

METABOLISMUS NIKOTINU U ČLOVĚKA

Z. Zloch

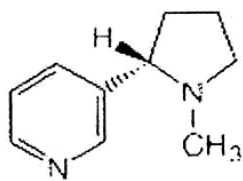
Ústav hygieny LF UK Plzeň

Výskyt nikotinu

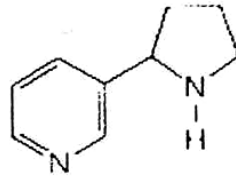
- Cigaretový tabák obs. 1 – 1.5 % nikotinu, tj. 95 % všech přítomných alkaloidů
- Minoritní alkaloidy: nornikotin, anatabin, anabasin
- Při inhalaci kouře se absorbuje 1 – 1.5 mg nikotinu

Struktura nikotinu a jeho analogů

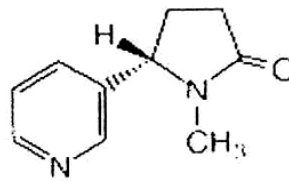
NICOTINE METABOLISM



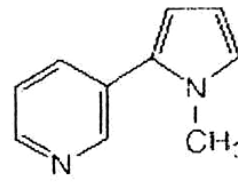
(S)-Nicotine



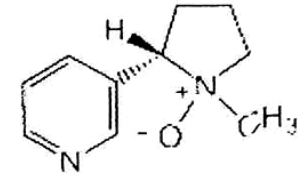
Nor nicotine



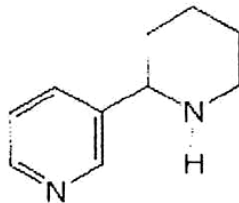
(S)-Cotinine



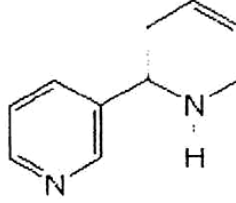
β-Nicotyrine



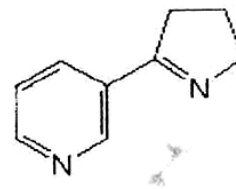
(S)-Nicotine N-oxide



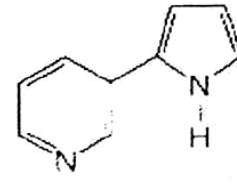
Anabasine



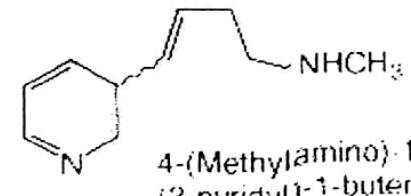
Anatabine



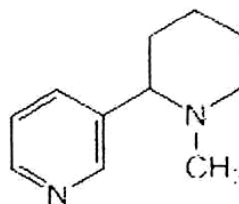
Myosmine



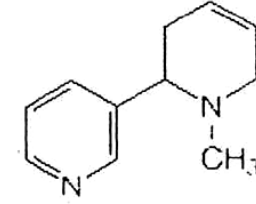
β-Nornicotyrine



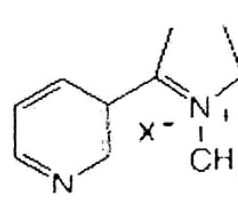
4-(Methylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butene
(Metanicotine)
cis or trans



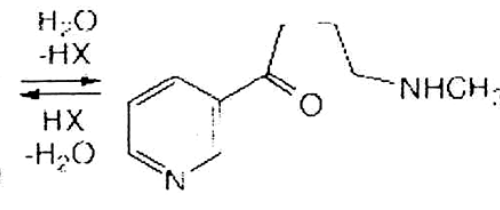
N'-Methylanabasine



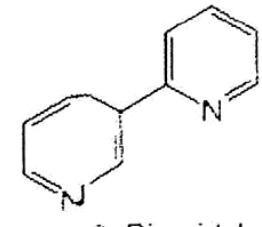
N'-Methylanatabine



N'-Methylmyosmine



4-(Methylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone
(Pseudooxynicotine)



2,3-Bipyridyl

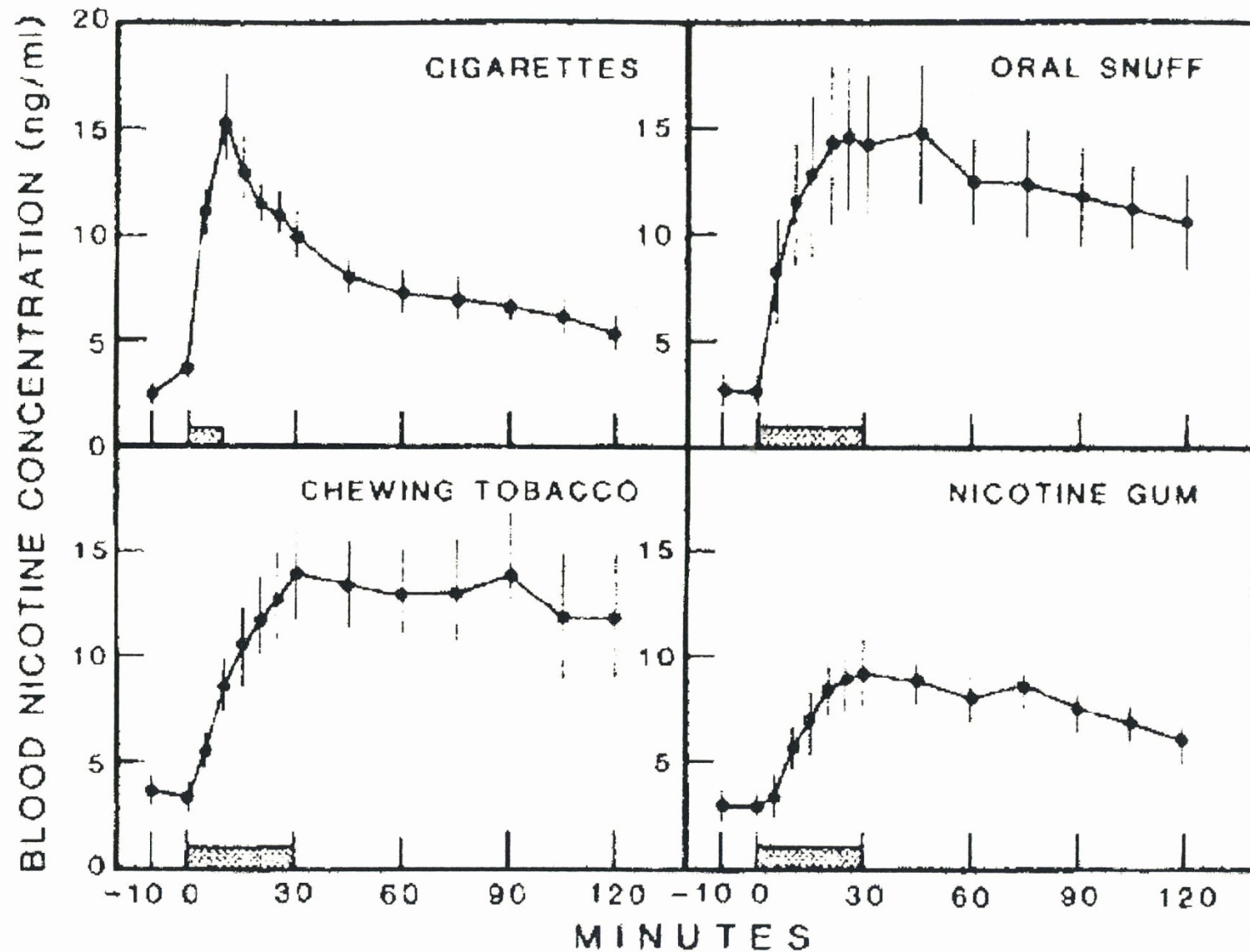
Absorpce

- Nikotin je slabá zásada ($pK_a = 8.0$), membránami prochází v neionizovaném stavu
pH tabákového kouře je 5.5 – 6.0 resp. 6.5 tzn. jen omezená absorpce v bukové sliznici
pH aerosolu je 6.0 – 7.8, tzn. Velmi dobrá absorpce v alveolách
- nikotin dosahuje mozku během 10 – 20 vteř., dobu lze regulovat technikou kouření
- maxim. koncentrace nikotinu v krvi se dosahuje po 5 – 7 min.
- Po aplikaci per os se nikotin absorbuje v tenkém střevu během 60 min.,
- V žaludku a játrech působí first pass effect

Distribuce

- V krvi je nikotin ze 70 % v ioniz. stavu a ze 30 % v neionizovaném
- nikotínémie je 20 – 100 ug / l , jen 5 % nikotinu je vázáno na plazmatické bílkoviny
- rychle proniká do mozku a dále do jater, ledvin, sleziny, plic a kosterního svalstva, ***minim.*** do tukové tkáně
- biol. poločas nikotinu je přibl. 2 h, při intenzívním kouření až 11 h
(silný kuřák udržuje stále významnou nikotínemii, a to i v době spánku)

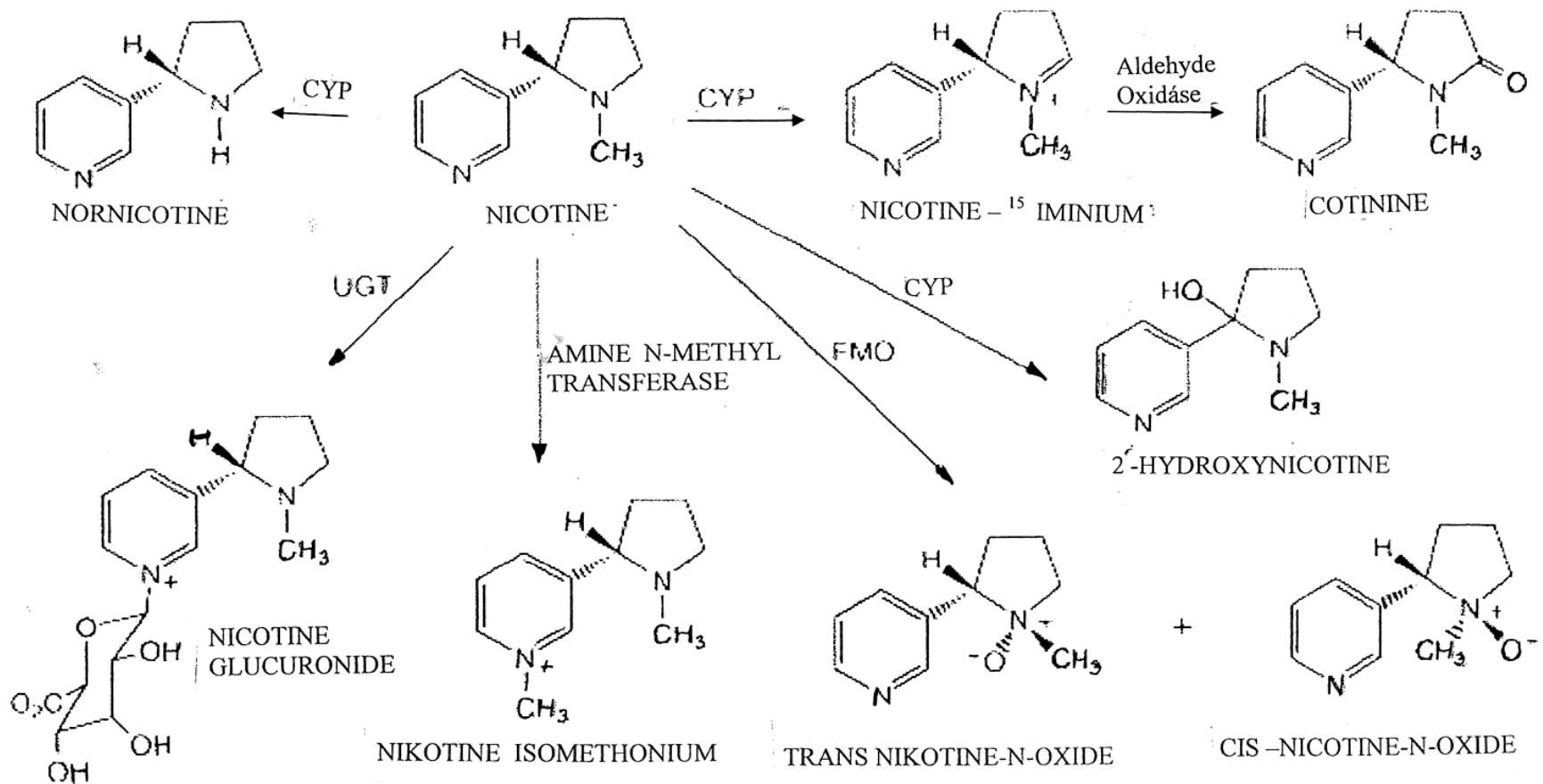
Distribuce



Metabolismus

V játrech vzniká 6 hlavních metabolitů nikotinu

HUKKANEN ET AL.



Metabolismus

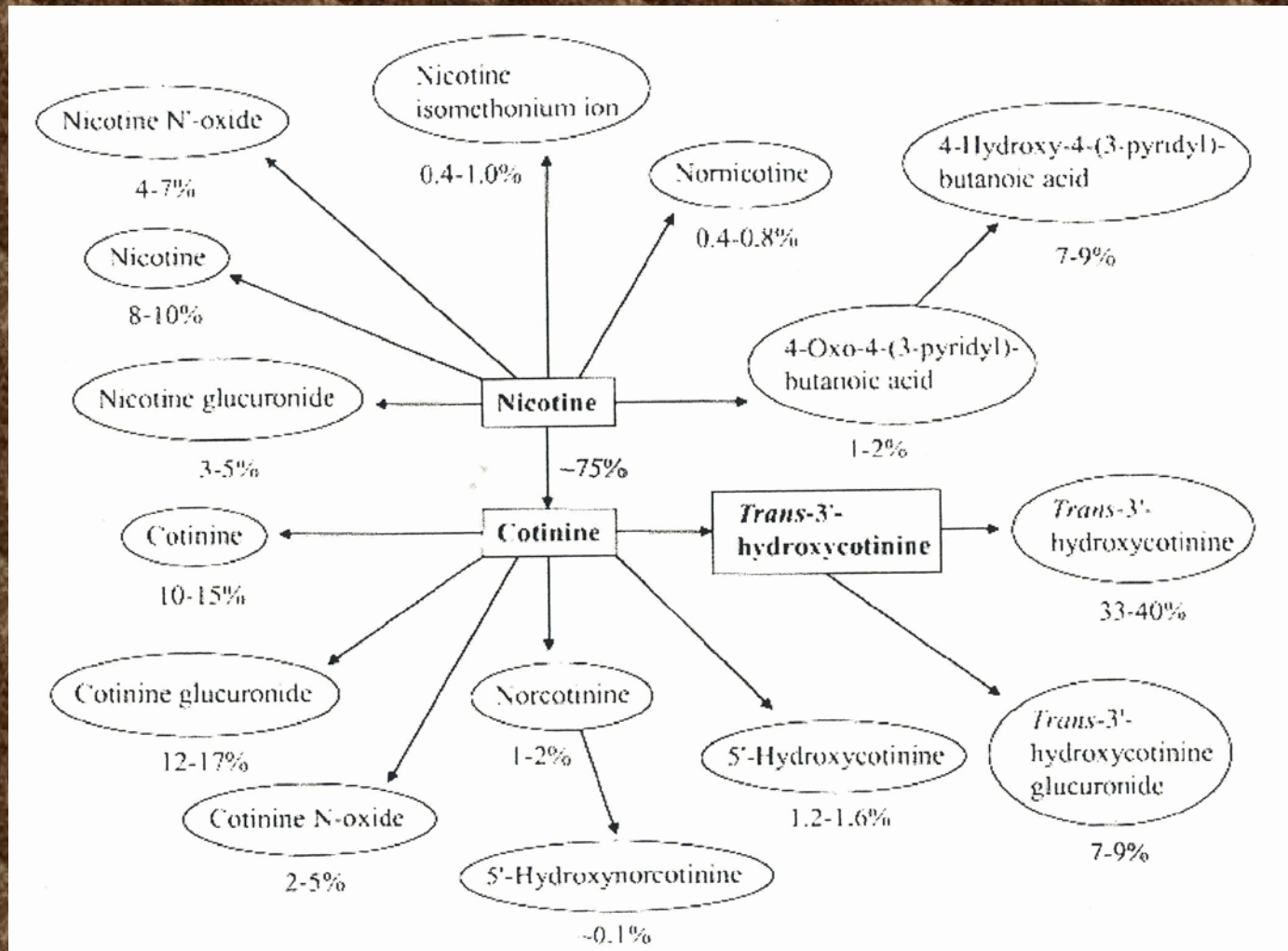
1. **kotinin** (ze 70 % nikotinu) , vzniká:
 - a/ účinkem CYP 450 2A6 (nikotinimin a 5'-OH-nikotin) jeho normální hladina v krvi je 250 – 320 ug / l
 - b/ účinkem cytoplazmatické aldehydoxidas
2. **nikotin-N'- oxid** (ze 4 – 7 % nikotinu) působením FMO 3, není dále transformován, může být redukován bakteriemi na nikotin
3. **pyridin-isomethoniový ion = N-methylnikotin**, produkt N-methylace, který se dále glukuroniduje, je farmakologicky aktivní
4. **nornikotin** – vzniká oxid. Demethylací (CYP450), rovněž přirozeně přítomen v tabáku
5. **2'-OH-nikotin** , který přechází na 4-(methylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (prekarcinogen) a na **kys. 3-pyridyloctovou** , která je terminálním metabolitem nikotinu (vylučována močí, z 10 – 15 % nikotinu)

Metabolismus kotininu

- je z 15 % vylučován močí,
zbytek se transformuje na 6 metabolitů:

- **3'-OH-kotinin**, jako O-glukuronid je hlavním metabolitem v moči
- **5'-OH-kotinin**, minoritní metabolit
- **kotinin-N-oxid**, je tvořen CYP 450, může být redukován na kotinin
- **kotinin-methionový ion**, vzniká v nepatrném množství
- **kotininglukuronid**, v nepatrném množství
- **nornikotin**, vzniká demethylací kotininu

Kvantitativní vyznačení metabolických drah nikotinu a kotininu



Celková klírens nikotinu: 1200 ml / min

Celková klírens kotininu: 45 ml / min

Jaterní enzymy metabolizující nikotin a kotinin u člověka

- **CYP 450 2A6** – hydroxylace v poloze 3' a část. 2'a 5' je kompetitivně inhibován kumarinem a metoxsalenem, výrazně polymorfní, používán k fenotypisaci 2A6
- **Aldehyddehydrogenasa** cytosolová, v játrech konvertuje nikotin na kotinin
- **FMO 3** -katalyzuje N'-oxidaci nikotinu, používán k fenotypizaci MFO 3
- **Amino-N-methyltransferasa** – katalyzuje N-methylaci nikotinu
- **UDP-glukuronyltransferasa** – glukuronidace nikotinu i kotininu

Ovlivnitelnost metabolismu nikotinu

Fysiologické vlivy

Dieta : grapefruit inhibuje CYP 3A4 a 2A6
vodnice zvyšuje tvorbu nikotینگlukuronidu
a kotininglukuronidu mentol prodlužuje
poločas kotininu kumarol inhibuje
oxidační metabolismus nikotinu

Věk: ve stáří je snížena aktivita CYP 450 a
celk.klírens až o 50 %

Spánek: zpomaluje se metabolismus nikotinu

Pohlaví: muži metabolizují nikotin pomaleji než
ženy

Těhotenství: urychluje se metabolismus nikotinu
minim. o 50 %

Patologické stavy

Alkohol. poškození jater

- snížení metabolismu nikotinu

Selhání ledvin

- snížení metabolismu nikotinu

Hepatitis A

- snížení metabolismu nikotinu

Léky

**Induktory enzymů metabolizujících
nikotin:**

např. rifampicin, fenobarbital,
hormonální antikoncepce, pyrazol

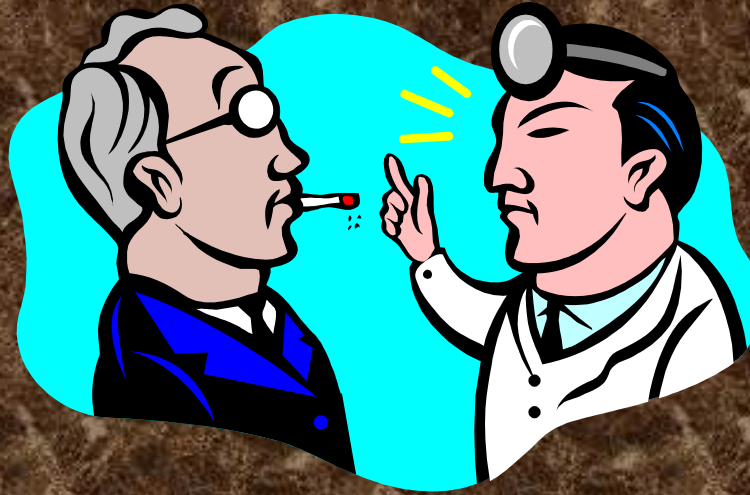
Inhibitory:

např. tryptamin, kumarin, pilokarpin

Vylučování

- glomerulární filtrací a tubulární sekréci
- reabsorpce je závislá na pH moči
- při kyselé moči je nikotin ionizován a tubulární reabsorpce je minimální
- při pH moči 4.4 renální klírens stoupá z 50 až na 600 ml / min
- kotinin je méně bazický než nikotin, při fyziologickém pH není ionizován a snadněji se vylučuje močí

Závěr



**Metabolismus nikotinu podmiňuje
rychlý nástup jeho psychotropních
účinků, nepatrnou toleranci a silný
návyk**