

Nikotinets farmakologi

Lita Tibbling

Nikotinet är det beroendeframkallande inslaget i tobaksröken. Det har därför en nyckelställning när man diskuterar abstinensbesvär vid rökuppehåll. Denna artikel ger en översikt över nikotinets farmakokinetik och betonar bland annat att man när det gäller läkemedelsinteraktion glömt bort nikotinets roll i sammanhanget.

Lita Tibbling är docent och arbetar på öronkliniken vid regionsjukhuset i Linköping.

Trots att nikotinet är den substans som i forskningssammanhang varit det vanligast använda instrumentet för att studera kroppens nervösa transmissionsmekanismer, står en rad frågor obesvarade när det gäller nikotinets inverkan på människan, framför allt vid kronisk exposition och därmed också vid nikotinabstinens. Eftersom vi i denna minisymposiumgrupp skall syssla med framtida tobaksforskningsfrågor, är det kanske på sin plats att draga fram olika aktuella frågeställningar och belysa dem något med en översikt över nikotinets farmakologi.

Några av frågetecknen kring nikotinet:

1. Innan man kände till koloxidens atheromatosframkallande verkan var nikotinets eventuella atheromatosframkallande effekt den mest debatterade frågan. Man vet att nikotin ger upphov till ökad lipolys. Synergism med koloxid?
2. Nikotinet påverkar såväl glykolys, lipolys som insulinfrisättning. I vilken utsträckning kan rökabstinens efter kronisk nikotintillförsel bidra till en metabolisk rubbning med överviktsproblem?

3. Man vet att nikotin har en direkt effekt på centrala nervsystemet. Är denna centrala effekt orsaken till drogberoende och i så fall på vilka individer?
4. Kan den kroniska binjurestimuleringen vid nikotintillförsel orsaka omställningsprocesser som leder till abstinensbesvär när man slutar röka?
5. Kan den kroniska binjurebarkstimuleringen ge en hämning av antigen-antikroppsbildning med en ökad infektionskänslighet hos rökare?
6. I vilken utsträckning bidrager rökarens nikotintillförsel till läkemedelsinteraktion, en ofta förbisedd men, som jag anser, synnerligen viktig frågeställning.

Farmakokinetik

Först något om nikotinets farmakokinetik: dess resorbtion, distribution, metabolisering och elimination.

Nikotin är en alkaloid, och som sådan basisk till sin karaktär, en tertiär amin, som är vattenlöslig samt penetrerar lätt i fettväv. Nikotintartrat, som brukar användas för intravenös administrering, är mer vattenlösligt och mindre fettlösligt än det nikotin som tas upp av blodet via lungorna.

Nikotin *resorberas* genom såväl hud som slemhinnan som genom lungorna och mag-tarmkanalen. Resorbtionen är pH-beroende så att alkaliskt pH ökar resorbtionen. Om man i munhålan skapar en sur miljö, minskar nikotinuptaget kraftigt. Vi ser också att stora doser nikotin, tillförda det sura maginnehållet, ej ger upphov till letala skador, vilket det skulle ha gjort om samma nikotindos administrerats intravenöst. Det finns uppgifter om en människa som överlevt nedsväljandet

av 2 gr nikotin. Om nikotinet transporteras vidare till tolvfingertarmens alkaliska miljö ökas resorptionen och risken för förgiftning.

Transporten av nikotin i blodet sker sannolikt till största delen genom att nikotin är fysikaliskt löst i plasma. Härifrån filtreras det mycket snabbt ut till kroppens olika vävnader. Inom någon minut efter inhalation av tobaksrök ser man en *uppladdning* i lever, njurar och hjärna med dominans i levern. Den mängd som tas upp i blodet rör sig mellan 40—60 nanogram per ml och för en person som röker mer än 20 cigaretter om dagen kommer koncentrationen i blodet aldrig att ligga under 20 nanogram per ml, i varje fall inte så länge personen är vaken.

Någon *metabolisering* av nikotin i hjärnan äger ej rum och här ser man också längst en förhållandevis hög nikotinkoncentration. I levern sker genom oxidativ enzymprocess en omvandling till bla kotinin, som är den dominerande nedbrytningsprodukten. I de mängder som förekommer vid rökning utövar kotinin inte någon större biologisk aktivitet.

Eliminationen sker genom njurarna. Nikotin själv elimineras visserligen i proximala tubuli, men återresorberas till stor del i distala tubuli. Nikotineliminationen är pH-beroende så att vid alkalisk urin endast fjärdedelen så mycket elimineras som vid sur urin. Eftersom det mesta av nikotinet är omvandlat till kotinin inom 15—45 minuter sker nikotineliminationen huvudsakligen som kotinin. Detta ämne elimineras i urinen utan återresorption.

Nikotin-nervgift

Nikotin går också ut i mjölken på *ammande mödrar*. Hos storrökare har man uppmätt 0,5 mg nikotin per liter mjölk. Denna mängd kan jämföras med den nikotindos på mellan 1 till 10 mg som vid intravenös tillförsel kan framkalla svåra förgiftningssymtom på en vuxen.

Nikotin är ett av de starkaste verkande nervgifter man känner till. Dess effekt är komplex och manifesterar sig antingen som stimulator eller depressor för nervös transport beroende på hur stor mängd som tillförts. Nikotinetts effekt liknar

Nikotinet går ut i mjölken på *ammande mödrar*. Hos storrökande mammor har uppmäts 0,5 mg nikotin per liter mjölk vilket motsvarar en dos som kan ge förgiftningssymtom hos en vuxen.

acetylcholinets, vilket innebär en depolarisering av gangliecellen. Men vad acetylcholin misslyckas med p g a sin korta halveringstid och sin oförmåga att tränga eller hinna tränga genom blod-hjärnbarriären, det lyckas nikotinet med.

För att förstå litet av nikotinetts farmakologiska komplexitet repeteras kroppens olika transmissionsstationer. Utanför hjärnan har vi det autonoma nervsystemet, som byggs upp av det sympatiska nervsystemet — det som i grova drag karakteriseras som alarmsystemet — samt det parasympatiska nervsystemet, vilket fungerar bäst när man ligger på sofflocket och vegeterar. De här båda systemen motverkar varandra mer eller mindre. I det perifera från hjärnan utgående nervsystemet har vi också det somatiska nervsystemet — dvs de tvärstrimmiga musklerna som styrs av viljan. Detta system äger inga omkopplingsstationer i ganglier till skillnad från det autonoma nervsystemet. I samtliga omkopplingsstationer, liksom nervändar, förutom i de sympatiska nervändsluten finns acetylcholin med som transmittorsubstans. De ställen i nervsystemet, där atropin har en anticholinergisk effekt, påverkas inte synapsen av nikotin. Detta gäller det parasympatiska nervsystemets nervändslut samt förmodligen en liten del av ganglietransmissionen. Men nikotinet påverkar samtliga ganglier, binjurar, kemo- och baroreceptorer samt vissa afferenta till hjärnan ingående signaler.

Nikotinetts effekt motsvarar därför i det perifera nervsystemet den algebraiska summan utav effekten i de bägge varandra motverkande systemen. Nikotineffekten kompliceras dessutom av effekten på binjurarna, som i sin tur utövar en effekt på olika organ.

I det centrala nervsystemet finns både monoaminer — dvs adrenalin — noradrenalin, dopamin

och serotonin, som påverkar den nervösa mekanismen, och i mycket stor utsträckning cholinocceptiva receptorer, en del med hämmande, andra med aktiverande egenskaper. Det är på de sistnämnda som nikotinet sätter in sin verkan.

Nikotin och binjurar

Något om nikotinets perifera effekter som väckt störst uppmärksamhet — den på fett — och glukosomsättningen:

Via sympatiska nervsystemets ganglier stimuleras binjuremärgen till frisättning av katekolaminer dvs adrenalin och noradrenalin. Katekolaminer frisätts också i det sympatiska nervsystemets nervändslut. Katekolaminerna i sin tur stimulerar dels glykolyzen, så att glukos strömmar in i blodbanan, dels lipolysen med ökning av de fria fettsyrorna. En rätt betydande kalorimobilisering kan dock åstadkommas utan att man i blodet på normala människor kan uppmäta någon större stegring av blodsockret, varför blodsockret inte kan användas som parameter på katekolaminutsöndringen. Fria fettsyrorna, FFA, har en mycket kort halveringstid på någon minut, men trots det ser man efter rökning stegring av FFA under första 10 minuterna. Huruvida höjd FFA skulle kunna ge upphov till arterioscleros är helt oklart. Att man vid mobilisering av fett också får ökade mängder kolesterol, triglycerider och phospholipider behöver inte heller i sig själv betyda att tendensen till atheromatos ökar. Har man däremot på kärlendotelet verkande enzymer, kan man tänka sig att cirkulerande fett lättare inlagras. Frågan om orsaker till atheromatos är ännu helt oklar och man tror sig veta, att i varje fall nikotin ensamt ej kan ansvara för atheromatos. Vid kronisk nikotinexposition har Schiewelbein i djurförsök på kaniner efter 8—10 månader hittat ökning av samtliga fettkomponenter i blodet, men efter 20 månader är det åter normalvärden. Det enda som kaninerna uppvisade efter 20 månader var en klar stegring av lipoproteinlipasaktiviteten i hjärta och aorta, men någon skillnad i atheromatosfrekvens fanns inte mellan nikotinexponerade och kontrollgrupp.

Övervikt

Hur förhåller det sig med nikotinabstinens och övervikt? Nikotin, i varje fall i måttliga mängder, åstadkommer en insulinfrisättning genom direkt påverkan på insulin i pancreas. Insulin möjliggör ett upptag av glukos i cellerna och här finns en möjlighet att nikotinet sammantaget med katekolaminernas glykolytiska effekt gynnar cellens ämnesomsättning. Kanske finns någonstans i detta komplexa metaboliska spel en förklaring till påståendet att rökavvanda under första tiden går upp i vikt trots samma kaloritillförsel. Här fordras omfattande metaboliska studier för att komma underfund med dels riktigheten av påståendet om viktökningen, dels för att klarlägga mekanismerna bakom.

Ett annat viktigt område för nikotinets perifera angreppspunkt är kärlbanan. Genom en kontraktion av kapillärerna i extremiteterna, vilket sker genom stimulering av alphareceptorer, ökar hjärtfrekvensen. Hos den friska ökar sannolikt såväl koronargenomblödning som slagvolym något. Ett är emellertid säkert, nikotin verkar inte lika på en kärllfrisk individ som på en kärllsjuk. Så har man t ex kunnat iakttaga hur patienter efter genomgången hjärtinfarkt eller med koronarischämi får en kraftigt sjunkande slagvolym efter nikotintillförsel.

Den kända förlängsammade läkningen vid sår på tolvfingertarmen anses bero på en av inkretinet åstadkommen hämning av såväl pancreassekretion som gallsekretion, vilket minskar bikarbonatflödet och därmed också försvårar neutraliseringen av syra i duodenum.

Nikotin påverkar binjurebarken med en utsvämning av corticosteroider. Man vet att corticosteroiderna försämrar kroppens immunförsvar. Ett dåligt immunförsvar innebär såväl ökad infektionskänslighet som en ökning av maligna tumörer. Vi vet också att rökarna drabbas mer av infektioner än andra samt har en överdödlighet i tumörsjukdomar, även andra än sådana som är lokaliserade till lungorna. Huruvida nikotinet i röken spelar en roll här vet vi däremot inte och detta borde bli föremål för forskning.

Nikotin och CNS

Så över till nikotinets effekt på centrala nervsystemet. För att undanröja missuppfattningar om perifer, indirekt påverkan av nikotin på centrala nervsystemet, skall här redovisas något om blod-hjärnbarriärens funktioner.

Hjärnan utgör 2 % av kroppsvikten och tillförs 16 % av det totala blodflödet. Blodhjärnbarriären är till för att skydda hjärnan från i blodet förekommande toxiska substanser. Detta åstadkommes genom ett lager av astrocyter som bildar ett skyddande skikt utanpå basalmembranen i kapillärendotelet. Blodhjärnbarriären har några läckor — ett i area suprema i hjärnstammen — det s k kräkcentrum — vilket utgör ett ändamålsenligt skydd för skadliga substanser i blodbanan. Ett läckageställe finns i bakre delen av hypofysen och ett i corpus pineale. Hos spädbarn har ännu inte blodhjärnbarriären utbildats till fullo, vilket kan ge upphov till tragiska centralnervösa läkemedelsbiverkningar, som man ej kan iakttaga hos vuxna.

Barriären släpper inte igenom proteiner eller substanser bundna till proteiner. Vattenlösliga substanser passerar i regel inte, såvida de inte har en molekylstorlek mindre än 8 Å. Glukosmolekylen är 4,5 Å. Fettlösliga ämnen går med lätthet igenom. Ämnets dissociationsgrad pK_a och blodets pH spelar dock in. Odissocierade former passerar lätt. Med ökande dissociationsgrad och därmed ökande vattenlöslighet minskar passage-möjligheterna. Tertiära aminer, t ex alkaloider (nikotin), passerar mycket snabbt och skiljer sig farmakologiskt helt från de kvartära ammoniumföreningarna, vilka inte passerar. En sådan substans är t ex hexametonium som har en ganglieblockerande effekt. Bland de substanser man vet ej penetrerar är acetylcholin, adrenalin och noradrenalin. Man kan därför ej få en påverkan på CNS av i blodet cirkulerande katekolaminer. Däremot penetrerar adrenalinets precursorer, som t ex dopamin, som efter passagen till hjärnan syntetiseras till adrenalin. Atropin går igenom, ej metylatropin. Det är kännedom om transmittorsubstansers och antitransmittorsubstansers förmåga att penetrera till centrala nervsystemet som gör att man kan analysera vilka effekter som är cen-

trala och vilka som är perifera när det gäller nikotin.

Av intresse är också att myxödem och olika skador på hjärnan t ex hjärnskakning, elchock, infektioner ökar penetrationsförmågan.

Nikotin och vakenhet

Den direkta effekten av nikotin som åstadkommes på centrala nervsystemet är en ökad cortical arousal — en vakenhetsstegring. Denna är sannolikt utlöst via det retikulära systemet, där centra finns för sömn- och vakenhetsreglering, men även centra för reglering av andning, hjärtaktivitet, kärltonus m m. Den centrala nikotineffekten kan avläsas i en desynkronisering av EEG både hos djur och människa.

Nikotinets inflytande på retikulär struktur i hjärnstammen skall jag försöka förklara med utgångspunkt från egna undersökningar:

Balansbanorna löper i ett brett centralt stråk från balanskärnorna genom det retikulära systemet till ögonmuskelkärnorna. Vid en balanssinnesretning får man långsam rörelse av ögonen åt ena hållet. Genom vakenhetscentrum i det retikulära systemet åstadkommes en korrigerande, återförande snabb ögonrörelse som uteblir om personen sover. Hos vakna individer kommer emellertid den rytmiska samverkan mellan sinnesimpulsen och vakenhetscentrum att åstadkomma något vi kallar nystagmus — en långsam och en snabb ögonrörelse.

Nikotinet påverkar selektivt den i vakenhetscentrum utlösta hastiga fasen så att den reagerar mycket snabbare på en utifrån kommande sinnesretning. På detta sätt kan man alltså direkt i hjärnstammen iakttaga en vakenhetsstegring samtidigt som det utifrån kommande sinnesintrycket ges en minskad chans att nå sitt budskap till hjärnan. Utifrån detta skulle man kunna förklara varför nikotinet har en såväl centralstimulerande som avstressande eller avskärmande inverkan. Detta skulle också förklara varför personlighetstyper med extrovert, hysteroid läggning har glädje av ett preparat som ökar deras "inner world content" och hjälper dem att stressa av. Vid Psykologiska institutionen i Lund fann nämligen Nilsson och

.....
*Nikotinet bör beaktas som en viktig faktor vid
läkemedelsinteraktion.*
.....

Tibbling att storrökare till övervägande del bestod av människor med denna personlighetsläggnings, dvs den extroverta, impulshandlande, hysteroida typen. Detta är också den dominerande personlighetstypen man återfinner hos olycksdrabbade unga bilförare. Om någon skulle finna att trafikolyckor och rökning hänger ihop, bör man alltså ha i minnet att det kan bero på en likhet i personligheten mellan storrökare och olycksfåglar.

Beträffande frågan om nikotin i centrala nervsystemet kan ge upphov till drogberoende, har det sista året kommit ett arbete av Stolerman och medarbetare, som visade att en central nikotinblockering med mecamlamin åstadkom en ökning av tobakskonsumtionen medan den perifert verkande nikotin antagonist, pentolinium ej påverkade tobakskonsumtionen.

Nikotin och andra droger

Till sist några ord om läkemedelsinteraktion:

I landet har vi börjat få professurer i klinisk farmakologi. Detta har medfört ett stort uppsving för läkemedelsforskningen. I våra läkemedelskataloger har sista åren tillkommit svällande kapitel om läkemedelsinteraktion. Hittills har inte ett ord nämnts om nikotin i dessa, trots att denna substans tillförs en stor del av den vuxna befolkningen i kombination med substanser som måste ha klart antagonistisk eller synergistisk verkan. Här bör man vänta stora forskningsinsatser. Jag skall bara nämna ett exempel — tymoleptika som orosdämpande och stämningshöjande drog inom psykiatri. De tricykliska tymoleptika ökar starkt känsligheten även för små doser av adrenalin och noradrenalin, varför det t ex varnas för att ge lokalbedövning där adrenalin ingår. Inget sägs om riskerna för adrenalin-noradrenalinpåverkan genom tobaksrökning. Att psykiatri inte föregår med gott exempel när det gäller rökning, utan snarare röker för att hålla sin patient sällskap kan knappast gynna det terapeutiska resultatet, i varje

fall inte vid dessa tillstånd med oro och depression.

Till sist något om vad jag personligen tror om varför nikotinet haft sådan framgång i vårt moderna samhälle: Sannolikt beror det på nikotinet avstressande egenskaper mer än på grund av dess stimulerande. Även vår Herre tycks vara övertygad om samma förhållande, vilket belyses av ett citat från en gammal negerbild från Amerika på 1600-talet: "In the beginning the Lord make Adam" — och här kommer nu behovet av stimulation in — "and the Lord felt very sorry about Adam so He make Eve" — och här kommer anti-stressen in — "and the Lord felt still sorry about Adam so He make Tobacco".

REFERENSER

- Bradley, P. B., Wolstencroft, J. H.: Effects of acetylcholine, nicotine and muscarine on brain stem neurons. *Ann. of the New York Academy of Sciences*, 142: 15—20, 1967
- Domino, E.: Electroencephalographic and behavioral arousal effects of small doses of nicotine: A neuropsychopharmacological study. *Ann. of the New York Academy of Sciences* 142: 216—244, 1967
- Goodman and Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. The Macmillan Company, New York, 1965
- Kontorek, Solomon, McCreight, Johnson, Jacobson: Effects of nicotine on gastrointestinal Secretions. *Gastroenterology* 60: 1098—1105, 1971
- Nilsson, A., Tibbling, L.: Personlighetsskillnader mellan rökare med olika cigarettkonsumtion. *Socialmedicinsk Tidskrift* 2: 87—90, 1971
- Schievelbein, Eberhardt: Cardiovascular actions of nicotine and smoking. *J. Natl. Cancer Inst.* 48: 1785—94, 1972
- Schievelbein, H., Werle, E.: Mechanism of the release of amines by nicotine. *Ann. of the New York Academy of Sciences* 142: 72—82, 1967
- Schievelbein, Londong, Grumback, Remplik: Nicotine and arteriosclerosis, *Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem.* 8: 190—6, 1970
- Schmiterlöv, C. G., Hansson, E., Andersson, G., Appelgren, L.-E., Hoffman, P. C.: Distribution of nicotine in the central nervous system. *Ann. of the New York Academy of Sciences*. Vol 142: 2—14, 1967

Sherman, G.: A possible determinant of drug action — the blood brain barrier. *Ann. J. of Pharmacy* 142: 3, 127—133, 1970
Stolerman, J. P.: *Goldfarb, T., Fink, R., Jarvik, M. E.:* Influencing cigarette smoking with nicotine antagonists. *Psychopharmacologia* 28: 247—259, 1973
Synonymregister över farmaceutiska specialiteter 1972—73. Apoteksbolaget AB. Informationsavdelningar, Stockholm

Tibbling, L.: The slow and fast phase of induced nystagmus, Studentlitteratur, Lund 1970
Tjälve, Popov: Effect of nicotine and nicotine metabolites on insulin secretion from rabbit pancreas pieces. *Endocrinology* 92: 1343—8, 1973
K. O. Møller: Farmakologi, Handbok Nyt Nordiska Forlag, Arnold Busck, Köpenhamn 1958

Prenumerera för år 1975 på Socialmedicinsk Tidskrift

Prenumerationspris:
Helår kr 45, halvår 25
För studerande helår kr 25
Kollektivprenumeration kr 40
(minst 25 ex. pren. direkt hos redaktionen)

SOCIALMEDICINSK TIDSKRIFT

Postadress: Fack, 104 01 Stockholm 60. Tel. 08/83 20 83, 87 34 91. Postgiro 11 79-1