

# Melatonín a jeho potenciálne využitie v anestéziológii a intenzívnej medicíne (1. časť)

MUDr. Boris Bilý, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. František Sabol, PhD., MPH<sup>1</sup>, doc. MUDr. Pavol Török, CSc.<sup>2</sup>,  
MUDr. Peter Čandík, PhD.<sup>2</sup>, MUDr. Viktória Kováčová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika srdcovej chirurgie UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice

<sup>2</sup>Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice

V súčasnosti sa operačné výkony realizujú aj u polymorbídnych pacientov z rizikových skupín pre vznik pooperačných komplikácií. Dôležitú skutočnosť predstavuje dostupnosť nových farmakologických molekúl, ktoré pri správnej indikácii pomáhajú pomerne úspešne zvládnuť manažment pridružených pooperačných komplikácií. Melatonín sa vyznačuje niekoľkými zaujímavými vlastnosťami. Reguluje cirkadiánnu rytmus a okrem toho má aj antioxidantný, onkostatický, protizápalový, antinociceptívny a antikonvulzívny účinok. Spomínané vlastnosti účinnej látky možno využiť pri liečbe pacientov v kritickom stave. Melatonín predstavuje substanciu produkovanú epifýzou a je uvoľňovaný priamo do cirkulácie v závislosti od cirkadiálneho rytmu. Biosyntéza melatonínu je pod kontrolou sympatického nervového systému. Melatonín podaný v premedikácii znižuje pooperačnú bolesť a spotrebu opiátov. Analgetický účinok melatonínu je sprostredkovaný cez melatonínové MT1 a MT2 receptory a súvisí aj s nepriamym nárastom endogénnej produkcie opioidov. Anestézia, ako aj samotná operácia menia cirkadiánnu vzor produkcie melatonínu. Aplikácia lokálnych anestetík vedie k poklesu plazmatických hladín melatonínu. Opiátová analgézia využívaná pri veľkých chirurgických výkonoch zvyšuje plazmatické hladiny melatonínu tým, že stimuluje *N*-acetyltransferázu, čím v konečnom dôsledku zvyšuje syntézu melatonínu. Chirurgickí pacienti vykazujú pokles plazmatických hladín melatonínu po operácii. Tento pokles je dôsledkom spotrebovania melatonínu (antioxidant) v snahe neutralizovať reaktívne formy kyslíka, uvoľňujúce sa počas operácie. Kortikosteroidy znižujú aktivitu *N*-acetyltransferázy v epifýze, čím zvýšené hladiny kortizolu negatívne ovplyvňujú syntézu melatonínu. Rôzne anestetické preparáty môžu mať pooperačne odlišný vplyv na plazmatické hladiny melatonínu. Anestézia navodená izofluranom a propofolom spôsobuje zvýšenie hladín melatonínu v plazme. Pozoruje sa pokles vyplavovania melatonínu po spinálnej a celkovej anestézii (tzv. fáza postanestetického oneskorenia v sekrécii melatonínu). Melatonín má hypnotické účinky (tzn. navodzuje stratu vedomia). Táto strata vedomia je sprevádzaná zmenou EEG aktivity podobnej tej, ktorú možno pozorovať v priebehu intravenózne a inhalačne indukovanej anestézie. Melatonín podávaný p. o. sa používa na zmiernenie „choroby časových pásiem“, na liečbu spánkových porúch u slepých pacientov či u pacientov so syndrómom oneskorenej fázy spánku. Premedikácia melatonínom je asociovaná s predoperačnou anxiolýzou a sedáciou bez zhoršenia psychomotorickej aktivity či vplyvu na kvalitu pamäti. Melatonín v premedikácii taktiež znižuje výskyt delíria v bezprostrednom pooperačnom období. Liečba melatonínom redukuje latenciu zaspávania, zlepšuje schopnosť zaspáť a predlžuje celkový spánok. Premedikácia melatonínom redukuje dávku propofolu a thiopentalu potrebnú na pokles odpovede na slovné povel a zrkovú stimuláciu. Melatonín, ako aj viac potentné melatonínové analógy 2-brommelatonín a fenylmelatonín majú anestetické účinky. Anestetická dávka melatonínu navodí EEG záznam podobný tomu, aký sa pozoruje po podaní thiopentalu a propofolu. Melatonín a jeho analógy sa vyznačujú potentným antinociceptívnym efektom. Melatonínom indukovaná analgézia je výsledkom uvoľňovania  $\beta$ -endorfinov. Centrálna pôsobenie melatonínu sprostredkúva uľahčenie GABAergickej transmisie moduláciou GABA receptorov.

**Kľúčové slová:** melatonín, analgézia, anestézia, antioxidant, anxiolýza

## Melatonin and its potential use in anesthesiology and intensive care

Currently, surgical procedures are carried out also in polymorbid patients from risk groups for the development of postoperative complications. An important point represents the availability of new pharmacological molecules which, by properly indication helping quite successfully master the management of associated postoperative complications. Melatonin is characterized by several interesting features. It regulates the circadian rhythm, and in addition, it has an antioxidant, oncostatic, anti-inflammatory, antinociceptive and anti-convulsive effect. Mentioned properties of the active ingredient can be used in the treatment of patients in critical condition. Melatonin is a substance produced by the pineal gland and is released directly into the circulation as a function of circadian rhythm. Melatonin biosynthesis is controlled by the sympathetic nervous system. Melatonin administered at premedication reduces postoperative pain and opioid consumption. The analgesic effect of melatonin is mediated via melatonin MT1 and MT2 receptors and is also related to an indirect increase in the production of endogenous opioids. Anesthesia and the operation itself alter the circadian pattern of melatonin production. Application of local anesthetic resulting in reduced plasma levels of melatonin. Opioid analgesia used in major surgical operations elevates plasma melatonin levels by stimulating the *N*-acetyltransferase, which ultimately increases the synthesis of melatonin. Surgical patients show a decrease in plasma levels of melatonin after surgery. This decrease is due to consumption of melatonin (an antioxidant) to neutralize the reactive oxygen released during operation. Corticosteroids reduce the activity of *N*-acetyltransferase in the pineal gland, which elevated cortisol levels negatively affect melatonin synthesis. Various anesthetic agents postoperatively may have different effects on plasma melatonin levels. Anesthesia induced by isoflurane and propofol causes an increase in plasma melato-

nin levels. It records the reduced release of melatonin after spinal and general anesthesia (i. e. postanesthetic phase delay in melatonin secretion). Melatonin has a hypnotic effect (i. e. induces loss of consciousness). This loss of consciousness is accompanied by a change in EEG activity similar to that may be seen within intravenous and inhalation induced anesthesia. Melatonin administered per os is used to alleviate the "jet-lag disease", the treatment of sleep disorders in blind patients or in patients with delayed sleep phase syndrome. Melatonin premedication is associated with preoperative sedation and anxiolysis without deterioration in psychomotor activity or impact on the quality of memory. Melatonin treatment reduces sleep latency, improves the ability to fall asleep and increases whole sleep. Melatonin premedication reduces the dose of propofol and thiopental needed to drop the responses to verbal commands and visual stimulation. Melatonin and the more potent melatonin analogues like 2-brommelatonin and fenylmelatonin possess anesthetic properties. Anesthetic dose of melatonin induces EEG record similar to that observed after administration of propofol and thiopental. Melatonin and its analogs exhibit potent antinociceptive effect. Melatonin-induced analgesia is a result of the release of  $\beta$ -endorphins. Central action of melatonin mediates facilitated GABAergic transmission by modulating the GABA receptors.

**Key words:** melatonin, analgesia, anesthesia, antioxidant, anxiolysis

Anestéziol. intenzívna med., 2016; 5(1): 11–15

## Úvod

V súčasnosti sa operačné výkony realizujú aj u polymorbídnych pacientov z rizikových skupín pre vznik pooperačných komplikácií. Dôležitú skutočnosť predstavuje dostupnosť nových farmakologických molekúl, ktoré pri správnej indikácii pomáhajú pomerne úspešne zvládnuť manažment pridružených pooperačných komplikácií. Melatonin predstavuje substanciu, ktorá je syntetizovaná v pinealocytoch epifýzy z tryptofánu. Epifýzou je uvoľňovaný priamo do cirkulácie v závislosti od cirkadiálneho rytmu. Melatonin sa vyznačuje z pohľadu anestéziológie a intenzívnej medicíny niekoľkými zaujímavými vlastnosťami. Reguluje cirkadiálny rytmus tým, že navodzuje hypnotický účinok, čím urýchľuje nástup zaspávania, a zároveň zlepšuje fázový cyklus spánku, ako aj jeho efektívnosť. Spolupodieľa sa na regulácii reprodukčnej osi a okrem toho má aj antioxidantný, onkostatiký, protizápalový, antinociceptívny a antikonvulzívny účinok. Spomínané vlastnosti melatonínu možno využiť pri liečbe pacientov v kritickom stave s poruchou spánku, pooperačným delíriom či závažnou sepsou.

## Syntéza melatonínu a jeho metabolizmus

Epifýza bola po prvýkrát identifikovaná ako zdroj melatonínu v roku 1958 Aaronom Lernerom a jeho spolupracovníkmi. Lerner et al., izolovali aktívny faktor (*N*-acetyl-5-metoxytryptamín) z hovädzieho extraktu epifýzy a pomenovali túto substanciu melatonin vzhľadom na jej schopnosť agregovať pigmentové granuly u obojživelníkov. Epifýza je anatomická štruktúra veľkosti hrášku, lokalizovaná v strednom mozgu medzi obidvoma talamickými jadrami ležiacimi nad treťou mozgovou komorou. Svojím umiestnením je situovaná mimo hemato-encefalickú bariéru. Epifýza je tvorená pinealocytmi obkolesenými spojivovým tkanivom a je bohato iner-

vovaná sympatikovými nervovými zakončeniami zo superiorných cervikálnych ganglií a parasympatikovými nervovými zakončeniami zo sféropalatínneho a očíkého ganglia (1).

Melatonin predstavuje substanciu produkovanú epifýzou, ale v menšom množstve aj inými tkanivami (napríklad GIT-om, sietnicou oka, krvnými doštičkami či kožou), vykazujúcu svoju aktivitu v nočných hodinách (2). V epifýze je jeho produkcia stimulovaná tmou nezávisle od spánku. Naopak, inhibíciu produkcie melatonínu spôsobuje expozícia svetlu. Tma stimuluje fotoreceptory sietnice oka k uvoľňovaniu noradrenalínu, ktorý aktivuje  $\alpha_1$ - a  $\beta_1$ -adrenergické receptory v epifýze. Vzniknuté akčné potenciály sa prenášajú do *suprachiasmatického jadra* a následne do *paraventriculárneho jadra*. Z *paraventriculárneho jadra* sa akčné potenciály prenášajú do superiorných cervikálnych ganglií a miechy. Za tmy dochádza k uvoľňovaniu noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení superiorných cervikálnych ganglií v epifýze, čo vedie k zvýšenej tvorbe melatonínu (1). Biosyntéza melatonínu je teda pod kontrolou sympatika, a je spustená primárne nárastom hladín cAMP v bunkách epifýzy, sekundárne aktiváciou  $\beta_1$ -adrenergických receptorov, sprostredkovanou noradrenalínom. Nárast aktivity cAMP stimuluje *N*-acetyltransferázu, enzým zodpovedný za konverziu serotonínu na *N*-acetylserotonin. Niektoré z génov, ktoré sú exprimované v epifýze (ako napríklad Per1), sú taktiež regulované noradrenalínom (3).

Syntéza melatonínu začína pri aminokyseline *L*-tryptofánu, ktorá je vychytávaná z cirkulácie a pomerne priamočiarom spôsobom sa získava koncový produkt. Dôležité na hodnotenie úlohy melatonínu v regulácii cirkadiálneho rytmu bolo demonštrovať, že *O*-metylácia *N*-acetylserotonínu predstavuje z časti závislý dej. Tieto dependentné efekty sú sprostredkované zásahom sympatika prostredníctvom superiór-

ných cervikálnych ganglií. Syntéza serotonínu a melatonínu sa vyznačuje diurnálnym rytmom, keď hladiny serotonínu sú výrazne vyššie v priebehu dňa, kým hladiny jeho derivátov, *N*-acetylserotonínu a melatonínu, dosahujú peak v nočných hodinách (4). Konverzia serotonínu na *N*-acetylserotonin sa dlho považovala za limitujúci krok v syntéze melatonínu, zatiaľ čo „hnacia sila“ diurnálneho rytmu melatonínu koreluje s noradrenalin-dependentnou zmenou v aktivite *N*-acetyltransferázy. Paralelne s nárastom enzymatickej aktivity koreluje aj nárast transkripcie *N*-acetyltransferázovej mRNA. Nedávna práca (5) podporuje tvrdenie, že aktivita *N*-acetyltransferázy nie je limitujúcim krokom v syntéze melatonínu. Melatonin nie je po syntéze iba uskladnený v epifýze, ale difunduje do krvného obehu a po čase sa distribuuje do všetkých tkanív vzhľadom na jeho lipofilitu.

Normálna fyziologická plazmatická hladina melatonínu počas dňa je veľmi nízka. Začína stúpať v noci okolo 22. hodiny. Vrcholová hladina (peak) melatonínu v plazme sa dosahuje približne o 3. hodine ráno. Návrat k denným plazmatickým hladinám býva okolo 9. hodiny. Endogénna produkcia melatonínu predstavuje približne 30  $\mu\text{g}/\text{deň}$ . Peakové plazmatické hladiny melatonínu dosahujú približne 100 pg/ml. Enterochromafinné bunky gastrointestinálneho traktu taktiež syntetizujú melatonin. Sekrécia melatonínu z GIT-u prispieva k udržiavaniu fyziologicky nízkych plazmatických hladín melatonínu počas dňa a nie je pod cirkadiálnou kontrolou *suprachiasmatického jadra* (3).

Cirkulujúci melatonin (endogénny aj exogénny) je metabolizovaný z 99 % predovšetkým v pečeni pôsobením oxidázových systémov (CYP systém alebo cytochróm P-450 systém) na 6-hydroxymelatonin. V ďalšom kroku je melatonin konjugovaný buď cestou sulfonylácie s kyselinou sulfurovou na 6-sulfátoxymela-

tonín (6-SMT), či v menšom percente prípadov glukuronyláciou s glukurónovou kyselinou. Melatonín podávaný *per os* sa vyznačuje významným metabolizmom 1. prechodu (sledu) a jeho absolútna biologická dostupnosť v organizme dosahuje približne 15 %, hoci sa pozoruje značná variabilita medzi jednotlivcami (10 % – 56 %). Značná variabilita v biologickej dostupnosti melatonínu pozitívneho perorálne spočíva v interindividuálnych rozdieloch v expresii a aktivite hepatálneho cytochrómu P-450 1A2 (CYP1A2), ktorý je primárne zodpovedný za metabolizmus melatonínu. Konjugovaný melatonín je eliminovaný obličkami (1 % predstavuje biologicky nezmenený melatonín) a u zdravých osôb vylučovanie 6-SMT močom zodpovedá sekrécii melatonínu. Okrem tohto hepatálneho metabolizmu predstavuje štiepenie oxidovaného pyrolového kruhu v tkanivách (vrátane CNS) hlavnú metabolickú cestu. Melatonín má počas rozpadu ( $t_{1/2}$ ) 30 – 45 minút, ktorý býva u pacientov s cirhózou pečene predĺžený až na 100 minút. Exogénna dávka > 0,3 mg *per os* produkuje u ľudí suprafyziologické plazmatické hladiny melatonínu. Primárnym metabolitom je *N*-acetyl-*N*-formyl-5-metoxamín (AFMK), ktorý je deformovaný alebo arylovaný formamidázou, respektíve hemoperoxidázou na *N*-acetyl-5-metoxamín (AMK). Kolísanie v plazmatických hladinách melatonínu sa vyskytuje rýchlo vzhľadom na kombináciu syntézy, ktorá môže byť náhle prerušená expozíciou svetlu ( $t_{1/2}$  *N*-acetyltransferázy je cca 3 minúty), a rýchly hepatálny klírens. Výsledný metabolit predstavuje potentný antioxidant, ktorý podporuje mitochondriálnu funkciu (6).

### Fyziologická úloha melatonínu

Melatonín má niekoľko významných fyziologických funkcií. Reguluje cirkadiálny rytmus, spolupodieľa sa na regulácii reprodukčnej osi, a navyše, má antioxidantný, onkostatiký, protizápalový, antinociceptívny a antikonvulzívny účinok. Známa je aj schopnosť melatonínu udržať mitochondriálnu funkciu jednotlivých telesných orgánov navzdory pôsobeniu oxidačného stresu. Melatonín podaný v premedikácii signifikantne znižuje v prvých 36 hodinách pooperačnú bolesťivosť a spotrebu opiátov. Analgetický účinok melatonínu je sprostredkovaný cez melatonínové MT1 a MT2 receptory, ktorých aktivácia vedie k poklesu aktivity cAMP v bunkách, čo v konečnom dôsledku vplyva na funkciu draslíkových a kalciových kanálov. Analgetický účinok súvisí aj s nepriamym nárastom endogénnej

produkcie opioidov a vplyvom na expresiu mRNA, ktorá inhibuje uvoľňovanie kyseliny arachidónovej (7). Zaujímavosťou je, že exogénne podávaný melatonín pôsobí proti anestéziou indukovanej apoptickej neurodegenerácii vo vyvíjajúcom sa mozgu potkana, čiastočne v mozgovej kôre a prednom talame. To nám umožňuje sa domnievať, že melatonín pôsobí neuroprotektívne v týchto areách mozgu. Tento protektívny efekt je pravdepodobne sprostredkovaný inhibíciou mitochondriálnej apoptickej kaskády. Podávanie melatonínu je asociované s pozitívnou stimuláciou antiapoptického proteínu bcl-X<sub>L</sub>, redukciiu uvoľňovania anestéziou indukovaného cytochrómu *c* do cytoplazmy a poklesom aktivácie anestéziou indukovanej kaspázy-3 (8). Avšak, tieto potenciálne benefiálne účinky neboli doteraz ešte úplne preskúmané u chirurgických pacientov a ani u pacientov s nutnosťou intenzívnej starostlivosti. Melatonín u týchto pacientov nebol zaradený medzi antioxidantnú liečbu so zameraním na ochranu myokardu.

### Efekt anestézie a operačného výkonu na homeostázu melatonínu

Anestézia, ako aj samotná operácia menia normálny cirkadiálny vzor produkcie melatonínu, ale dostupné literárne údaje o veľkosti narušenia melatonínovej homeostázy nie sú jednotné. Perioperačné plazmatické hladiny melatonínu boli skúmané u pacientov podstupujúcich operácie na pažeráku, gynekologické a kardiochirurgické operačné výkony (9). Dôležité je si uvedomiť, že skutočná nameraná plazmatická hladina melatonínu predstavuje rozdiel medzi jeho sekréciou a elimináciou. Faktory zo strany pacienta, anestézie a stresová odpoveď organizmu na samotný operačný výkon majú vplyv na rovnováhu medzi sekréciou a elimináciou melatonínu. Z tohto dôvodu, v závislosti od tejto rovnováhy, perioperačné plazmatické hladiny melatonínu môžu byť buď zvýšené, alebo znížené v porovnaní s fyziologickými hladinami počas dňa.

V dvoch štúdiách sa pozorovalo zvýšenie perioperačných plazmatických hladín melatonínu (9), zatiaľ čo ďalšia štúdia udávala pokles koncentrácií melatonínu v porovnaní s jeho fyziologickými hladinami v priebehu dňa. Perioperačne navodená strata vedomia (tma) ako priamy dôsledok celkovej anestézie nie je príčinou zaznamenaného nárastu plazmatických hladín melatonínu. Hladiny *N*-acetyltransferázy počas dňa, ktoré sú pod kontrolou *suprachiasmatického jadra*, sú dostatočne vysoké nato,

aby predchádzali navodeniu stavu „tmy“ počas dňa v dôsledku sekrécie melatonínu. Rôzne perioperačné plazmatické hladiny melatonínu zaznamenané vo vyššie uvedených štúdiách možno čiastočne vysvetliť poukázaním na aplikované liečivá a pokročilý vek pacientov. Aplikácia lokálnych anestetík u starších pacientov s najväčšou pravdepodobnosťou svedčí o nižších plazmatických hladinách melatonínu, uverejnených v skupine pacientov s chirurgickým výkonom na pažeráku. Na rozdiel od lokálnych anestetík, opiátová analgézia využívaná pri veľkých chirurgických operačných výkonoch zvyšuje plazmatické hladiny melatonínu tým, že stimuluje *N*-acetyltransferázu, čím v konečnom dôsledku zvyšuje syntézu melatonínu (10).

Chirurgickí pacienti vykazujú pokles plazmatických hladín melatonínu prvý večer po operácii (11). Väčšina týchto pacientov však vykazuje normálny cirkadiálny rytmus sekrécie melatonínu už druhý večer po operácii. Pokles pooperačnej plazmatickej hladiny melatonínu (antioxidant) je dôsledkom jeho spotrebovania v snahe neutralizovať reaktívne formy kyslíka, uvoľňujúce sa počas operácie. Veľké operačné výkony predstavujú pre organizmus značnú stresovú záťaž, ktorá prispieva k poklesu pooperačnej plazmatickej hladiny melatonínu. Kortikosteroidy znižujú aktivitu *N*-acetyltransferázy v epifýze, čím zvýšené hladiny kortizolu negatívne ovplyvňujú syntézu melatonínu. Z týchto zistení vyplýva invertovaný vzťah medzi plazmatickými hladinami melatonínu a kortizolu. V situáciách, keď dochádza k nárastu plazmatických hladín kortizolu, bývajú pooperačné plazmatické hladiny melatonínu nízke (10).

Rôzne anestetické preparáty môžu mať pooperačne odlišný vplyv na plazmatické hladiny melatonínu. Reber et al. (12) udávajú, že anestézia navodená izofluranom a propofolom spôsobuje zvýšenie hladín melatonínu v plazme. V období rekonvalescencie pretrvávajú u pacientov, u ktorých bol na anestéziu použitý izofluran, elevácia plazmatických hladín, zatiaľ čo u pacientov, u ktorých bol pri anestézii zvolený propofol, sa pozoruje postupný pokles hladín melatonínu. Autori sa domnievali, že rozdiel medzi anestetikami mohol spočívať v odlišnom efekte oboch preparátov na hepatálny krvný prietok. Melatonín sa vyznačuje intermediárnym pomerom hepatálnej exkrécie, takže nemožno očakávať, že jeho klírens bude vo väčšej miere významne závislý od hepatálneho krvného prietoku. V inej štúdií, ktorej autormi sú Karkela et al. (9), je opisovaný signifikantný pokles

sekrécie melatonínu po spinálnej a celkovej anestézii v priebehu prvého pooperačného dňa v porovnaní s hladinami melatonínu z dňa pred operáciou. Autori taktiež zaznamenali fázu postanestetického oneskorenia v sekrécii melatonínu. Na druhej strane, Nishimura et al. (13) nezistili žiadne významné zmeny v sekrécii melatonínu u pacientov, ktorí podstúpili veľký operačný výkon. Nejednotné výsledky v sekrécii melatonínu počas perioperačného obdobia v týchto štúdiách mohli byť spôsobené vzhľadom na rozdiely v metodike merania koncentrácie melatonínu, rozdiely v dĺžke trvania a komplexnosti chirurgických procedúr, rozdiely v premedikácii, rozdiely v spôsobe vedenia anestézie či inými farmakologickými intervenciami (použitie anxiolytík, opioidov, anticholinergík, anticholinesteráz a betablokátorov) počas perioperačného obdobia. Ďalšie štúdie sú potrebné na lepšie pochopenie krátkodobého a dlhodobého efektu operačného výkonu na cirkadiálny rytmus melatonínu.

### Hypnotický efekt exogénne podávaného melatonínu

Úloha melatonínu v regulácii cirkadiálneho rytmu je dobre známa. V nadväznosti na experimentálne výsledky nadobudnuté z pokusov na zvieratách a neoficiálne pozorovania realizované u ľudí Antón-Tay a jeho spolupracovníci boli prví, ktorí jasne demonštrovali, že exogénne podávaný melatonín má hypnotické účinky (tzn. navodzuje stratu vedomia) u ľudských subjektov. Táto strata vedomia po melatoníne je sprevádzaná zmenou EEG aktivity podobnej tej, ktorú možno pozorovať v priebehu intravenózne a inhalačne (prchavej) indukovanej anestézie (14).

Nasledujúce práce odhalili, že exogénne podávaný melatonín výrazne znižuje priemernú latenciu zaspávania u mladých aj starších osôb. Melatonín (5 mg) podávaný p. o. sa používa na zmiernenie „choroby časových pásiem“ a únavy po dlhých letoch, na liečbu spánkových porúch u slepých pacientov, u pacientov so syndrómom oneskorenej fázy spánku, ale aj v premedikácii tak u pediatrických, ako aj dospelých chirurgických pacientov. Predoperačná úzkosť u starších pacientov sa zníži o 33 % počas 90 minút u osôb, ktoré dostali v premedikácii melatonín (10 mg) v porovnaní s 21 % redukciiu v skupine s placebom. Tento rozdiel však nie je významný (15). Najväčším nedostatkom tejto práce je fakt, že sedatívny účinok melatonínu nebol objektívne meraný, čo limituje vierohodnosť pozorovaní.

Naguib a jeho spolupracovníci (16) zaznamenali, že premedikácia melatonínom v dávke 0,2 mg/kg sublinguálne/per os na rozdiel od midazolamu je asociovaná s predoperačnou anxiolýzou a sedáciou u dospelých a detí bez zhoršenia psychomotorickej aktivity či vplyvu na kvalitu pamäti. Predoperačné podávanie melatonínu je asociované s tendenciou k rýchlejšiemu obnoveniu pamäti a nižšou incidenciou pooperačnej excitácie, než je tomu po midazolame. Ďalším významným rozdielom medzi terapeuticky podávaným melatonínom a benzodiazepínmi, prípadne barbiturátmi je zistenie, že benzodiazepíny znižujú dĺžku trvania REM (rapid eye movement) spánku po jednorazovom podaní vysokej dávky alebo pri dlhotrvajúcom podávaní nízkych dávok, teda negatívne vplyvajú na kvalitu spánku. Na rozdiel od toho, jednorazové podanie nízkej dávky melatonínu nepotláča REM spánok. Navyše, v porovnaní s benzodiazepínmi, melatonín nenavodzuje efekt „okna“ podobnému tomu po alkoholovom excese. Okrem toho, benzodiazepíny spôsobujú pokles plazmatických hladín melatonínu. Výsledky súčasných štúdií naznačujú, že benzodiazepíny podávané v premedikácii pred operáciou navodzujú adekvátnu sedáciu a anxiolýzu, zatiaľ čo melatonín v premedikácii znižuje výskyt delíria v bezprostrednom pooperačnom období (17).

Autori Brzezinski et al. (18) vo svojej meta-analýze, v ktorej sledovali vplyv exogénne podávaného melatonínu na spánok, zistili, že liečba melatonínom významne redukuje latenciu zaspávania, zlepšuje schopnosť zaspáť a predlžuje celkový spánok, čím potvrdzuje vierohodnosť pôvodných pozorovaní. Uvedené odlišnosti v aktivite exogénne podávaného melatonínu môžu odrážať rozdiely v použitej dávke/preparáte, pacientovej anamnéze a čase podávania.

Premedikácia melatonínom v dávke 0,2 mg/kg p. o. významne redukuje dávku propofolu a thiopentalu potrebnú na pokles odpovede na slovné povely a zrkovú stimuláciu. Hodnota ED<sub>50</sub> (50 % maximálnej aktivity) odráža pokles odpovede na slovnú výzvu či zrkovú stimuláciu. Účinok propofolu po premedikácii melatonínom je 1,7 – 1,8-násobne vyšší ako účinok propofolu po placebe. Podobne, účinok thiopentalu je po premedikácii melatonínom 1,3 – 1,4-násobne vyšší ako účinok thiopentalu po placebe (19). U potkanov sa preukázalo, že orálne podávaný melatonín potencuje anestetický efekt thiopentalu a ketamínu. Okrem toho, intraperitoneálna injekcia 100 mg/kg melatonínu významne

redukuje MAC pre izofluran u potkanov o 24 % v porovnaní s kontrolou.

Vyššie zmieňované pozorovania vyvolali otázku, či melatonín môže byť vhodný ako prípravok pred anestéziou. Údaje získané zo zvieracích modelov na potkanoch (*in vivo*) ukázali, že oba, tak melatonín, ako aj viacpotentné melatonínové analógy 2-brommelatonín a fenylmelatonín majú anestetické účinky (20). Anestetická dávka melatonínu pôsobí na EEG záznam podobne ako thiopental a propofol. Charakter hypnotických vlastností 2-brommelatonínu a fenylmelatonínu je podobný tomu, ktorý je indukovaný propofolom. Obe zlúčeniny majú rýchly nástup a krátke trvanie účinku. Na rozdiel od propofolu a thiopentalu, melatonín a jeho analógy sa vyznačujú potentným antinociceptívnym efektom (14). Zozbierané údaje nasvedčujú tomu, že melatonínom indukovaná analgézia je výsledkom uvoľňovania β-endorfinov. Tieto údaje podporujú názor, že melatonín alebo jeden z jeho analógov môžu najst uplatnenie ako anestéziologický prípravok.

### Mechanizmy celkovej anestézie

Na pochopenie možných potenciálnych ciest, ktorými melatonín dokáže navodiť celkovú anestéziu, je potrebné poznať základné mechanizmy anestézie. Celková anestézia predstavuje farmakologicky navodený stav, ktorým sa dosiahne *amnézia*, *analgézia*, *hypnóza* (bezvedomie), *imobilizácia* a *otupenie autonómnej odpovede*. Celková anestézia môže byť navodená rôznymi intravenóznymi a inhalačnými anestetikami, ktoré pôsobia na odlišné cieľové miesta. Z pohľadu anatomických štruktúr je imobilizácia dôsledkom pôsobenia anestetík na spinálnej úrovni, zatiaľ čo amnézia a hypnotický efekt sú navodené moduláciou talamokortikálnych spojení a retikulárnej formácie stredného mozgu. Nedávne dôkazy nasvedčujú tomu, že imobilizácia navodená propofolom alebo thiopentalom (21) je pravdepodobne sprostredkovaná primárne na supraspinálnej úrovni a nie na úrovni miechy, ako sa v minulosti domnievalo.

Na molekulárnej úrovni celkové anestetiká pozitívne ovplyvňujú inhibičné GABA<sub>A</sub> (kyselina γ-aminomaslová, typ A) a glycinové receptory a inhibujú excitačné nikotínové (acetylcholín), serotonínové (typ 3) a NMDA (*N*-metyl-*D*-aspartát) receptory. Pozitívne ovplyvnenie funkcie GABA<sub>A</sub> receptorov bolo rozpoznané ako významná súčasť sedatívneho efektu pôsobiaceho na CNS mnohých intravenózných anestetík vrátane propofolu, barbiturátov či etomidátu. Heteromérické neuronálne α4β2

nikotínové (acetylcholinové) receptory v CNS predstavujú potenciálne cieľové molekuly pre prchavé anestetiká a i. v. aplikovaný ketamín. Ketamín známy ako inhibítor na úrovni NMDA receptorov nemá žiaden, respektíve iba malý účinok na GABA<sub>A</sub> receptor v klinickej relevantnej koncentrácii (22). Z vyššie uvedeného je zrejmé, že intravenózne anestetiká s odlišným profilom správania pôsobia na rôzne špecifické ligandy spriahnuté s iónovými kanálmi, čím navodzujú ich špecifický anestetický účinok.

## Rozmiestnenie väzbových miest pre melatonín v CNS

### Melatonínové mRNA receptory

Účinok melatonínu môže byť sprostredkovaný cez receptory. Melatonínové receptory samé o sebe nie sú bežne považované za cieľové molekuly celkovej anestézie. Avšak, existujú dôkazy, ktoré naznačujú, že centrálné pôsobenie melatonínu zahŕňa prinajmenšom uľahčenie GABAergickej transmisie moduláciou GABA receptorov (23).

Väzbové miesta pre melatonín sa nachádzajú v *suprachiasmatických jadrách* a v *jadrách predného talamu*. Predný talamus je dôležitý v procese formovania epizodickej pamäte a cyklu spánok-bdenie. Spojenia dáva do *retikulárnych talamických jadier*, ktoré predstavujú rozhodujúcu štruktúru v tvorbe oscilačnej elektrickej aktivity podieľajúcej sa na stanovení rôznych stavov vedomia. U cicavcov sú exprimované melatonínové receptory MT1 a MT2. MT1 receptor vo forme mRNA je prítomný najmä v cicavčích hypotalamických *suprachiasmatických jadrách* a v *pars tuberalis* hypofýzy (24). Novšie práce však udávajú, že MT1 mRNA receptory sú prítomné aj v mozgu a centrálnom dopamínergickej systéme.

Výšetrenie preparátov s tkanivami ľudského mozgu odobratými *post mortem* použitím techniky Western immunoblot preukázalo, že MT1 receptory sú prítomné v prefrontálnom kortexe, putamen, nucleus caudatus, nucleus

accumbens, substantia nigra, amygdala a hipokampe. Imunohistochemickým vyšetrením sa preukázalo, že MT1 receptory sa nachádzajú na povrchu neurónov pyramídovej vrstvy hipokampu a neurónov gyrus dentatus (regio CA1), rovnako ako aj v granulách mozočka a na povrchu jeho košičkovitých neurónov. MT2 receptory sa nachádzajú predovšetkým v CA3 a CA4 regiách gyrus dentatus hipokampu (25).

### Literatúra

- Jarratt J. Perioperative melatonin use. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(2):171–181.
- Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, Wortsman J, Paus R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(1):17–24.
- Simonneaux V, Poirel VJ, Garidou ML, Nguyen D, Diaz-Rodriguez E, Pévet P. Daily rhythm and regulation of clock gene expression in the rat pineal gland. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004;120(2):164–172.
- Ganguly S, Coon SL, Klein DC. Control of melatonin synthesis in the mammalian pineal gland: the critical role of serotonin acetylation. *Cell Tissue Res*. 2002;309(1):127–137.
- Liu T, Borjigin J. N-acetyltransferase is not the rate-limiting enzyme of melatonin synthesis at night. *J Pineal Res*. 2005;39(1):91–96.
- Ferry G, Ubeaud C, Lambert P-H, Bertin S, Cogé F, Chomarat P, et al. Molecular evidence that melatonin is enzymatically oxidized in a different manner than tryptophan: investigations with both indoleamine 2,3-dioxygenase and myeloperoxidase. *Biochem J*. 2005;388(1):205–215.
- Hernandez-Pacheco A, Araiza-Saldaña CI, Granados-Soto V, Mixcoatl-Zecuatl T. Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K + channels pathway in the peripheral antinociception of melatonin. *Eur J Pharmacol*. 2008;596(1–3):70–76.
- Yorke J, CardioThor GD, Wallis M, Cert C, McLean B, Cert G. Patients perceptions of pain management after cardiac surgery in an Australian critical care unit. *Heart & Lung: The Journal of Acute Critical Care*. 2004;33(1):33–41.
- Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(1):30–36.
- Guo X, Kuzumi E, Charman SC, Vuylsteke A. Perioperative melatonin secretion in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg*. 2002;94(5):1085–1091.
- Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO. Melatonin secretion after surgery. *Lancet*. 2000;356(9255):1244–1245.
- Reber A, Huber PR, Ummenhofer W, Gürtler CM, Zurschmiede C, Drewe J, et al. General anaesthesia for surgery can influence circulating melatonin during daylight hours. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(9):1050–1056.
- Nishimura S, Fujino Y, Shimaoka M, et al. Circadian secretion patterns of melatonin after major surgery. *J Pineal Res*. 1998;25(2):73–77.

- Naguib M, Schmid PG, Baker MT. The electroencephalographic effects of IV anesthetic doses of melatonin: comparative studies with thiopental and propofol. *Anesth Analg*. 2003;97(1):238–243.
- Capuzzo M, Zanardi B, Schifano E, et al. Melatonin does not reduce anxiety more than placebo in the elderly undergoing surgery. *Anesth Analg*. 2006;103(1):121–123.
- Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: a double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2000;91(2):473–479.
- Kain ZN, MacLaren JE, Herrmann L, Mayes L, Rosenbaum A, Hata J, et al. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology*. 2009;111(7):44–49.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):41–50.
- Naguib M, Samarkandi AH, Moniem MA, Mansour Eel-D, Alshaer AA, Al-Ayyaf HA, et al. Effects of melatonin premedication on propofol and thiopental induction dose-response curves: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Analg*. 2006;103(6):1448–1452.
- Naguib M, Baker MT, Flood P, Trieu V, Tao C. Melatonin and its analogs do not induce general anesthesia by potentiating the responsiveness of postsynaptic GABA receptors. *American Society of Anesthesiologists*. 2004;101:A817.
- Stabernack C, Zhang Y, Sonner JM, Laster M, Eger E. Thiopental produces immobility primarily by supraspinal actions in rats. *Anesth Analg*. 2005;100(1):128–136.
- Flood P, Krasowski MD. Intravenous anesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels. *Anesthesiology*. 2000;92(5):1418–1425.
- Wang F, Li J, Wu C, Yang J, Xu F, Zhao Q. The GABA<sub>A</sub> receptor mediates the hypnotic activity of melatonin in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;74(3):573–578.
- Stewart LS, Leung LS. Hippocampal melatonin receptors modulate seizure threshold. *Epilepsia*. 2005;46(4):473–480.
- Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, Imbesi M, Akhisaroglu M, Dwivedi Y, et al. The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005;136(1–2):45–53.

### MUDr. Boris Bilý, PhD.

Klinika srdcovej chirurgie UPJŠ LF  
a VÚSCH, a. s.  
Ondavská 8, 040 11 Košice  
boris\_bil@yahoo.co.uk