt ten prawdopodobnie wywołują zmiany stereoizomeryczne; wydaje się jednak, że metylowana cząsteczka cytyzyny jest po prostu zbyt duża, aby efektywnie łączyć się z receptorami (Barlow i McLeod, 1969).

Ostatnio dostarczono nowych danych, które wskazują interesujące działania farmakologiczne pochodnych cytyzyny. Niektóre pochodne wykazują działanie przeciwbólowe. Na razie nie wiadomo, czy dokonuje się ono poprzez wpływ na receptory nikotynowe czy raczej opioidowe. Opisano również silne i długotrwałe działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, które nie jest związane ani z blokadą zwojów wegetatywnych, ani z antagonizowaniem receptorów α_1 -adrenergicznych (Boido i wsp., 2003).

Wydaje się więc, że związki powstałe w wyniku modyfikacji cytyzyny mogą być wartościowymi ligandami dla nAChR i stanowić interesującą perspektywę terapeutyczną z działaniami realizującymi się poprzez te receptory lub bez ich udziału.

9. Cytyzyna w leczeniu uzależnienia od tytoniu

Opisane powyżej szczególne właściwości farmakologiczne cytyzyny, związku o podobnym działaniu do nikotyny, wskazują na celowość kontynuacji badań nad jej skutecznością kliniczną w leczeniu uzależnienia od tytoniu.

Cytyzyna jako wyciąg z nasion rośliny złotokap zwyczajny (preparat Tabex) jest dostępna 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 byłej NRD i Bułgarii (Bendorf i wsp., 1968; Paun i Franze, 1968; Stoyanov i Yanachkova, 1972), ale także byłej RFN (Schmidt, 1974). Badania te – chociaż nie odpowiadają obowiązującym obecnie standardom – wyraźnie wskazują na znaczącą skuteczność leku w rzucaniu palenia, także w przypadku pacjentów z poważnymi schorzeniami. Odsetek abstynencji w wymienionych badaniach wahał się od 85% w 4. tygodniu terapii do 21% w 26. tygodniu. Wskaźniki te były zawsze istotnie większe niż w grupie stosującej placebo (niemal dwukrotnie).

Ze względu na długoletnią obecność preparatu na polskim rynku i popularność wśród pacjentów niedawno podjęto badania nad jego skutecznością w leczeniu zespołu uzależnienia od tytoniu. Zaplanowano kilka badań. W 2003 roku przeprowadzono otwartą obserwację kliniczną, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo podawania cytyzyny palącym pacjentom. 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 stwier-

dzono poważnych objawów ubocznych (Zatoński i wsp., 2005). Przedłużona do 12 miesięcy obserwacja wykazała 14% odsetek abstynencji potwierdzony za pomocą badania stężenia tlenu węgla w wydychanym powietrzu (Zatoński i wsp., w druku). Obecnie trwają przygotowania do klasycznego badania klinicznego odpowiadającego zasadom dobrej praktyki klinicznej (*good clinical practice*).

Korzystne z terapeutycznego punktu widzenia właściwości cytyzyny jako skutecznego środka leczącego uzależnienie od nikotyny stały się podstawą do badań jej pochodnych. Jedną z nich jest wareniklina (6,7,8,9-tetrahydro-6,10-metano-6H-pyrazino[2,3-*h*][3]benzazepina), intensywnie badana pod kątem zastosowania w leczeniu zespołu uzależnienia od tytoniu (Coe i wsp., 2005). Pierwsze opublikowane doniesienia z badań klinicznych wskazują na dużą skuteczność warenikliny, przewyższającą dotychczas stosowane preparaty podawane w leczeniu uzależnienia od nikotyny. Odsetek abstynencji w 52. tygodniu w grupie stosującej wareniklinę był 2,4 razy większy niż w grupie placebo (Coe i wsp., 2005; Fagrestrom i Balfour, 2006; Oncken i wsp., 2005a, b; Tonstad i wsp., 2005).

Jednak dzięki niskiej cenie i dostępności cytyzyna pozostaje bardzo atrakcyjnym lekiem w leczeniu zespołu uzależnienia od tytoniu. Ostatnio dostarczono nowych danych, które wskazują na inne interesujące działania farmakologiczne pochodnych cytyzyny (m.in. przeciwbólowe, hipotensyjne i neuroprotektoryjne; Boido i Sparatore, 1999; Boido i wsp., 2003; Carbonelle i wsp. 2003). Wydaje się, że związki powstałe w wyniku modyfikacji cząsteczki cytyzyny

mogą być wartościowymi ligandami dla nA-ChR i stanowić interesującą perspektywę terapeutyczną. Należy przypuszczać, że w najbliższej przyszłości wzrośnie zainteresowanie cytyzyną jako skutecznym środkiem leczącym uzależnienie od nikotyny i modelową substancją do poszukiwania efektywnych terapeutycznie i bezpiecznych analogów.

Podziękowanie

Autorzy dziękują dr Katarzynie Mróz i dr. Tomaszowi Mrozowi oraz mgr Magdalenie Cedzyńskiej za pomoc w przygotowaniu niniejszej monografii.

10. Słownik terminów

Agonista – ligand, który wywołuje reakcje znacznie silniejsze niż naturalne ligandy, którego aktywność wewnętrzna α jest większa od jedności (w warunkach doświadczalnych wywołuje największe działanie, jakie może być wywołane w danej tkance).

Agonista częściowy (ago-antagonista) – ligand, który wiąże się z receptorami z dużym powinowactwem, ale jego aktywność wewnętrzna α jest mniejsza od jedności, a większa od zera. Hamuje on działanie naturalnych przekaźników, ale nie blokuje całkowicie reakcji z receptora.

Aktywność wewnętrzna (*potency*) – zdolność liganda do wywoływania efektu po związaniu się z receptorem. Miarą powinowactwa jest poziom maksymalnej odpowiedzi receptora, powyżej której nie następuje już dalszy wzrost odpowiedzi przy zwiększaniu stężenia liganda. Przyjmuje się, że dla naturalnego liganda ma ona wartość równą jedności ($\alpha = 1$) i odpowiada maksymalnemu efektowi, jaki dany ligand może wywierać.

Antagonista – ligand, który wiąże się z dużym powinowactwem do receptora, ale jego aktywność wewnętrzna jest równa zeru; nie wywołuje zmian w funkcjonowaniu komórki. Ligand taki blokuje działanie naturalnych przekaźników.

Antagonista kompetycyjny – antagonistą działający na to samo miejsce receptorowe, na które działa naturalny przekaźnik i rywalizujący z nim o to miejsce. Działanie takiego antagonisty można całkowicie odwrócić, wprowadzając odpowiedni nadmiar naturalnego przekaźnika.

Antagonista niekompetycyjny – antagonistą, który działa na ten sam receptor co natural-

ny przekaźnik, ale w różnych miejscach jego struktury, w innym miejscu wiążącym receptora. Konsekwencją modulowania receptora w dwóch różnych miejscach przez dwa różne ligandy jest to, że nie wypierają się one wzajemnie z miejsca wiązania. Działanie antagonisty niekompetycyjnego nie może być całkowicie odwrócone za pomocą działania naturalnego przekaźnika.

Ligand – cząsteczka rozpoznawana przez receptor i przyłączająca się do niego.

Powinowactwo (*affinity*) – zdolność liganda do łączenia się z receptorem. Miarą powinowactwa jest takie stężenie liganda, przy którym zajmuje on połowę całej liczby receptorów – im mniejsze potrzebne stężenie, tym większe powinowactwo.

Tachyfilaksja (odwrażliwienie) – osłabienie działania leku podawanego ciągle albo wielokrotnie, rozwijające się szybko, w ciągu kilku minut (np. przy podaniu *i.v.* efedryny po każdym następnym wstrzyknięciu występuje coraz słabsze podwyższenie ciśnienia krwi).

Tolerancja – jest procesem podobnym do tachyfilaksji, lecz rozwijającym się wolniej, polega na zmniejszaniu działania substancji w ciągu kilku dni lub tygodni.

Piśmiennictwo

Anderson D.J., Arneric S.P.: Nicotinic receptor binding of ^3H -cytisine, ^3H -nicotine and ^3H -methylcarbamylcholine in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 253: 261–267.

Barlow R.B., Johnson O.: Relations between structure and nicotine-like activity: X-ray crystal structure analysis of (-)-cytisine and (-)-lobeline hydrochloride and a comparison with (-)-nicotine and other nicotine-like compounds. *Br. J. Pharmacol.* 1989; 98: 799–808.

Barlow R.B., McLeod L.J.: Some studies on cytisine and its methylated derivatives. *Br. J. Pharmacol.* 1969; 35: 161–174.

Benndorf S., Rehenberger I., Kempe G.: Tabex as the drug against smoking. *Med. Biol. Inform.* 1968; 1: 28–35.

Bergmeier S.C., Lapinsky D.J., Free R.B., McKay D.B.: Ring E analogs of methyllycaconitine (MLA) as novel nicotinic antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999; 9: 2263–2266.

Boido C.C., Sparatore F.: Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of some cytisine derivatives. *Farmaco* 1999; 54: 438–451.

Boido C.C., Tasso B., Boido V., Sparatore F.: Cytisine derivatives as ligands for neuronal nicotine receptors and with various pharmacological activities. *Farmaco* 2003; 58: 265–277.

Brioni J.D., Arneric S.P.: Nicotinic receptor agonists facilitate retention of avoidance training; participation of dopaminergic mechanisms. *Behav. Neural. Biol.* 1993; 59: 57–62.

Carbonelle E., Sparatore F., Canu-Boido C. i wsp.: Nitrogen substitution modifies the activity of cytisine on neuronal nicotinic receptor subtypes. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 471: 85–96.

Chandler C.J., Stolerman I.P.: Discriminative stimulus properties of the nicotinic agonist cytisine. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 129: 257–264.

Chavez-Noriega L.E., Crona J.H., Washburn M.S. i wsp.: 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: 346–356.

Clarke P.B., Kumar R.: The effects of nicotine on locomotor activity in non-tolerant and tolerant rats. *Br. J. Pharmacol.* 1983; 78: 329–337.

Clementi F., Court J., Perry E.: Involvement of neuronal nicotinic receptors in disease. W: Clementi F., Fornasari D., Gotti C., red.: *Neuronal nicotinic receptors. Handbook of experimental pharmacology*, vol. 144, Springer Verlag, Berlin, 2000: 751–778.

Coe J.W., Brooks P.R., Vetelino M.G. i wsp.: Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J. Med. Chem.* 2005; 48: 3474–3477.

Cohen C., Bergis O.E., Galli F. i wsp.: SSR591813, a novel selective and partial alpha4beta2 nicotinic receptor agonist with potential as an aid to smoking cessation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 306: 407–420.

Dale H.H., Laidlaw P.P.: The physiological action of cytisine, the active alkaloid of laburnum (*Cytisus laburnum*). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1912; 3: 205–221.

Dallemagne M.J., Heymans C.H.: Respiratory stimulants. W: Manske R.H.F., red.: *The alkaloids*. Academic Press, Nowy Jork, 1955: 109–139.

Dani J.A., 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.

Dorsey G.A.: Wichita tales. *J. Origin. J. Amer. Folk-Lore*, 1902; 15: 215.

Etter J. J.: Cytisine for smoking cessation. A literature review and meta-analysis. W: *Materials of 12th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, Orlando, 2006.

Fagerström K., Balfour D.J.: Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2006; 15: 107–116.

Ferger B., Spratt C., Teismann P. i wsp.: Effects of cytisine on hydroxyl radicals in vitro and MPTP-induced dopamine depletion in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 360: 155–163.

Fitch R.W., Kaneko Y., Klaperski P. i wsp.: Halogenated and isosteric cytisine derivatives with increased affinity and functional activity at nicotinic acetylcholine receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005; 5: 1221–1224.

Gottlieb A.: *Legal Highs, 20th Century Alchemist*, Manhattan Beach, California, 1973.

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 L.M., Slater Y., Guerra D.L. i wsp.: 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.

Imming P., Klaperski P., Stubbs M.T. i wsp.: Syntheses and evaluation of halogenated cytisine derivatives and of bioisosteric thiocytisine as potent and selective nAChR ligands. *Eur. J. Med. Chem.* 2001; 36: 375–388.

Ing H.R., Patel R.P.: Synthesis of local anesthetic from cytosine. *J. Chem. Soc.* 1936: 1774–1775.

Izaddoost M., Harris B.G., Gracy R.W.: Structure and toxicity of alkaloids and amino acids of *Sophora secundiflora* seeds. *J. Pharm. Sci.* 1976; 65: 352–354.

Jones S., Sudweeks S., Yakel J.L.: Nicotinic receptors in

the brain: correlating physiology with function. *Trends Neurosci.* 1999; 22: 555–561.

Jonnala R.R., Buccafusco J.J.: Relationship between the increased cell surface $\alpha 7$ nicotinic receptor expression and neuroprotection induced by several nicotinic receptors agonists. *J. Neurosci. Res.* 2001; 66: 565–572.

Karlin A.: Emerging structure of the nicotinic acetylcholine receptors. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 102–114.

Khan I.M., Yaksh T.L., Taylor P.: Ligand Specificity of nicotinic acetylcholine receptors in rat spinal cord: studies with nicotine and cytosine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 270; 159–166.

Klocking H.P., Richter M., Damm G.: Pharmacokinetic studies with 3H-cytisine. *Arch. Toxicol.* 1980; 4(suppl.): 312–314.

Lebeau P., Janot M.M.: *Traite de Pharmacie Chimique*, tome IV, Masson, Paryž, 1955: 2859.

Levin E.D., Christopher N.C., Briggs S.J., Rose J.E.: Chronic nicotine reverses working memory deficits caused by lesions of the fimbria or medial basalocortical projection, *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 1993; 1: 137–143.

Lim D.Y., Jang S.J., Kim K.C.: Influence of cytosine on catecholamine release in isolated perfused rat adrenal glands. *Arch. Pharm. Res.* 2002; 25: 932–939.

Lindstrom J.: Purification and cloning of nicotinic acetylcholine receptors. W: Arneric S.P, Brioni J.D., red.: *Neuronal nicotinic receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*. Wiley-Liss, Nowy Jork, 1999: 3–23.

Luetje C.W., Patrick J.: Both α and β subunits contribute to the agonist sensitivity of neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *J. Neurosci.* 1991; 11: 837–845.

Lukas, R.J., Changeux, J.-P., Le Novère, N. i wsp.: *International Union of Pharmacology. XX. Current Status of the Nomenclature for Nicotinic Acetylcholine Receptors and Their Subunits*. *Pharmacol. Rev.* 1999; 51: 397–401.

Marion L., Cockburn W.F.: *The Papilionaceous Alkaloids*. V. Baptista minor Lehm. *J. Am. Chem. Soc.* 1948; 70: 3472–3480.

Monteggia L.M., Gopalakrishnan M., Touma E. i wsp.: 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.

Museo E., Wise R.A.: Cytisine-induced behavioral activation: delineation of neuroanatomical locus of action. *Brain Res.* 1995; 670: 257–263.

Nguyen H.N., Rasmussen B.A., Perry D.C.: 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.

Oncken C., Watsky E., Reeves K., Anziano R. and the Varenicline Study Group: Smoking cessation with varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist: results from a phase 2 study. W: *Materials of the 11th Annual Meeting of*

the Society for Research on Nicotine and Tobacco, Praga, 2005a.

Oncken C., Watsky E., Reeves K., Anziano R. and the Varenicline Study Group: Varenicline is efficacious and well tolerated in promoting smoking cessation: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial. W: *Materials of the 11th Annual Meeting for the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, Praga, 2005b.

Pabreza L.A., Dhawan S., Kellar K.J.: [3H] cytosine binding to nicotinic cholinergic receptors in brain. *Mol. Pharmacol.* 1991; 39: 9–12.

Papke R.L., Heinemann S.F.: Partial agonist properties of cytosine on neuronal nicotinic receptors containing the $\beta 2$ subunit. *Mol. Pharmacol.* 1994; 45: 142–149.

Parker M.J., Beck A., Luetje C.W.: Neuronal nicotinic receptor $\beta 2$ and $\beta 4$ subunits confer large differences in agonist binding affinity. *Mol. Pharmacol.* 1998; 54: 1132–1139.

Paskov V., Dobrev Ch., *Izv. Med. Inst. Bulg. Acad. Sci.*, 1953, 54537.

Paterson D., Nordberg A.: Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog. Neurobiol.* 2000; 61: 75–111.

Paun D., Franze J.: Breaking the smoking habit using cytosin containing “Tabex” tablets. *Dtsch. Gesundheitsw.* 1968; 23: 2088–2091.

Penchev B., Ivanov D., Dimitrov M.: Pharmacological and toxicological effects of nicotine and cytosine in experimental animals. Experimental study at the Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy. Medical University, Sofia, 2002.

Perry D.C., Davila-Garcia M.I., Stocmeier C.A., Kellar K.J.: Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 289: 1545–1552.

Piccioetto M.R., Zoli M., Rimondini R. i wsp.: Acetylcholine receptors containing the $\beta 2$ subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 1998; 391: 173–177.

Rao T.S., Correa L.D., Reid R.T., Lloyd G.K.: Evaluation of antinociceptive effects of neuronal nicotinic acetylcholine receptors ligands in rat tail-flick assay. *Neuropharmacology* 35; 1996: 393–405.

Rao T.S., Correa L.D., Adams P.: Pharmacological characterization of dopamine, norepinephrine and serotonin release in the rat prefrontal cortex by neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists. *Brain Res.* 2003, 990, 203–208.

Rapier C., Lunt G.G., Wonnacott S.: Nicotinic modulation of [3H]dopamine release from striatal synaptosomes: pharmacological characterization. *J. Neurochem.* 1990; 54: 937–945.

Reavill C., Stolerman I.P.: Locomotor activity in rats after

administration of nicotinic agonists intracerebrally. *Br. J. Pharmacol.* 1990; 99: 273–278.

Reavill C., Walthers B., Stolerman I.P., Testa B.: Behavioral and pharmacokinetics studies on nicotine, cytosine and lobeline. *Neuropharmacology* 1990; 29: 619–624.

Romano C., Goldstein A., Jewell N.P.: Characterization of the receptor mediating the nicotine discriminative stimulus. *Psychopharmacology* 1981; 74: 310–315.

Sariev A.K., Zherdev V.P., Sologova S.S.: Cytisine pharmacokinetics when used in a transdermal therapeutic system in rabbits. *Eksp. Klin. Farmakol.* 1999; 62: 59–61.

Schmidt E.: 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.

Seale T.W., Singh S., Basmdjan G.: Inherited selective hypoanalgesic response to cytosine in the tail-flick test in CF-1 mice. *NeuroReport* 1998; 9: 201–205.

Slater Y.E., Houlihan L.M., Maskell P.D.: Halogenated cytosine derivatives as agonists at human neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Neuropharmacology* 2003; 44: 503–515.

Sloan J.W., Martin W.R., Bostwick M. i wsp.: The comparative binding characteristics of nicotinic ligands and their pharmacology. *Pharmac. Biochem. Behav.* 1988; 30: 255–267.

Stolerman I.P., Garcha H.S., Mirza N.R.: Dissociations between the locomotor stimulant and depressant effects of nicotinic agonists in rats. *Psychopharmacology* 1995; 117: 430–437.

Stoyanov S.: Treatment of nicotine with the Bulgarian drug Tabex. *Med. Biol. Inform.* 1967: 1.

Stoyanov S., Yanachkova M.: Treatment of nicotine with the Bulgarian drug Tabex. *Chimfarm.* 1965: 2: 13.

Stoyanov S., Yanachkova M.: Tabex – therapeutic efficacy and tolerance. *Savr. Med.* XXIII 1972; 6: 31–33.

Tapper A.R., McKinney S.L., Nashmi R. i wsp.: Nicotine activation of $\alpha 4 \beta 2$ receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 2004; 306: 1029–1032.

Tonstad S., Hays J.T., Jorenby D.E. i wsp., 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.

Wood H.C.: Preliminary notes on a new medicinal plant and its alkaloid. *Philadelphia Medical Times* 1877; 7: 510.

Zachowski J.: Zur pharmakologie des Cytisins. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 1938; 189: 327–344.

Zatoński W.: Leczenie zespołu uzależnienia od tytoniu jest obowiązkiem lekarza. *Medipress*, 2000; supl. 7: 3–5.

Zatoński W.: Tobacco smoking in Central European Countries: Poland. W: Boyle P., Gray N., Henningfield J.

i wsp., red.: Tobacco and Public Health: Science and Policy. Oxford University Press, 2004: 235–252.

Zatoński W.: Profesor Witold Zatoński radzi jak rzucić palenie. Fundacja Promocja Zdrowia, Warszawa, 2005.

Zatoński W., Cedzyńska M., Tutka P., West R.: An uncontrolled trial of cytosine (Tabex) for smoking cessation. *Tobacco Control* [w druku].

Zatoński W., Cedzyńska M., Przewoźniak K. i wsp.: An open label observational study of herbal cytosine (Tabex) as an aid to smoking cessation. W: Materials of the 11th Annual Meeting for the Society for Research on Nicotine and Tobacco, Praga, 2005.

Zatoński W., Przewoźniak K., red.: Palenie tytoniu w Polsce: Postawy, następstwa zdrowotne i profilaktyka, Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Warszawa, 1996.

Zhang J., Steinbach J.H.: 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.