

# Nikotin i pušenje

---

**Zorc, Branka; Iličić, Željka**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 1998, 54, 327 - 334**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:026067>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



## Nikotin i pušenje

BRANKA ZORC<sup>1</sup> i ŽELJKA ILIČIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, <sup>2</sup>Privatna ljekarna Iličić, Starčevićeva 40, 32 100 Vinkovci, Hrvatska

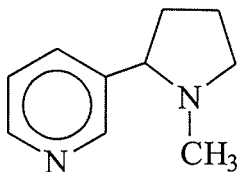
### UVOD

Nikotin je glavni alkaloid duhana (*Nicotiana tabacum* i *Nicotiana rustica*). Naziv je dobio po francuskom diplomatu Jeanu Nicotu de Villemainu koji je boraveći u Portugalu vidio kako pomorci, povratnici iz Amerike, puše duhan. Preko njega je običaj pušenja prenešen u Francusku, a zatim proširen po cijelom svijetu.

Nikotin je jedna od tri najčešće upotrebljivanih psihoaktivnih droga (uz kofein i alkohol). Zajedno s drugim štetnim sastojcima duhana i duhanskog dima odgovoran je za mnogobrojne zdravstvene probleme i smrti pa se pušenje smatra najvećom javnom zdravstvenom opasnošću.

### Kemijska svojstva

Nikotin je alkaloid, relativno jednostavne strukture, s kemijskim nazivom 3-(1-metil-2-pirolidinil)piridin (1). Bezbojna je do svijetložuta tekućina visokog vrelišta (t.v.<sub>17</sub> 123–125 °C). Vrlo je higroskopian, a na zraku ili svjetlosti posmeđi. Tvori soli s mnogim kiselinama, a u duhanu dolazi u obliku soli s limunskom i jabučnom kiselinom (postotak nikotina u suhim listovima iznosi od 2 do 8%).



Slika 1: Nikotin

### Farmakokinetika

Nikotin se apsorbira kroz pluća, bukalnu i nazalnu sluznicu, kožu i probavni trakt (2). Upravo zbog toga pušenjem i žvakanjem duhana lako ulazi u organizam, a može se potpuno apsorbirati iz transdermalnih flastera i guma

za žvakanje. Većina cigareta sadrži između 0,5 i 2,0 mg nikotina, ovisno o vrsti. Tijekom pušenja samo se dio nikotina (približno 20%) inhalira i apsorbira u krvotok. Pušač može gotovo izbjeći akutnu intoksikaciju jer inhalacija, kao način primjene, nudi vrlo dobru kontrolu doziranja (3). Frekvencijom disanja, dubinom inhalacije, vremenom zadržavanja dima i brojem popušenih cigareta pušač može kontrolirati razinu nikotina u krvi. Nikotin se distribuira po cijelom tijelu i brzo prodire do mozga, placentе i majčinog mlijeka. Dijete koje se hrani mlijekom majke koja puši može imati istu koncentraciju nikotina u krvi kao i majka. Većina nikotina (80–90%) metabolizira se u jetri, a zatim izlučuje urinom. Poluvrijeme izlučivanja nikotina u kroničnih pušača iznosi oko dva sata pa se brzo javlja potreba sa novom cigaretom. Zbog toga se većina pušača nakon prospavane noći budi sa simptomima apstinencije.

### *Farmakološki učinci*

Nikotin ima snažni farmakološki učinak na periferni živčani sustav, mozak, moždano deblo, srce i druge organe (3, 4). U malim dozama depolarizira postsinaptičku membranu u sinapsama autonomnog živčanog sustava kao i prirodni neurotransmitter acetilkolin. U velikim dozama djeluje inhibirajuće jer uzrokuje trajnu depolarizaciju. Time se mogu objasniti različiti učinci nikotina. Male količine nikotina stimuliraju ganglije i uzrokuju izlučivanje kateholamina iz nadbubrežne žlijezde, što ima za posljedicu hipertenziju, povećani tonus gastrointestinalnog trakta i povećanu sekreciju u želucu. Nikotin smanjuje aktivnost aferentnih živčanih vlakana što dovodi do smanjenja mišićnog tonusa (to bi mogao, barem djelomično, biti uzrok relaksacije koja se osjeća nakon pušenja). Velike doze početno povećavaju krvni tlak, a zatim ga smanjuju zbog blokiranja ganglija i smanjenja koncentracije kateholamina, uz istodobni gubitak tonusa gastrointestinalnog trakta.

Nikotin ima i učinak na središnji živčani sustav (3). U malim dozama stimulira specifične acetilkolinске receptore i povećava psihomotoričku aktivnost i sposobnost pamćenja. Kao i kod ostalih stimulativnih droga slijedi razdoblje depresije tih funkcija. Nadalje, nikotin stimulira izlučivanje anti-diuretskog hormona i sprječava povećanje tjelesne mase, vjerojatno smanjenjem apetita. U ranom stadiju pušenja uzrokuje mučninu i povraćanje, jer stimulira centar za povraćanje u moždanom deblu i senzoričke receptore u abdomenu. Međutim, brzo se razvija tolerancija na te učinke. Umjerene doze uzrokuju tremor i respiratornu stimulaciju, a velike doze respiratornu paralizu. Nikotin potiče osjećaj ugone, posebno u ranim fazama pušenja, vjerojatno neizravnim poticajem dopaminskih neurona u mozgu. U kroničnih pušača osjećaj ugone se rjeđe javlja, a pušač prvenstveno puši da bi izbjegao simptome apstinencije, tj. da održi stalnu koncentraciju nikotina u krvi (30–40 ng mL<sup>-1</sup>).

Uobičajene doze nikotina mogu pojačati rad srca, povećati krvni tlak i kontrakcije miokarda. U koronarnim arterijama koje nije zahvatila ateroskleroza, nikotin uzrokuje vazodilataciju i tako povećava prokrvljenost miokarda. U aterosklerotičnim koronarnim žilama koje se ne mogu dilatirati može nastati ishemija, jer je stimulirano srce nedovoljno opskrbljeno kisikom. Vrlo česte posljedice takvog djelovanja su angina pectoris i infarkt miokarda.

### *Mehanizam djelovanja*

Učinci nikotina na periferni i centralni živčani sustav posljedica su aktivacije receptora za acetilkolin nikotinskog tipa (tzv. N receptora) (3). U perifernom živčanom sustavu nikotinski receptori se nalaze na senzoričkom i motoričkom aksonu i na mnogim sinapsama, uključujući sinapse autonomnih ganglija. Aktivacija tih receptora uzrokuje povećanje krvnog tlaka i frekvencije srca, izlučivanje adrenalina kao pri stresu (*fight/flight/fright response*) i povećanje tonusa i aktivnosti probavnog sustava. U središnjem živčanom sustavu N receptori lokalizirani su u različitim dijelovima mozga (medijalnoj habenuli, interpedunkularnoj jezgri, talamusu, supstanciji nigri, nekim dijelovima korteksa, presinaptičkim dopaminergičkim i serotonergičkim neuronima).

### *Tolerancija i ovisnost*

Nikotin izaziva psihičku i fizičku ovisnost, bez pojave tolerancije. Prestanom pušenja javlja se apstinencijski sindrom koji uključuje želju za pušenjem, nervozu, poteškoće u koncentraciji, nestrpljivost, povećan tek i nesanicu. Ti simptomi mogu biti jako izraženi i mogu trajati mjesecima. Teškoće u liječenju ovisnosti o nikotinu dokazuje činjenica da se pušači koji se liječe i od drugih ovisnosti, lakše odreknu droge ili alkohola nego pušenja.

### *Toksičnost*

Jedna cigara ili 5 cigareta (ovisno o vrsti) mogu sadržavati letalnu dozu nikotina (40–60 mg). Međutim, većina cigareta sadrži manju količinu nikotina. Akutno trovanje nikotinom uslijed pušenja događa se rijetko jer se većina nikotina ne inhalira i prelazi u okolni zrak (4). Mnogo češća su akutna trovanja uzrokovana biljnim zaštitnim sredstvima koja sadrže nikotin ili nikotin-sulfat. Početni simptomi trovanja su glavobolja, mučnina, povraćanje, dijareja, tremor i osjećaj slabosti u nogama, a kasniji konvulzije, opasnost od šoka, koma, respiratorna paraliza i srčani arrest. Liječenje je simptomatsko, uz sprečavanje daljnje apsorpcije otrova.

Kronična trovanja uslijed višegodišnjeg pušenja mnogo su češća i posljedica su toksičnog djelovanja nikotina, ali i drugih štetnih sastojaka u duhanu i duhanskom dimu kao što su katran (alifatski i aromatski ugljikovodici i fenoli), alkoholi, amini, nitrozamini, amonijak, oksidi dušika i ugljični monoksid. Nikotin, primarni aktivni sastojak duhana, samo je jedan od 4000

sastojaka koji se oslobađaju pušenjem. Zbog toga je izraz »kronično trovanje duhanom« prikladniji nego »kronično trovanje nikotinom«.

Na temelju opsežnih istraživanja utvrđeno je da pušenje:

- ubrzava razvitak ateroskleroznih promjena i da pušači, osobito pušači cigareta, mnogo češće oboljevaju od koronarnih bolesti,
- može pojačati ili inducirati druga oboljenja krvnih žila,
- iritira dišne putove, smanjuje ventilaciju pluća, smanjuje pokretljivost cilija u epitelu, ometa izlučivanje sluzi iz žljezdanih stanica, što ima za posljedicu emfizem i povećanu osjetljivost na infekcije respiratornog trakta (kronični bronhitis, faringitis ili laringitis),
- značajno povećava učestalost karcinoma pluća, grla, usne šupljine, mjehura, pankreasa i drugih organa,
- povećava učestalost gastričnog i duodenalnog ulkusa,
- utječe na metabolizam (povećava razinu glukoze i lipida u krvi),
- uzrokuje promjene na muškim i ženskim gametama i tako povećava rizik teratogenosti,
- uzrokuje oštećenje mrežnice i vidnog živca (duhanska abliopija),
- smanjuje porođajnu masu i povećava smrtnost novorođenčadi, povećava postotak preranog poroda, uzrokuje hipoksiju fetusa čije posljedice mogu biti intelektualne i/ili tjelesne deficijencije,
- slabi prirodni zaštitni mehanizam organizma (4).

Treba napomenuti da je pušenje cigara manje opasno od pušenja cigareta jer se bazični dim cigara zbog iritacije dubljih dišnih putova ne može inhalirati (za razliku od kiselog dima cigareta). I cigare i cigarete smiju se pušiti samo do kraja druge trećine duljine. Tako preostala trećina služi kao prirodni filter. Ako se već puši, korisno je povećati unos vitamina C i drugih antioksidansa koji vezanjem slobodnih radikala smanjuju toksičnost.

### *Uporaba*

Nikotin se upotrebljava u eksperimentalnoj farmakologiji, u poljoprivredi za tamanjenje štetočina i u farmaceutskim pripravcima za odvikavanje od pušenja (gume za žvakanje i transdermalni flasteri).

### *Terapija ovisnosti o nikotinu*

Terapija ovisnosti o nikotinu uključuje dijagnozu, apstinenciju, terapiju postojećih poremećaja, smanjenje želje za duhanom i sprječavanje recidiva (3). Terapija uključuje psihoterapiju (samopoticanje, prevencija povratka poremećaja razmišljanja i ponašanja), nadomjestak nikotina farmaceutskim pripravcima, psihofarmake i akupunkturu. Pokušaji odvikavanja pomoću cigareta s manjim sadržajem nikotina ili bez nikotina u pravilu ne uspijevaju. Kao prvi korak u terapiji mogu se upotrijebiti žvakaće gume s nikotinom (Nicorette®). Svaka guma sadrži 2 ili 4 mg nikotina koji se polagano otpušta iz

gumastog kompleksa. Tako se izbjegavaju simptomi apstinencije i uklanja psihička ovisnost. Zatim se postupno smanjuje konzumacija guma za žvakanje.

Uporaba transdermalnih flastera s nikotinom bolji je način odvikavanja jer osigurava sličnu koncentraciju nikotina u krvi kao pri pušenju i smanjuje jutarnju želju za cigaretom (jer djeluju 24 sata). Osim toga flasteri mogu sadržavati različite količine nikotina pa se može postupno smanjivati doza unešenog nikotina (5). U nas su u uporabi Nicotinell TTS 30<sup>®</sup> (52,5 mg nikotina po flasteru), Nicotinell TTS 20<sup>®</sup> (35 mg) i Nicotinell TTS 10<sup>®</sup> (17,5 mg) koji se primjenjuju prema sljedećoj shemi: pušači koji puše više od 20 cigareta dnevno 3–4 tjedna primjenjuju pripravak s najvećim sadržajem nikotina (Nicotinell TTS 30), 4 tjedna Nicotinell TTS 20 i zadnja 4 tjedna Nicotinell TTS 10. Umjereniji pušači rabe 8 tjedana Nicotinell TTS 20 i 4 tjedna Nicotinell TTS 10. Flaster s nikotinom se nanosi na zdravu, čistu kožu u predjelu pojasa, nadlaktice ili bokova, skida se nakon 24 h i zamjenjuje novim flasterom koji se postavlja na drugo mjesto. Terapija smije trajati najviše tri mjeseca uz obvezan prestanak pušenja zbog mogućnosti trovanja nikotinom. U pacijenata s hipertenzijom, ulkusom i smetnjama cirkulacije potreban je oprez. Preparat je kontraindiciran odmah nakon infarkta, kod aritmija, za vrijeme trudnoće i laktacije te kod bolesti kože. Moguće nuspojave odgovaraju simptomima akutnog trovanja nikotinom.

U uporabi su i lijekovi koji mogu ukloniti ili ublažiti simptome apstinencije kao što su tjeskoba ili depresija, npr. klonidin (klinički svrstan u antihipertenzive jer smanjenjem koncentracije adrenalina i noradrenalina snizuje krvni tlak) (6), antidepresivi i anksiolitici (među kojima najviše obećava buspiron).

Prilikom odvikavanja od pušenja mogu se upotrebljavati i neki pomoćni preparati kao EKO NIK<sup>®</sup> koji sadrži lobelin-sulfat (prilikom pušenja izaziva osjećaj gađenja i podražaj povraćanja), *Colae semini pulvis* (čiji kofein djeluje stimulativno na središnji živčani sustav), *Quassiae ligni* (iritira sluznicu želuca pa pri pušenju izaziva mučninu i povraćanje) te magnezij-trisilikat (neutralizira kloridnu kiselinu u želucu koja se pojačano izlučuje nakon prestanka pušenja).

### *Neki statistički podaci*

Procjenjuje se da oko 435.000 Amerikanaca godišnje umire od posljedica pušenja (više od 1000 dnevno) (3). Od toga, 110.000 umire od karcinoma pluća, 82.000 od ostalih plućnih bolesti, 30.000 od karcinoma na drugim organima, a više od 200.000 umire od kardiovaskularnih bolesti. Barem 23 od oko 2.000 komponenti katrana smatra se karcinogenima. Karcinom bronhija pojavljuje se 15 puta češće u umjerenih pušača (<10 cigareta dnevno), 18 puta češće u pušača koji puše 10 do 20 cigareta dnevno, 40 puta češće u osoba

koje puše 20 do 40 cigareta dnevno te 60 puta češće u pušača s više od 40 cigareta dnevno. Drugi oblici karcinoma dišnih putova također su mnogo češći u pušača nego u nepušača. Prestane li se pušiti, rizik od karcinoma smanjuje se proporcionalno s trajanjem nepušenja. Ugljični monoksid, koji smanjuje dopremu kisika u srčani mišić, i nikotin, koji povećava učestalost ateroskleroze i tromboze u koronarnim arterijama, povećavaju rizik smrtnosti uzrokovane koronarnim oboljenjima 5 do 19 puta. Rizik je još veći u osoba s visokim krvnim tlakom i u dijabetičara.

I na kraju, pušenje značajno skraćuje očekivanu životnu dob. Smatra se da svaka popušena cigareta smanjuje trajanje života za 14–15 minuta. U prosjeku pušači cigareta umiru osam godina (ukoliko su pušili dva paketića cigareta dnevno tijekom dvadeset godina), a pušači cigara dvije godine prije nepušača. Statistički podaci bili bi još porazniji kada bi nepušači mogli živjeti odvojeno od pušača, tj. da nema pasivnog pušenja, koje je također vrlo štetno (npr. poznato je da je udio smrtnosti zbog koronarnih oboljenja 20 do 70% veći u pasivnih pušača nego u nepušača).

### *Borba protiv pušenja*

U mnogim državama pušenje je zabranjeno na javnim mjestima, a na kućijama i reklamama za cigarete obvezna je opaska »Pušenje je štetno za zdravlje«. U Americi je to upozorenje zamijenjeno s konkretnim činjenicama:

- Pušenje izaziva karcinom pluća, bolesti srca i emfizem!
- Prestanak pušenja smanjuje rizik od bolesti!
- Pušenje za vrijeme trudnoće može izazvati oštećenje fetusa i preuranjen porod!
- Dim cigareta sadrži ugljični monoksid!

Iako je broj pušača još uvijek velik, postupno se smanjuje. Primjerice u Americi, gdje je prisutna jaka kampanja protiv pušenja, broj pušača među odraslima smanjen je sa 50% (1965. godine) na 29% (1989. godine) (3). Međutim, prema statističkim podacima povećalo se pušenje pojedinaca. Tako sada muškarci puše 22 cigarete dnevno, umjesto 14, a žene 17 umjesto prijašnjih 7. Broj pušača u srednjim školama smanjio se sa 30% na 20%. Na suzbijanje pušenja negativno utječu kontinuirano poricanje toksičnosti cigareta i mogućeg razvoja ovisnosti od strane proizvođača cigareta, reklame, kontradiktornosti u državnoj politici (npr. nedosljedno provođenje zakona o zabrani pušenja na javnim mjestima; ubiranje poreza na cigarete).

Pravo manjine da puši ugrožava prava nepušača na čisti zrak, na manji rizik od plućnih oboljenja, na niže izdatke za zdravstveno osiguranje i na niže poreze.

Daljnji napredak »nepušačke kampanje« prvenstveno ovisi o naporima na državnoj razini, o medicinskoj prosvjedenosti stanovništva i kućnom odgoju. Za sada se čini da san o nepušačkom društvu neće biti ostvaren u skoro vrijeme.

## Nicotine and smoking

by B. Zorc and Ž. Iličić

*S u m m a r y* – Nicotine is the main alkaloid from tobacco (*Nicotiana tabacum* and *Nicotiana rustica*). It is readily absorbed from every site on or in the body. It is distributed throughout the body, rapidly penetrating the brain, crossing the placental barrier, and appearing in all bodily fluids, including breast milk.

It exerts powerful effects on the brain, spinal cord, the peripheral nervous system, the heart and other organs. Most of its CNS and peripheral effects are results of activation of acetylcholine receptors of the nicotinic type. In the peripheral nervous system, these receptors are found on nerve axons (sensory and motor) and on many synaptic junctions. The activation of these receptors causes the increase in blood pressure and heart rate, release of adrenaline from adrenal glands (fight/flight/fright response) and increase of activity of the gastrointestinal tract. Nicotine stimulates specific acetylcholine receptors in the CNS producing increases in psychomotor activity, cognitive function, sensorimotor performance, attention, and memory consolidation. It exerts a potent reinforcing action, stimulates the release of antidiuretic hormone and reduces weight gain. In toxic overdoses it induces tremor and convulsions. Nicotine accounts for the dependence on smoking. Withdrawal from cigarettes is characterized by an abstinence syndrome.

The lethal dose of nicotine is considered to be approximately 60 mg. Acute nicotine poisoning due to smoking occurs rarely since, to a significant extent, nicotine passes into air without having been inhaled via smoke. Symptoms of poisoning consist of headache, nausea, vomiting, diarrhea, tremor and feelings of weakness. Severe poisoning causes convulsions, shock, coma, respiratory paralysis and cardiac arrest. Damage that is manifested in the long-term course of smoking tobacco results not only from nicotine, but also from other substances such as tar components (aliphatic and aromatic hydrocarbons, phenols), alcohols, amines, nitrosamines, ammonia, nitrogen oxides and carbon monoxide. Thus, the terms *chronic smoker poisoning* or *tobaccoism* are more appropriate than *chronic nicotine poisoning*.

Nicotine and the other ingredients in tobacco are responsible for a wide variety of health problems and the deaths. It has been statistically ascertained that smoking accelerates the development of atherosclerotic changes and that smokers suffer more frequently from coronary heart disease, gastric and duodenal ulcers, bronchial, laryngeal, buccal and esophageal and some other carcinomas. In addition it influences metabolic functions, causes injuries to male and female gametes and augments the quota of teratism and premature births. The life expectancy of smokers is significantly reduced. The environmental pollution caused by smokers can adverse consequences for nonsmokers as well.

Therapy for nicotine dependence involves diagnosis, withdrawal, therapy for coexisting disorders, reduction in drug craving, and prevention of relapse. It usually consists of psychotherapy, nicotine-containing replacement for cigarettes (chewing gums and transdermal nicotine patches), and drugs which reduce withdrawal symptoms such as anxiety or depression.

Progress in smoking reduction can only be achieved through governmental actions (antismoking campaign, smokefree areas in public places, education, taxes). In such a way cigarette smoking is being increasingly shunned in some countries. Despite of



this, nicotine, together with caffeine and ethyl alcohol, stays as one of the three most widely used psychoactive drugs in our society. The dream of a smokeless society will probably not be realized anytime soon.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb and Private Pharmacy Iličić, Starčevićeva 40, 32 100 Vinkovci, Croatia)

#### Literatura – References

1. The Merck Index, 11th Edition (Ur. S. Budavari), Merck & Co., Inc., Rahway, 1989.
2. M. E. Jarvik, N. G. Schneider, Nicotine, u Substance Abuse. A Comprehensive Textbook, 2nd ed. (Ur. J. H. Lowinson, P. Ruiz, R. B. Millman, J. G. Langrod), Williams & Wilkins, Baltimore, 1992.
3. R. M. Julien, A Primer of Drug Action, 7th ed., W. H. Freeman and Company, New York, 1995.
4. E. Mutschler, H. Derendorf, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
5. L. Bencarić, Registar lijekova u Hrvatskoj, 40. izdanje, Udruga zdravstva Zagreb, Zagreb, 1997.
6. P. K. Gessner, Substance Abuse Treatment, u Textbook of Pharmacology (Ur. C. M. Smith, A. M. Reynard), Saunders, Philadelphia, 1992.

Primljeno 30. VII. 1998.