

CITISINA: Profilo di tollerabilità, tossicologia clinica e identità fitoterapica

Linda Daffini*

Introduzione

Nell'attuale panorama della Medicina delle Dipendenze, la ricerca di opzioni terapeutiche che coniughino efficacia e un profilo di sicurezza maneggevole è costante.

La citisina (o citisiniclina) è un alcaloide quinolizidinico di origine naturale che, dopo decenni di utilizzo empirico in Europa dell'Est, ha ottenuto la "consacrazione" della medicina basata sull'evidenza (EBM) attraverso recenti trials clinici rigorosi.

Per lo specialista, comprendere l'origine della citisina non è un mero esercizio di botanica farmaceutica, ma la chiave per interpretare la sua farmacocinetica ed il suo elevato profilo di tollerabilità rispetto ai competitor di sintesi.

L'origine naturale: dal *Laburnum Anagyroides* alla farmacopea internazionale

La citisina è il principale alcaloide presente nei semi del Maggiociondolo (*Laburnum anagyroides*), una pianta della famiglia delle *Fabaceae* (*Leguminosae*), caratterizzata da tipiche infiorescenze costituite da racemi penduli di colore giallo brillante, con fiori simili a farfalle.

I frutti (baccelli) misurano circa 6-8 cm, sono di colore marrone-nero a maturità, pelosi quando giovani.

I semi sono brunastri-neri, notoriamente "velenosi" (contengono la citisina).

Le foglie sono trifogliate, ellittiche, con pagina inferiore spesso pubescente.

La corteccia è liscia, di colore bruno-grigiastro.

La citisina può essere anche estratta da altre piante, come le radici di *Sophora flavescens*. Storicamente nota come "tabacco dei poveri" o "falsa nicotina", la citisina venne isolata per la prima volta nel 1865 da Husemann e Marne.

Grazie alla sua struttura molecolare (C₁₁ H₁₄ N₂O), la citisina agisce come un agonista parziale dei recettori nicotinici dell'acetilcolina, in particolare del sottotipo $\alpha 4\beta 2$ ($\alpha 4\beta 2$ nAChRs), stimolando il rilascio

di dopamina in misura moderata, ma sufficiente a mitigare i sintomi della sindrome da astinenza.

Esercita anche azione da antagonista recettoriale; il legame allo stesso recettore $\alpha 4\beta 2$ nAChRs impedisce infatti alla nicotina eventualmente assunta con la sigaretta di legarsi ad esso, prevenendo così il picco dopaminergico che rinforza il comportamento tabagico (regolatore negativo del meccanismo di reward).

La citisina possiede anche un'affinità di legame per i recettori $\alpha 4\beta 2$ che è significativamente superiore a quella della nicotina stessa.

È in grado di mimare l'azione della nicotina riducendo i sintomi di astinenza, ma con un'emivita più breve (circa 4.8 ore), garantendo una rapida eliminazione renale (circa il 90% del farmaco viene escreto immodificato), e riducendo altresì il rischio di accumulo e tossicità sistemica.

La mancanza di metabolismo epatico la rende idonea anche in pazienti in politerapia farmacologica, limitando i rischi di interazioni farmacologiche.

Profilo di sicurezza: analisi delle evidenze recenti

Uno dei maggiori timori associati all'uso di alcaloidi naturali riguarda la loro "finestra terapeutica". Alcuni di essi infatti, come digossina, atropina e stricnina, posseggono come noto una dose efficace che è molto vicina alla dose tossica; questa caratteristica, associata alla loro elevata potenza e attività biologica, ne richiede un attento monitoraggio per evitare effetti avversi gravi e avvelenamento.

La lunga esperienza clinica e studi rigorosi nella letteratura recente, hanno dimostrato invece per la citisina un profilo di sicurezza solido, che rende il farmaco molto maneggevole e sicuro, anche in pazienti fragili/comorbidi, associandosi ad una bassa incidenza di eventi avversi (AEs).

Il profilo di sicurezza del farmaco è infatti considerato buono, con la maggior parte degli AEs riportati di gravità lieve o moderata, di tipo prevalentemente gastrointestinali e neuropsichici (Puljević, 2024).

L'incidenza di eventi avversi con la citisina rispetto al placebo è stata valutata da alcuni studi.

Una meta-analisi ha rilevato che il rischio relativo di reazioni avverse (inclusi nausea, vomito, dispepsia,

* Medico Ser.D., ASST PG 23, Bergamo.
FeDerSerD Informa, n. 39 C, 2026.

dolore addominale superiore e secchezza delle fauci) rispetto al placebo era di 1,10 (IC 95% = 0,95–1,28).

Un'altra revisione sistematica ha evidenziato un aumento degli eventi avversi con la citisina rispetto al placebo e ai sostituti della nicotina, ma un numero inferiore di eventi avversi rispetto alla vareniclina (Tutka, 2019; Puljević, 2024).

A differenza della vareniclina, che è spesso associata a nausea severa (fino al 30% dei pazienti) e disturbi del sonno/incubi vividi, la citisina mostra un profilo di AEs decisamente più blando.

Rispetto alla vareniclina infatti, la citisina presenta un'affinità recettoriale minore sui recettori della serotonina 5-HT₃, che sembra correlata alla ridotta incidenza in particolare di nausea (Tedesco, 2025).

Per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi gravi (SAE), in uno studio sono riportati cinque decessi e due ricoveri, che si sono verificati in partecipanti che ricevevano sia citisina che placebo. Tuttavia, nessuno di questi SAE è stato valutato come correlato alla citisina (West, 2011).

Alcuni studi hanno indagato anche il potenziale di embriotossicità della citisina.

In un lavoro sperimentale sono state utilizzate larve di zebrafish, per testare la teratogenicità della nicotina e della citisina, da sole o in combinazione.

La nicotina ha aumentato la mortalità e ritardato la schiusa in modo dose-dipendente.

La citisina non ha influenzato la mortalità in un ampio intervallo di concentrazioni, e il ritardo nella schiusa è stato notato solo a concentrazioni molto elevate (>2 mM).

È interessante notare che la somministrazione congiunta di citisina e nicotina ha parzialmente ridotto gli effetti teratogeni avversi indotti dalla sola nicotina nel modello di zebrafish.

Questo effetto protettivo osservato nello zebrafish potrebbe orientare la ricerca futura relativa alla dipendenza da nicotina o all'esposizione prenatale alla nicotina negli esseri umani (Świątkowski, 2023).

In sintesi, le reazioni avverse più comuni includono: disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale superiore), secchezza delle fauci.

Vengono comunemente osservati anche effetti neurologici come mal di testa e insonnia.

Altri AEs meno frequenti e comunque di gravità lieve includono: mal di gola, stipsi, rinorrea, intorpidimento della lingua (Mitchell, 1951).

È necessario fare chiarezza sulla tossicità del prodotto di derivazione dalla pianta rispetto al farmaco di sintesi.

Sebbene l'ingestione accidentale di parti della pianta di Maggiociondolo possa causare quadri tossici (vomi-

to, convulsioni, depressione respiratoria), il dosaggio farmaceutico è rigorosamente controllato.

I protocolli terapeutici standard prevedono, come noto, l'assunzione di 1.5 mg a compressa (fino a un massimo di 9 mg/die nei primi giorni di trattamento).

La dose tossica nell'uomo è stimata essere di gran lunga superiore ai dosaggi massimi previsti dal protocollo di disassuefazione.

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

L'overdose da citisina è simile all'intossicazione da nicotina e determina: nausea, vomito, convulsioni, tachicardia, midriasi, cefalea, debolezza fino all'insufficienza respiratoria (Giulietti, 2020).

La farmacovigilanza decennale nei paesi dell'Est Europa, dove milioni di fumatori hanno utilizzato il farmaco, non ha riportato casi di tossicità grave a dosaggi terapeutici.

Sicurezza in popolazioni di pazienti fragili

Un punto di forza della citisina è stato sottolineato dal lavoro di Tedesco *et al.* (2025), che ha evidenziato la sicurezza del farmaco in una popolazione di 36 pazienti con comorbidità cardiovascolare, ricoverati presso l'U.O. di Cardiologia dell'Ospedale Universitario di Verona.

È stato svolto uno studio osservazionale in cui la citisina è stata somministrata tramite un regime standard di 25 giorni (6 cpr per 3 giorni, successiva graduale riduzione fino a 2 cpr per gli ultimi 6 giorni di trattamento).

Lo studio ha evidenziato la comparsa di AEs di entità lieve-moderata nel 25% dei partecipanti (insonnia, nausea, cefalea, gastrite, diarrea) e nessun evento avverso grave, né incremento di eventi cardiovascolari.

I tassi di astinenza riportati sono stati del 50.0%, 47.2%, 36.1% a 3, 6 e 12 mesi rispettivamente.

Essendo il fumo di tabacco una delle cause principali di eventi cardiaci, poter somministrare un farmaco efficace in sicurezza in tali pazienti, rappresenta un vantaggio competitivo fondamentale.

Il lavoro di Prochaska *et al.* (2025), analisi *post hoc* dei trials clinici ORCA-2 e ORCA-3, ha invece valutato l'efficacia e la sicurezza della citisina *versus* placebo per la cessazione del fumo nella sottopopolazione di pazienti affetti da Broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD).

Rispetto alla media della popolazione, tali pazienti risultavano mediamente più anziani, con una storia di dipendenza dal fumo di tabacco più lunga, con una maggiore gravità della dipendenza da nicotina e maggiori livelli di depressione.

Inoltre era anche più probabile che avessero sperimentato in precedenza altri metodi o farmaci per sospendere il fumo (tra cui vareniclina o bupropione).

Lo studio non ha evidenziato alcun evento avverso grave, né una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto al resto della popolazione in studio, conservando un'efficacia non inferiore rispetto al resto della popolazione.

In conclusione, la citisina si conferma come un'opzione terapeutica efficace per la cessazione del fumo, supportata da evidenza scientifica, con un profilo di sicurezza favorevole (Puljević, 2024).

Accettabilità da parte del paziente

Nell'esperienza clinica quotidiana si osserva una crescente resistenza verso i farmaci di sintesi chimica "pesante".

Pur senza abbracciare pericolose e deprecabili politiche di *greenwashing*, presentare la citisina come un derivato vegetale "naturale" potrebbe aumentare significativamente l'alleanza terapeutica.

Il paziente tende a percepire il trattamento come "più affine all'organismo", riducendo lo stigma e la paura degli effetti collaterali "psichici" che hanno talvolta gravato su altre molecole.

La citisina non deve d'altra parte essere considerata o presentata come un "prodotto erboristico", bensì come un farmaco potente e altamente selettivo che trae dall'origine botanica la sua forza farmacocinetica.

Bibliografia

- Giulietti F., Filipponi A., Rosettani G., Giordano P., Iacoacci C., Spannella F., & Sarzani R. (2020). Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev.*, Oct, 27(5): 349-362. Doi: 10.1007/s40292-020-00396-9.
- Jeong S.H., Sheridan J., Bullen C., Newcombe D., Walker N., & Tingle M. (2019). Ascending single dose pharmacokinetics of cytisine in healthy adult smokers. *Xenobiotica*, Nov, 49(11): 1332-1337. Doi: 10.1080/00498254.2018.1557760.
- Majo García R., Espinosa Villoria M.G., Fernández-Martínez M.N., Díaz Madero A., Pérez Martín M.I., & Fernández-García D. (2025). Evidence Update on the Efficacy of Cytisinicline by Treatment Regimen: A Rapid Review. *Open Respir Arch.*, Jul 23, 7(3), 100472. Doi: 10.1016/j.opresp.2025.100472.
- Mitchell R.G. (1951). Laburnum poisoning in children; report on ten cases. *Lancet*, Jul 14, 2(6672): 57-8. Doi: 10.1016/s0140-6736(51)91315-3.
- Prochaska J., Rubinstein M., Perdok R., Blumenstein B., & Jacobs C. (2026). Cytisinicline for smoking cessation in individuals with self-reported COPD: a post hoc analysis of the ORCA-2 and ORCA-3 trials. *Thorax*, Jan 15, 81(2): 164-169. Doi: 10.1136/thorax-2025-223880.
- Puljević C., Stjepanović D., Meciari I., Kang H., Chan G., Morphet K., Bendotti H., Kunwar G., & Gartner C. (2024). Systematic review and meta-analyses of cytisine to support tobacco cessation. *Addiction*, Oct, 119(10): 1713-1725. Doi: 10.1111/add.16592.
- Rigotti N.A., Benowitz N.L., Prochaska J., Leischow S., Nides M., Blumenstein B., Clarke A., Cain D., & Jacobs C. (2023). Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, Jul 11, 330(2): 152-160. Doi: 10.1001/jama.2023.10042.
- Świątkowski W., Budzyńska B., Maciąg M., Świątkowska A., Tyłzanowski P., Rahnema-Hezavah M., Stachurski P., & Chałas R. (2023). Nicotine and Cytisine Embryotoxicity in the Experimental Zebrafish Model. *Int J Mol Sci.*, Jul 28, 24(15), 12094. doi: 10.3390/ijms241512094.
- Tedesco E., Ceccato S., Torazzi A., Santin L., Losso L., Bottardi A., Casari R., Melchiori S., Secchettin E., Ferrero V., Arzenton E., Marini P., Lugoboni F., & Chiamulera C. (2025). Cytisine for smoking cessation in hospitalised smokers with cardiovascular diseases: an observational study. *Intern Emerg Med.*, Sep, 20(6): 1987. Doi: 10.1007/s11739-025-04067-2.
- Tutka P., Vinnikov D., Courtney R.J., & Benowitz N.L. (2019). Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction*, Nov, 114(11): 1951-1969. Doi: 10.1111/add.14721.
- Walker N., Bullen C., Barnes J., McRobbie H., Tutka P., Raw M., Etter J.F., Siddiqi K., Courtney R.J., Castaldelli-Maia J.M., Selby P., Sheridan J., & Rigotti N.A. (2016). Getting cytisine licensed for use worldwide: a call to action. *Addiction*, Nov, 111(11): 1895-1898. Doi: 10.1111/add.13464.
- West R., Zatonski W., Cedzynska M., Lewandowska D., Pazik J., Aveyard P., & Stapleton J. (2011). Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med.*, Sep 29, 365(13): 1193-200. Doi: 10.1056/NEJMoa1102035.