

# Melatonín a jeho potenciálne využitie v anestéziológii a intenzívnej medicíne (2. 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. Adrián Kolesár, PhD.<sup>1</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

Exogénne podaný melatonín inhibuje aktivitu neurónov suprachiasmatického jadra, a spôsobuje tak fázový posun cirkadiálneho rytmu. Dorsomedálne jadro je významným zdrojom vstupu GABAergickej sústavy do endogénnej spánkovej cesty, ktorá keď je aktivovaná, deprivuje kortikálne a subkortikálne štruktúry podporujúce excitáciu, a tým uľahčuje prechod z bdieľého stavu do spánku. Melatonín navodzuje alosterickú moduláciu GABA<sub>A</sub> receptora a zvyšuje schopnosť GABA viazať sa v mozgu. Melatonínom navodené behaviorálne odpovede sú sprostredkované pôsobením cez GABA<sub>A</sub> receptory. Hladiny 6-sulfátokymelatonínu (6-SMT) v moči poskytujú informáciu týkajúcu sa cirkadiálneho rytmu a vyplavovania melatonínu u zdravých jedincov. Počas sepsy bývajú elevované hladiny endogénneho noradrenalinu častokrát zvyšované exogénnym podávaním tohto sympatomimetika za účelom dosiahnutia vazokonstrikčného efektu. Epifýza sa nachádza mimo oblasť pôsobenia hemato-encefalickej bariéry, logicky by tak bolo možné očakávať nárast sekrécie melatonínu. Avšak, súčasťou sympatikovej cesty je aj mechanizmus spätého vychytávania noradrenalinu, ktorý chráni pred neprimeraným zvýšením sekrécie melatonínu počas stresu. Podanie adrenergickej terapie v skupine septických pacientov bolo spojené s nárastom koncentrácie 6-SMT v moči. Poruchy spánku bývajú časté u pacientov v kritickom stave a majú vplyv na morbiditu pacientov. Intervencie, ktoré dokážu korigovať poruchy spánku, môžu mať pozitívny vplyv na zdravotný stav pacientov. Vykonaním aktigrafickej analýzy spánku u pacientov hospitalizovaných na JIS bolo preukázané, že títo pacienti vykazujú fragmentované periódy spánku počas sledovaných 24 hodín. U týchto pacientov sa pozorovalo aj narušenie cirkadiálneho rytmu exkrécie 6-SMT močom. Skúmal sa aj efekt exogénne podávaného melatonínu na kvalitu spánku u pacientov hospitalizovaných na JIS. Melatonín navodil spánok (potvrdené aktigrafickým vyšetrením) u všetkých sledovaných pacientov. Priemerná dĺžka spánku dosahovala 6,3 hodín. Melatonín redukuje počet fragmentov počas spánku a predlžuje celkovú dĺžku trvania spánku už po jednej aplikovanej dávke. Navodzuje soporózný stav bez narušenia fyziologickej architektúry spánku a iba minimálne vplýva na psychomotorický výkon pacienta na nasledujúci deň. Minimálne ovplyvnenie psychomotoriky umožňuje nesťaženú spoluprácu pacienta so zdravotným personálom pri včasnom odpájaní od UPV. Pooperačné plazmatické hladiny melatonínu bývajú nižšie prvú noc po operácii. U pacientov, u ktorých sa po operácii nerozvinulo delírium, neboli prítomné významné zmeny v plazmatických hladinách melatonínu. U pacientov s rozvinutým pooperačným delíriom bez prítomnosti pooperačných komplikácií sa pozoroval pokles plazmatickej hladiny melatonínu. Pacienti s manifestnou hyperaktívnou formou delíria mali znížené hladiny 6-SMT v moči. Hypoteticky, zmeny v koncentráciách 6-SMT v moči môžu byť zapríčinené narušením homeostázy tryptofánu na centrálnej úrovni. Podávaním exogénneho melatonínu sa zníži výskyt delíria najskôr prostredníctvom mechanizmu negatívnej spätnej väzby, ktorý docieli zníženie využitia tryptofánu a serotonínu v organizme. Podávanie melatonínu býva efektívne v prevencii a liečbe pooperačného delíria u pacientov s hyperaktívnou formou delíria bez prítomnosti pridružených komplikácií po operácii. Oxidačný stres zohráva úlohu v patofyziológii bunkového poškodenia. K redoxnej nerovnováhe pri septických stavoch dochádza v dôsledku kombinácie nadmernej produkcie reaktívnych foriem kyslíkových radikálov a neadekvátnej dostupnosti endogénnych antioxidantov. Pozorované boli suprafyziologické plazmatické hladiny antioxidantov u pacientov, ktorí prežili závažnú sepsu. Distribúcia a typ sérových antioxidantov bývajú dôležitejším aspektom než ich celková kvantita. Účinok melatonínu nebýva sprostredkovaný len cez receptory. Melatonín vo farmakologickej dávke vykazuje unikátnu antioxidantnú aktivitu. Pôsobí priamo proti voľným kyslíkovým radikálom, akými sú hydroxylové radikály či hydrogén peroxid. Nepriamou antioxidantnou aktivitou prostredníctvom aktívneho metabolitu 6-SMT, navodzuje oxidáciu vedľajších produktov a stimuláciu ďalších antioxidantov vrátane superoxid dismutázy, glutatión peroxidázy, glutatión reduktázy či katalázy. Inhibuje NO-syntázu, a tým aj tvorbu NO. Vďaka týmto svojím vlastnostiam môže mať farmakologická dávka melatonínu benefit v liečbe sepsy. Liečba melatonínom bola spojená s poklesom hladín vedľajších produktov, ktoré vznikajú počas sepsy v dôsledku peroxidácie lipidov. Pokles vrcholovej plazmatickej hladiny melatonínu v nočných hodinách je asociovaný s redukciami antioxidantnej enzymatickej aktivity. Táto skutočnosť zohráva kľúčovú úlohu predovšetkým v populácii starších pacientov, ktorí majú fyziologicky nižšie nočné plazmatické hladiny melatonínu, čo v konečnom dôsledku prispieva u tejto populácie pacientov k vyššiemu riziku mortality v prípadoch výskytu závažnej sepsy.

**Kľúčové slová:** melatonín, kritický stav, spánok, delírium, sepsa

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

Exogenous melatonin administration inhibits the activity of neurons in suprachiasmatic nucleus and causing a phase shift of the circadian rhythm. Dorsomedial nucleus is a significant source of input to the GABAergic system of the endogenous sleep pathway which, when is activated, deprives cortical and subcortical structures, thereby promoting excitation and ease the transition from the awake

to the sleep state. Melatonin induces allosteric modulation of GABA<sub>A</sub> receptor and enhances the ability to bind the GABA in the brain. Melatonin induced behavioural responses are mediated through the action of GABA<sub>A</sub> receptors. Levels of 6-sulfatoxymelatonin (6-SMT) are able to provide information regarding the circadian rhythm and melatonin secretion in healthy subjects. During sepsis are elevated levels of endogenous norepinephrine and often are more increased by exogenous administration of this sympathomimetic to achieve the vasoconstrictor effect. The pineal gland is outside the focus of the blood-brain barrier, so it would logically be expected to increase the secretion of melatonin. However, the part of the sympathetic pathway is also mechanism of norepinephrine reuptake that protects against unreasonable increase in melatonin secretion during stress. The administration of adrenergic therapy in the group of septic patients has been related to an increase of 6-SMT levels in the urine. Sleep disorders are often in patients in critical condition and have an impact on morbidity of these patients. Interventions that can correct sleep disorders may have a positive impact on the health condition of patients. Follow the actigraphy analysis of sleep in patients admitted to the ICU has been shown that these patients have fragmented periods of sleep during the reporting period of 24 hours. In these patients was also observed disruption of circadian rhythm of excretion 6-SMT in the urine. It was also examined the effect of exogenous melatonin administration on sleep quality in patients admitted to the ICU. Melatonin induced sleep (confirmed by actigraphy analysis) in all examined patients. The average length of sleep was 6.3 hours. Melatonin reduces the number of fragments during sleep and increases total sleep duration after only one administered dosage. It induces the sopor without disruption of physiological architectonics of sleep and has only little effect on psychomotor performance of patient on next day. Unaffected psychomotor activity allows easier patient compliance with medical staff in time of weaning patient from the mechanical ventilation. Postoperative plasma melatonin levels tend to be lower the first night after surgery. In patients, in whose did not develop postoperative delirium were not present significant changes in plasma melatonin levels. In patients with development of postoperative delirium and presence of postoperative complications was observed decrease in plasma melatonin levels. Patients with manifest hyperactive form of delirium had reduced levels of 6-SMT in the urine. Hypothetically, changes in concentrations of 6-SMT in the urine may be caused by disruption of tryptophan homeostasis at the central level. Exogenous melatonin administration reduces the incidence of delirium initially through the mechanism of negative feedback, which achieves reduced utilization of tryptophan and serotonin in the human body. Melatonin administration is usually effective in the prevention and treatment of postoperative delirium in patients with hyperactive form of delirium without the presence of associated complications after surgery. Oxidative stress plays a role in the pathophysiology of cellular damage. The redox imbalance in septic conditions occurs due to a combination of surplus production of reactive oxygen radicals and inadequate availability of endogenous antioxidants. Supraphysiological plasma antioxidant levels were observed in survivors of severe sepsis. Distribution and type of serum antioxidants tend to be more important factors than the actual total quantity. The effect of melatonin does not be mediated only via receptors. Melatonin at pharmacological dose has a unique antioxidant activity. It works against the free oxygen radicals such as hydroxyl radicals and hydrogen peroxide. Indirect antioxidant activity mediated via the active metabolite 6-SMT, induces oxidation co-products and stimulation of other antioxidants, including superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and catalase. It inhibits NO synthase, and thereby also the synthesis of NO. Due to these characteristics may have pharmacological dose of melatonin benefit in the treatment of sepsis. Melatonin treatment was associated with a reduction in levels of co-products formed during the sepsis as a consequence of lipid peroxidation. The decrease in peak plasma levels of melatonin at night is associated with the reduction of antioxidant enzyme activity. This fact plays a key role, especially in the population of elderly patients who have physiologically less nocturnal plasma melatonin levels, which ultimately contribute in this patient population to increased mortality risk in cases of severe sepsis.

**Key words:** melatonin, critical condition, sleep, delirium, sepsis

### Melatonínom sprostredkovaná signálna transdukcija

MT1 a MT2 receptory predstavujú s G-proteínom spriahnuté receptory s komplexnou signálnou transdukcijou. Exogénne podaný melatonín inhibuje aktivitu neurónov *suprachiazmatického jadra*, a spôsobuje tak fázový posun cirkadiálneho rytmu zmenou elektrickej aktivity v neurónoch *suprachiazmatického jadra* (1).

### Melatonín-GABAergická interakcia

Epifýza vysiela aferentné vlákna do *suprachiazmatického jadra* a je primárnym zdrojom melatonínu uvoľňovaného na tomto mieste. *Suprachiazmatické jadro* vysiela vlákna do hypotalamu – subparaventriculárna zóna a dorzomedálne jadro. Dorzomedálne jadro je význam-

ným zdrojom vstupu GABAergického systému do ventrolaterálneho preoptického jadra (2). To je súčasťou endogénnej spánkovej cesty, ktorá keď je aktivovaná, inhibuje histamínergické neuróny v tubomamilárnom jadre, teda deprivuje kortikálne a subkortikálne štruktúry podporujúce excitáciu, a tým uľahčuje prechod z bdeleného stavu do spánku. Neuróny *suprachiazmatického jadra* poskytujú rýchlu excitačnú alebo inhibičnú odpoveď sprostredkovanú glutamátom alebo GABA do paraventriculárneho jadra a ventrolaterálneho preoptického jadra. Neuróny *suprachiazmatického jadra* vytvárajú GABA<sub>A</sub> receptory sprostredkujúce lokálny inhibičný okruh vnútri *suprachiazmatického jadra*. GABA pôsobením cez GABA<sub>A</sub> receptory pomáha synchronizovať bunky *suprachiazmatického jadra* (3).

Anestéziol. intenzívna med., 2016; 5(1): 16–20

Melatonín inhibuje akčné potenciály generované v neurónoch *suprachiazmatického jadra*. Efekt uvoľneného melatonínu spočíva v poklese excitačnej či inhibičnej aktivity sprostredkanej *suprachiazmatickým jadrom* v miestach, ktoré dostávajú nervové vlákna zo *suprachiazmatického jadra*. V závislosti od sily jednotlivých stimulov sa predominantný efekt v príslušnej oblasti prejaví buď ako strata inhibície (čo vedie k nárastu excitačného účinku), alebo ako strata excitácie (čo vedie k nárastu inhibičného účinku). Samozrejme, takáto zjednodušená predstava predpokladá existenciu priamočiarych signálnych ciest. V skutočnosti sú nervové spojenia ďaleko viac komplikované, čo odráža existenciu rozsiahlej siete nervových vlákien vzájomne poprepájaných synapsami, na úrovni ktorých sa uplatňujú rôzne transmitterové systémy (4).

Platnosť vyššie uvedených zákonitostí možno demonštrovať na nasledujúcom príklade. *Suprachiazmatické jadro* distribuuje GABAergickú stimuláciu do dorzomediálneho jadra hypotalamu, ktoré vzápätí sprostredkuje vedenie inhibičného stimulu do ventrolaterálneho preoptického jadra (2). Teda melatonínom indukovaná inhibícia salvy akčných potenciálov v *suprachiazmatickom jadre* disinhibuje salvu akčných potenciálov v dorzomediálnom jadre hypotalamu, čo vedie k zvýšeniu inhibičnej synaptickej transmisie vo ventrolaterálnom preoptickom jadre (tzn. zníženie inhibičnej produkcie) a následne k nárastu histamínergickej (excitáčnej) kortikálnej a subkortikálnej aktivácii a v konečnom dôsledku k zvýšeniu excitácie (5).

Melatonín moduluje najmä funkciu GABA<sub>A</sub> receptorov. Viaceré intravenózne a prchavé celkové anestetiká pôsobia ako pozitívne alosterické modulátory funkcie GABA<sub>A</sub> receptorov. Melatonín zvyšuje schopnosť GABA viazať sa v mozgu. Melatonín a jeho analógy sa viažu na GABA receptory (6). Schopnosť melatonínu a jeho analógov viazať sa na GABA receptorový komplex bola skúmaná pomocou rádionuklidovej metódy s ligandom značeným [<sup>35</sup>S]t-butylbicyklofosforothionátom (TBPS). Melatonín navodzuje alosterickú moduláciu GABA<sub>A</sub> receptora a s ním asociovaného ionofórného chloridového väzbového miesta pre [<sup>35</sup>S]TBPS podobne ako GABA, barbituráty a iné látky pôsobiace na benzodiazepínový receptor. Okrem toho bolo preukázané, že melatonín chráni väzbové miesto na benzodiazepínovom receptore pred teplom navodenou inaktiváciou (7).

Priama interakcia medzi melatonínom a GABA<sub>A</sub> receptormi sa prejavuje tým, že melatonín potencuje GABA-evokované potenciály v neurónoch *suprachiazmatického jadra* (exprimujú MT1 receptory), na druhej strane však spôsobuje pokles GABA-evokovaných potenciálov v neurónoch regia CA1 *hipokampu* (exprimujú MT2 receptory). Tieto efekty boli zrekapitulované v štúdií s heterológnyimi GABA<sub>A</sub> receptormi, ktoré exprimovali tak MT1, ako aj MT2 receptory, čím sa potvrdili pôvodné pozorovania (8). Keď sa pozoroval efekt melatonínu na amplitúdu akčného potenciálu pri exogénnej aplikácii GABA cielenej na natívne neuróny, zmeny veľkosti amplitúdy boli nezávislé od presynaptického efektu na excitabilitu a uvoľňovania transmitterov, čo svedčí o pôsobení na úrovni samotného GABA<sub>A</sub> receptora. Nárast veľkosti amplitúdy akčného potenciálu v prítomnosti melatonínu v opísaných experimentoch svedčí o skutočnosti, že melatonín pôsobí ako pozitívny alosterický

modulátor na úrovni GABA<sub>A</sub> receptorov. Ďalší dôkaz podporujúci tento argument vychádza z pozorovaní, že melatonín skracaje dĺžku trvania GABA-evokovaných akčných potenciálov v neurónoch sietnice (9). Melatonínom navodené skrátenie dĺžky trvania akčného potenciálu nie je zablokované ani podaním antagonistu melatonínového receptora (*luzindol*), čo opäť podporuje zistenie, že melatonín pôsobí ako alosterický modulátor na úrovni GABA<sub>A</sub> receptora.

Melatonín je syntetizovaný v epifýze a jej chirurgické odstránenie má za následok pokles schopnosti rádionuklidu (<sup>3</sup>H-flunitrazepam) viazať sa na benzodiazepínové miesto v GABA<sub>A</sub> receptore (10). Tento pokles je možné zvrátiť exogénnym podaním melatonínu. Melatonín taktiež zvyšuje koncentráciu GABA v hypotalame až o 50 %. Početné štúdie využívajúce flumazenil – selektívny ligand, ktorý pôsobí ako antagonist benzodiazepínového miesta na GABA<sub>A</sub> receptore demonštrovali, že rôzne melatonínom navodené behaviorálne odpovede sú sprostredkované pôsobením cez GABA<sub>A</sub> receptory. Hypotalamické *suprachiazmatické jadro* zohráva kľúčovú úlohu v udržiavaní cirkadiánnych rytmov (11), a zachovaní tak normálneho cyklu spánok-bdenie. Exogénne podanie melatonínu významne redukuje čas potrebný na resynchronizáciu elektrickej aktivity neurónov. Účinok melatonínu môže byť zrušený podaním flumazenilu.

Podanie flumazenilu zmierni, respektíve úplne zruší melatonínom navodenú depresiu lokomočnej aktivity, analgéziu a anxiolyzu. Podobným spôsobom antagonizuje pikrotoxin (blokátor GABA receptora) melatonínom navodený nárast celkovej dĺžky spánku, dĺžky trvania paradoxného spánku, odďaľuje nástup zaspávania a predlžuje stav bdelosti (12). GABA receptory v oblasti dorzomediálneho jadra hypotalamu sú zapojené do kontrolovaného mechanizmu uvoľňovania melatonínu. Aplikácia agonistu GABA<sub>A</sub>-receptora (muscimol) do zadného hypotalamu vedie k inhibícii uvoľňovania melatonínu, zatiaľ čo podanie antagonistu GABA<sub>A</sub>-receptora (bicuculin) neovplyvňuje uvoľňovanie melatonínu. Aktivácia neurónov *suprachiazmatického jadra* navodzuje uvoľňovanie GABA zo zakončení eferentných nervových vlákien *suprachiazmatického jadra*, čo vedie k inhibícii uvoľňovania melatonínu epifýzou (13). Súhrne možno konštatovať, že všetky vyššie uvedené zistenia svedčia o existencii významnej súhry medzi melatonínergickým a GABAergickým systémom. Niektoré z neurofarmakologických účinkov melatonínu (vrátane hypnotickej akti-

vity) sú sprostredkované pôsobením cez GABA<sub>A</sub> receptor. Účinok melatonínu možno zrušiť podaním GABAergického antagonistu.

## Vyplavovanie melatonínu u pacientov v kritickom stave

Viaceré štúdie realizované na skupinách pacientov v kritickom stave, ktoré mali za cieľ sledovať homeostázu melatonínu u septických pacientov, využívali hladiny 6-SMT v moči ako zastupujúci marker plazmatických hladín melatonínu. Avšak hladiny 6-SMT v moči sú akceptované ako zastupujúci marker plazmatických hladín melatonínu iba u zdravých jedincov, u ktorých možno pozorovať zmenu hladín 6-SMT v moči s približne hodinovým oneskorením, ktorá je odpoveďou na zmenu plazmatických hladín melatonínu. Táto závislosť však nebola potvrdená u pacientov v kritickom stave s multiorgánovým zlyhávaním. Na základe tejto skutočnosti sa zdá, že kým hladiny 6-SMT v moči poskytujú užitočnú informáciu týkajúcu sa cirkadiálneho rytmu a vyplavovania melatonínu u zdravých jedincov, u pacientov v kritickom stave majú koncentrácie tejto aktívnej zlúčeniny v moči skôr len informatívnu výpovednú hodnotu. V štúdií realizovanej na JIS autori pozorovali, že 16 septických pacienti zo sedemnástich vykazovali vyššiu exkréciu 6-SMT močom pri vymiznutí cirkadiálneho rytmu. Pacienti bez známok sepsy vykazovali normálny cirkadiálny rytmus exkrécie 6-SMT močom. Pacienti, ktorí sa vyliečili zo septického stavu, vykazovali normalizáciu ich cirkadiálneho rytmu (14).

Počas sepsy sú elevované hladiny endogénneho noradrenalinu častokrát ďalej zvyšované exogénnym podávaním tohto sympatomimetika za účelom dosiahnutia vazokonstrikčného efektu. Zvýšená plazmatická koncentrácia noradrenalinu je krvou dopravená do epifýzy. Vzhľadom na skutočnosť, že epifýza sa nachádza mimo oblast pôsobenia hemato-encefalickej bariéry, logicky by sme očakávali nárast sekrécie melatonínu. Avšak, súčasťou sympatikovej cesty je aj mechanizmus spätného vychytávania (reuptake) noradrenalinu, ktorý chráni pred neprimeraným zvýšením sekrécie melatonínu počas stresu. Nízke dávky iných (ako noradrenalin) sympatomimetík nezvyšujú produkciu melatonínu u zdravých jedincov. Podanie adrenergickej terapie v skupine septických pacientov bolo spojené so významným nárastom koncentrácie 6-SMT v moči (15).

Prijímanie potravy, ako aj významná reštrikcia príjmu potravy stimulujú enterochromafinné bunky GIT-u k produkcii melatonínu.

Je možné, že inadequate prísun stravy nasledovaný kontinuálnym enterálnym/parenterálnym podávaním výživy, ktoré sa realizuje u pacientov v kritickom stave, prispieva k zvýšeniu plazmatických hladín melatonínu pri vymiznutí cirkadiálneho rytmu. Autori dvoch štúdií skúmali vyplavovanie melatonínu u pacientov v kritickom stave, vyžadujúcich si UPV (15, 16). Koncentrácie melatonínu v plazme a moči boli merané u sedovaných a umelo ventilovaných pacientov hospitalizovaných na JIS. Siedmi septickí pacienti z ôsmich vykazovali narušenie cirkadiálneho rytmu vyplavovania melatonínu (16). Autori sa zamýšľali aj nad vplyvom straty „svetelného časového spínača“ v období sedácie, keď majú pacienti zatvorené oči. 5 – 10 % svetelných lúčov dopadá na sietnicu oka aj cez mihalnice zatvorených očí. Načasovanie a intenzita dopadajúcich svetelných lúčov z prostredia majú potenciálny vplyv na cirkadiálny rytmus melatonínu u septických pacientov. Frisk et al. (15) sledovali cirkadiálny rytmus vyplavovania melatonínu meraním koncentrácií 6-SMT v moči u pacientov hospitalizovaných na JIS. Počas trvania UPV sa pozoroval u dvanástich zo 16 pacientov významný pokles exkrécie 6-SMT.

### Vzájomný vzťah medzi melatonínom a spánkom u kriticky chorých pacientov

Významné poruchy spánku bývajú časté u pacientov v kritickom stave. Dôležité si je uvedomiť, že tieto poruchy spánku majú významný dosah na morbiditu pacientov (17). Z tohto dôvodu intervencie, ktoré dokážu zmierniť, poprípade korigovať tieto poruchy spánku, budú mať pozitívny vplyv na zdravotný stav pacientov. Shilo et al. posudzovali vyplavovanie melatonínu a vykonali aktigrafickú analýzu spánku u 14 pacientov hospitalizovaných na JIS. Získané aktigrafické údaje demonštrovali, že pacienti mali krátke, fragmentované periódy spánku počas sledovaných 24 hodín, ktoré predstavujú charakteristický spánkový vzorec, aký sa pozoruje u pacientov v kritickom stave. U 12 pacientov sa pozorovalo narušenie cirkadiálneho rytmu exkrécie 6-SMT močom. Shilo et al. (18) taktiež skúmali efekt exogénne podávaného melatonínu na kvalitu spánku u pacientov hospitalizovaných na JIS. V dvojito zaslepanej, placebo kontrolovanej štúdií bol 8 pacientom podávaný melatonín v dávke 3 mg, respektíve placebo v tabletovej forme o 22. hodine večer, dve po sebe idúce noci. Melatonín navodil spánok (potvrdené aktigrafickým vyšetrením) u všetkých sledovaných pacientov v Shilovom

súbore. Priemerná dĺžka spánku dosahovala 6,3 hodín. Melatonín redukuje počet fragmentov počas spánku a predlžuje celkovú dĺžku trvania spánku už po jednej aplikovanej dávke. Melatonín navodí soporózný stav bez narušenia fyziologickej architektiky spánku a v porovnaní s inými hypnotikami iba minimálne vplyva na psychomotorický výkon pacienta nasledujúci deň (19). Práve minimálne ovplyvnenie psychomotoriky sa javí ako veľmi prospešné, pretože umožňuje nestáženu spoluprácu pacienta so zdravotným personálom pri včasnom odpájaní od UPV.

### Vzájomný vzťah medzi melatonínom a delíriom

Homeostáza melatonínu pri niektorých psychiatrických duševných stavoch bola predmetom aktívneho záujmu po desaťročia, a práve preto bola nedávno realizovaná štúdia, ktorá mala za cieľ posúdiť vzťah medzi sekréciou melatonínu a vznikom delíria. Pooperačné plazmatické hladiny melatonínu bývajú fyziologicky nižšie prvú noc po operácii a normalizujú sa 2. – 3. noc po operácii. U starších pacientov, ktorí podstúpili operačný výkon, boli plazmatické hladiny melatonínu merané predoperačne a prvé 2 pooperačné dni (20). U pacientov, u ktorých sa po operácii rozvinulo delírium, neboli prítomné signifikantné zmeny v plazmatických hladinách melatonínu v porovnaní s predoperačnými kontrolnými hladinami. Pacientov, u ktorých sa rozvinulo pooperačné delírium možno rozdeliť do dvoch skupín: 1) pacienti s manifestným pooperačným delíriom bez iných pridružených pooperačných komplikácií a 2) delirantní pacienti s pridruženými pooperačnými komplikáciami (napríklad pneumónia). U pacientov s plne rozvinutým pooperačným delíriom bez prítomnosti iných pooperačných komplikácií sa pozoroval pokles plazmatickej hladiny melatonínu. Delirantní pacienti s pridruženými pooperačnými komplikáciami mali elevované plazmatické hladiny melatonínu (podobný obraz možno pozorovať u pacientov vo včasnom štádiu sepsy (14). Starší pacienti s manifestnou hyperaktívnou formou delíria mali znížené hladiny 6-SMT v moči v porovnaní s kontrolnými hladinami pred delíriom. Pacienti s manifestnou hypoaktívnou formou delíria mali zvýšené hladiny 6-SMT v moči v porovnaní s kontrolnými hladinami pred delíriom, zatiaľ čo u pacientov so zmiešanou formou delíria sa nepozoroval žiaden rozdiel v koncentráciách aktívneho metabolitu v moči pred manifestným delíriom, ani

po ňom. Lewis a Barnett prišli s hypotézou, že zmeny v koncentráciách 6-SMT v moči pozorované pri jednotlivých formách delíria by mohli byť zapríčinené narušením homeostázy tryptofánu na centrálnej úrovni (21). Podľa autorov sa podávaním exogénneho melatonínu zníži výskyt delíria prostredníctvom mechanizmu negatívnej spätnej väzby, ktorý docielí zníženú utilizáciu tryptofánu a serotonínu v organizme. Na základe vyššie uvedených zistení sa možno domnievať, že podávanie melatonínu býva efektívne v prevencii a liečbe pooperačného delíria najmä u pacientov s hyperaktívnou formou delíria bez prítomnosti iných pridružených komplikácií po operácii.

### Potenciálny benefit melatonínu u pacientov so závažnou sepsou

Oxidačný stres zohráva dôležitú úlohu v patofyziológii bunkového poškodenia, ku ktorému dochádza pri septických stavoch (22). K redoxnej nerovnováhe pri septických stavoch dochádza v dôsledku kombinácie nadmernej produkcie reaktívnych foriem kyslíkových radikálov a neadekvátnej dostupnosti endogénnych antioxidantov. Celkové plazmatické hladiny antioxidantov boli fyziologické až suprafyziologické u pacientov, ktorí prežili závažnú sepsu v porovnaní s pacientmi, ktorí zomreli v dôsledku závažnej sepsy organizmu. Hoci celkové plazmatické hladiny antioxidantov nie sú u septických šokových pacientov redukované, typ a distribúcia sérových antioxidantov býva dôležitejšia než ich celková kvantita. Nedávno sa podarilo objasniť skutočnosť, že účinok melatonínu nemusí byť sprostredkovaný len cez receptory (23). Melatonín vo farmakologickej dávke má unikátnu antioxidantnú aktivitu a vyznačuje sa amfifílnym charakterom, ktorý mu umožňuje prechádzať tak lipidovým, ako aj vodným bunkovým kompartmentom. Melatonín pôsobí svojou antioxidantnou aktivitou priamo proti voľným kyslíkovým radikálom (melatonín je donorom elektrónov, ktoré odovzdáva voľným kyslíkovým radikálom), akými sú hydroxylové radikály či hydrogén peroxid. Nepriamou antioxidantnou aktivitou prostredníctvom aktívneho metabolitu 6-SMT navodzuje oxidáciu vedľajších produktov a stimuláciu ďalších antioxidantov vrátane superoxid dismutázy, glutatión peroxidázy, glutatión reduktázy či katalázy. Melatonín inhibuje aj NO-syntázu, a tým aj tvorbu NO. Vďaka týmto svojím vlastnostiam môže mať farmakologická dávka melatonínu benefit v liečbe sepsy. Liečba septických novorodencov melatonínom bola spojená so signifikantným poklesom počtu

bielych krviniek, neutrofilov a hladín CRP, ako aj s nárastom počtu trombocytov. Rovnako sa u novorodencov pozoroval aj štatisticky významný pokles hladín produktov, ktoré vznikajú počas sepsy v dôsledku peroxidácie lipidov (24). Pokles vrcholovej (peak) plazmatickej hladiny melatonínu v nočných hodinách je asociovaný s redukciami antioxidantnej enzymatickej aktivity. Táto skutočnosť zohráva významnú úlohu v populácii starších pacientov, ktorí majú fyziologicky nižšie nočné plazmatické hladiny melatonínu v porovnaní s mladšími jedincami, čo v konečnom dôsledku prispieva k ich vyššiemu riziku mortality v prípadoch výskytu závažnej sepsy.

## Záver

V súčasnosti sa operačné výkony realizujú aj u polymorbídnych pacientov z rizikových skupín pre vznik pooperačných komplikácií. Významnú skutočnosť zohráva dostupnosť nových farmakologických molekúl, ktoré pri správnej indikácii pomáhajú pomerne úspešne zvládnuť manažment pridružených pooperačných komplikácií. Melatonín sa vyznačuje z pohľadu anesteziológie a intenzívnej medicíny niekoľkými zaujímavými vlastnosťami. Navodzuje hypnotický účinok bez narušenia fyziologickej architektiky spánku, čím urýchľuje nástup zaspávania a zároveň zlepšuje fázový cyklus spánku, ako aj jeho efektívnosť a iba minimálne vplýva na psychomotorický výkon pacienta. Okrem toho má aj antioxidantný, onkostatikálny, protizápalový, antinociceptívny a antikonvulzívny účinok. Spomínané vlastnosti tejto účinnej látky možno využiť pri liečbe pacientov v kritickom stave s poruchou spánku, pooperačným delíriom či závažnou sepsou. Pooperačný pokles plazmatickej hladiny melatonínu býva dôsledkom jeho spotrebovania v snahe neutralizovať reaktívne formy kyslíka, uvoľňujúce sa počas

operácie. Melatonín vo farmakologickej dávke má unikátnu antioxidantnú aktivitu, pôsobí priamo proti voľným kyslíkovým radikálom. Podávanie melatonínu býva efektívne v prevencii a liečbe pooperačného delíria u pacientov s hyperaktívnou formou delíria bez prítomnosti pridružených komplikácií. Melatonín vďaka svojim prospešným vlastnostiam a súčasnej dostupnosti na trhu predstavuje zaujímavú alternatívu adjuvantnej farmakologickej liečby v podobe preparátu, ktorý nachádza stále širšie potenciálne uplatnenie v podmienkach anesteziológie a intenzívnej medicíny.

## Literatúra

1. von Gall C, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res*. 2002;309(1):151–162.
2. Chou TC, Scammell TE, Gooley JJ, et al. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioural circadian rhythm. *J Neurosci*. 2003;23(33):10691–10702.
3. Deurveilher S, Semba K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience*. 2005;130(1):165–183.
4. Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(9):679–693.
5. Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and anesthesia: a clinical perspective. *J Pineal Res*. 2007;42(1):12–21.
6. 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.
7. Niles L. Melatonin interaction with the benzodiazepine-GABA receptor complex in the CNS. *Adv Exp Med Biol*. 1991;294:267–277.
8. Wan Q, Man HY, Liu F, Brauntun J, Niznik HB, Pang SF, et al. Differential modulation of GABA<sub>A</sub> receptor function by Mel1a and Mel1b receptors. *Nat Neurosci*. 1999;2(5):401–403.
9. Li GL, Li P, Yang XL. Melatonin modulates  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor-mediated currents on isolated carp retinal neurons. *Neurosci Lett*. 2001;301(1):49–53.
10. Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev*. 1998;50(2):291–314.

11. Davidson AJ, Yamazaki S, Menaker M. SCN: ringmaster of the circadian circus or conductor of the circadian orchestra? *Novartis Found Symp*. 2003;253:110–121.
12. 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.
13. Kalsbeek A, Cutrera RA, Van Heerikhuizen JJ, Van Der Vliet J, Buijs RM. GABA release from suprachiasmatic nucleus terminals is necessary for the light-induced inhibition of nocturnal melatonin release in the rat. *Neuroscience*. 1999;91(2):453–461.
14. Mundt G, Delle-Karth G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Markt W, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2002;30:536–540.
15. Frisk U, Olsson J, Nylén P, Hahn RG. Low melatonin excretion during mechanical ventilation in the intensive care unit. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(1):47–53.
16. Olofsson K, Alling C, Lundberg D, Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(6):679–684.
17. Gabor JY, Cooper AB, Hanly PJ. Sleep disruption in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7(1):21–27.
18. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, Weinberg U, Dolev S, Komplet B, et al. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int*. 2000;17(1):71–76.
19. Paul MA, Gray G, Kenny G, Pigeau RA. Impact of melatonin zaleplon, zopiclone and temazepam on psychomotor performance. *Aviat Space Environ Med*. 2003;74(12):1263–1270.
20. Shigetani H, Yasui A, Nimura Y et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg*. 2001;182(5):449–454.
21. Lewis MC, Barnett SR. Postoperative delirium: The tryptophan dysregulation model. *Med Hypotheses*. 2004;63(3):402–406.
22. Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth*. 2003;90(2):221–232.
23. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Pilar Terron M, Flores LJ, Koppisepi S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci*. 2007;52:11–28.
24. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S. Melatonin: Reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2002;54(10):1299–1321.

## MUDr. Boris Bilý, PhD.

Klinika srdcovej chirurgie UPJŠ LF  
a VÚSČH, a. s.

Ondavská 8, 040 11 Košice

boris\_bily@yahoo.co.uk