

Anna Michalik, Rafał Bobiński

ZESPÓŁ „JET-LAG” – PATOFIZJOLOGIA ORAZ ZASADY ZAPOBIEGANIA I LECZENIA

„JET-LAG” – PATHOPHYSIOLOGY AND METHODS OF PREVENTION AND TREATMENT

Instytut Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu,
Akademia Techniczno-Humanistyczna, Bielsko-Biała

STRESZCZENIE

Współczesny świat umożliwia szybkie przemieszczanie się z miejsca na miejsce, co może wiązać się z przekraczaniem nawet kilkunastu stref czasowych. Badania wskazują, że podróże związane z przekroczeniem trzech lub więcej stref czasowych mogą przyczynić się do wystąpienia zespołu jet-lag, który wynika z desynchronizacji pomiędzy endogennym rytmem dobowym a dobowymi uwarunkowaniami środowiska społeczno-fizycznego wywołanymi nagłą zmianą stref czasowych. Nasilenie objawów i czas ich utrzymywania się wzrasta przy przekroczeniu większej liczby stref czasowych oraz podróży na wschód. Wiele technik terapii światłem i leczenie farmakologiczne jest stosowanych w celu zmniejszenia objawów jet-lag, ale ich efektywność jest nadal poddawana dyskusji. Dlatego należałoby zwiększyć świadomość podróżnych w tym zakresie i pomóc im we właściwym przygotowaniu się do lotów transkontynentalnych. Może to mieć zasadnicze znaczenie w zapobieganiu wystąpienia tego zespołu z minimalnym użyciem środków farmakologicznych.

Słowa kluczowe: „jet-lag”, rytmy okołodobowe, melatonina

ABSTRACT

Today's world enables quick travelling what may be connected with crossing multiple time zones. Numerous studies have shown that travelling across three or more time zones may lead to jet lag, which is a consequence of circadian misalignment that occurs after crossing time zones too rapidly for the circadian system to keep pace. The severity of symptoms and time of its maintenance rises with the number of time zones crossed and after eastward flights. A lot of techniques of light therapy and pharmacological treatment are being used in order to reduce the jet lag symptoms, however their effectiveness is still being questioned. Therefore, the awareness of travelers should be raised and they should be helped with the proper preparation to transmeridian flights, which may enable faster adaptation to a new time zone with the minimal use of pharmacology.

Key words: „jet-lag”, circadian rhythms, melatonin

WSTĘP

Współczesny świat umożliwia szybkie przemieszczanie się z miejsca na miejsce, co może wiązać się z przekraczaniem w krótkim okresie nawet kilkunastu stref czasowych. Doniesienia Międzynarodowej Organizacji Turystyki z 2006 roku pokazują, że długodystansowe podróże samolotem wybrało 45% osób z prawie 850 milionów podróżnych, a szacuje się, że do 2020 roku liczba ta może ulec podwojeniu. Z badań wynika, że podróże związane z przekroczeniem trzech lub więcej stref czasowych mogą przyczynić się do wystąpienia zespołu nagłej zmiany strefy czasowej, czyli tzw. zespołu odrzutowca – jet-lag (1-6). Jet-lag

został zaliczony przez Amerykańską Akademię Diagnostyki Snu do zaburzeń snu związanych z rytmem okołodobowym (3,7,8). W toku ewolucji wykształciło się wiele rytmów biologicznych będących odpowiedzią adaptacyjną organizmu na cyklicznie zmieniające się warunki panujące na Ziemi (głównie oświetlenia i temperatury), wynikające z ruchów rotacyjnych planety – obrót Ziemi dookoła własnej osi warunkuje występowanie dnia i nocy, a obieg Ziemi wokół Słońca warunkuje następstwo pór roku (9,10). Rytmy okołodobowe występują u wszystkich żywych organizmów i odgrywają istotną rolę w życiu. Kontrolują okołodobowe wahania poziomu hormonów, temperaturę ciała, żywienie oraz cykl snu i czuwania. Jet-lag związany

z szybkim przekraczaniem stref czasowych odzwierciedla jeden z najczęstszych problemów utożsamianych z rytmem okołodobowymi. Najbardziej widocznym rytmem okołodobowym, wzajemnie oddziałującym z dobowym wydzielaniem hormonów oraz współkształtującym niektóre zjawiska behawioralno-fizyczne, jak na przykład głęboka temperatura ciała, czy czynności poznawcze i nastrój, jest rytm snu i czuwania. Za główny generator rytmów okołodobowych uważane jest jądro nadskrzyżowania podwzgórza, którego komórki posiadają swój własny automatyzm, receptory dla melatoniny oraz mają zdolność odbierania impulsów świetlnych docierających drogą bezpośrednią przez siatkówkę (szlak podwzgórzowo – siatkówkowy – RHT). Drugą, pośrednią drogę przepływu informacji stanowi szlak kolankowo – podwzgórzowy (GHT) (11).

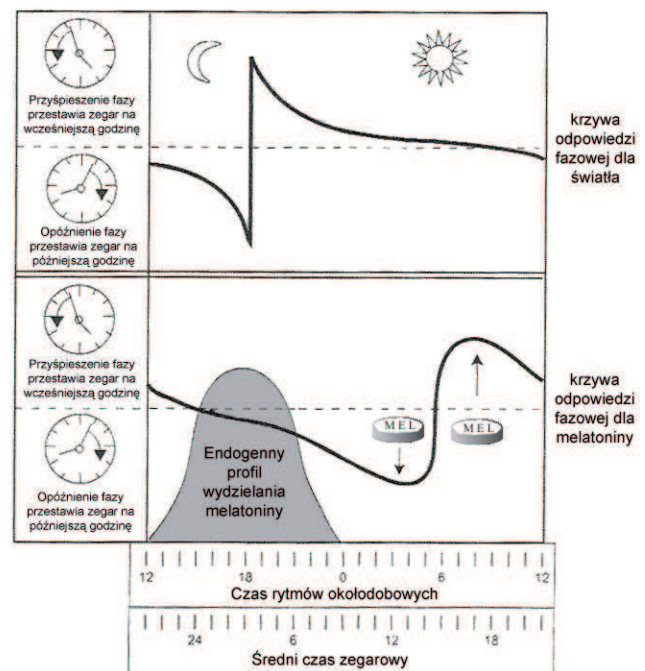
CZYNNIKI SYNCHRONIZUJĄCE OKOŁODOBOWY RYTM AKTYWNOŚCI

Synchronizacja zegara biologicznego zależy od bodźca optycznego i bodźca socjo-ekologicznego. Mimo, że najważniejszym czynnikiem synchronizującym okołodobowy rytm aktywności zegara biologicznego jest światło (bodziec optyczny), inne sygnały, takie jak temperatura, dźwięki, interakcje socjalne, aktywność fizyczna czy pory posiłków, mogą również odgrywać rolę dawców czasu (niemiecki termin *Zeitgebers*, angielski *time givers*) (9,11). Efekt działania wyznaczników czasu na zegar biologiczny zależy od czasu ich prezentacji, co oznacza, że *zeitgebers* mogą przyspieszyć fazę, opóźnić ją lub nie wywołać żadnej zmiany (10). Ten związek pomiędzy czasem zadziałania bodźca a wywołaną przez niego zmianą nazywa się krzywą odpowiedzi fazowej (*phase-response curve* PRC) (12,13).

Po zmianie strefy czasowej rytmy okołodobowe ulegają przesunięciu, co wywołuje wewnętrzną desynchronizację, która odpowiada za ogólnoustrojowe wyczerpanie, zmęczenie, zakłócenie wypoczynku nocnego, spadek możliwości umysłowych, bojaźliwość i zwiększony próg nerwowości oraz problemy gastryczne, które najczęściej występują w pierwszym tygodniu po długodystansowych lotach (14,15).

Z badań wynika, że do prawidłowego funkcjonowania organizmu konieczna jest codzienna synchronizacja pomiędzy endogennym rytmem dobowym a dobowymi uwarunkowaniami środowiska społeczno-fizycznego. Wśród czynników resynchronizujących wymienia się światło, melatoninę i aktywność fizyczną. Zarówno światło, jak i melatonina, mają zdolność przesuwania faz, a kierunki ich działania są przeciwstawne względem siebie (ryc. 1). Działanie synchronizujące światła wynika z jego pierwotnego oddziaływania na pracę

zegara biologicznego, odpowiadającego za wytwarzanie melatoniny (16). Światło może przesuwając fazę rytmu w dwojaki sposób. Może ją przyspieszać, co ma miejsce w przypadku, gdy bodziec świetlny zadziała w drugiej połowie nocy, lub opóźniać, kiedy ekspozycja na światło nastąpi w pierwszej połowie nocy. Dłuższa ekspozycja na światło powoduje spadek produkcji melatoniny i przesunięcie faz okołodobowego rytmu tego hormonu (9). Stopień przesunięcia faz zależy przede wszystkim od czasu trwania bodźca świetlnego (16). Najsilniejsze działanie hamujące na układ wytwarzający melatoninę wywiera światło niebieskie, nieco słabsze zielone, a najslabsze czerwone. Badania wykazały, że również promieniowanie z zakresu bliskiego nadfioletu hamuje syntezę melatoniny w szyszynce i siatkówce (16). Okołodobowa rytmika wydzielania melatoniny jest ściśle powiązana z rytmem temperatury ciała oraz rytmem snu i czuwania. Najwyższym poziomom melatoniny w ciągu doby towarzyszy najniższa temperatura ciała, szczyt uczucia zmęczenia oraz spadek aktywności psychofizycznych. Melatonina zastosowana wieczorem przyspiesza fazy rytmów (światło je opóźnia), a podana nad ranem – opóźnia fazy rytmów (światło przyspiesza) (9). Uważa się, że podanie melatoniny 8-13 h przed wystąpieniem najniższej temperatury ciała przyspiesza fazy rytmów biologicznych (snu-czuwania, melatoniny, prolaktyny, temperatury ciała), natomiast podana 1-4 h po najniższej temperaturze ciała, opóźnia fazy rytmów okołodobowych (17).



Ryc. 1. Krzywa odpowiedzi fazowej dla światła i melatoniny wg Sack'a (7)

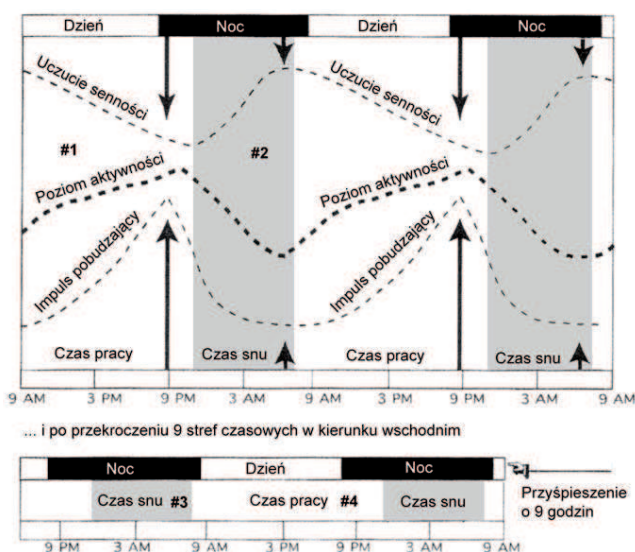
Fig. 1. Phase-response curve for light and melatonin according to Sack (7)

Aktywność fizyczna jest trzecim, ważnym czynnikiem synchronizującym rytm okołodobowy. Wykazano, że aktywność fizyczna podejmowana w porze nocnej może wywołać opóźnienie fazy wydzielania melatoniny. W czasie dnia dobrze jest więc utrzymywać zwiększoną aktywność, która przyspiesza dobowy rytm snu i czuwania, w nocy natomiast, organizm powinien się regenerować, dlatego należy unikać wysiłku fizycznego, który o tej porze działa hamująco na „zegar biologiczny” (18).

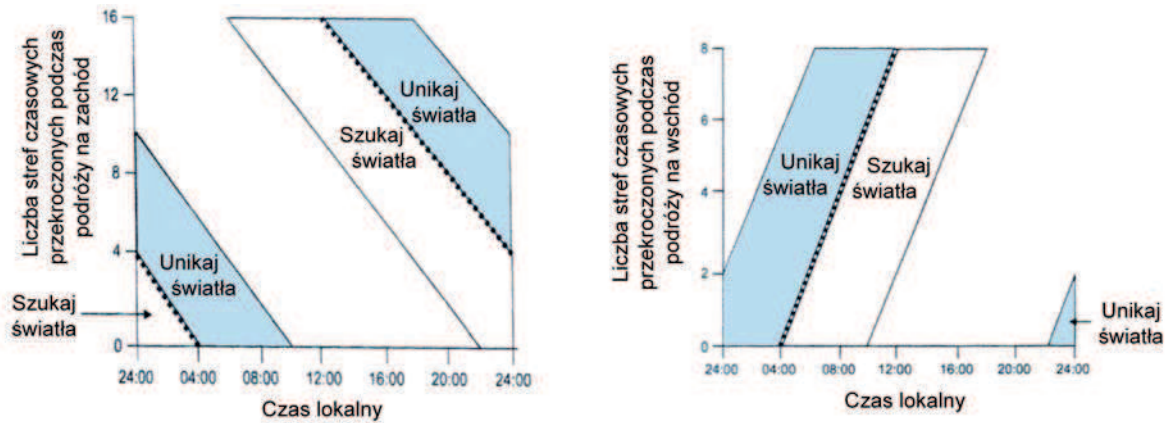
Jet-lag charakteryzuje się przejściowymi zaburzeniami pomiędzy endogennym rytmem snu i czuwania a wymogami środowiska zewnętrznego, wynikającymi ze zmiany strefy czasowej (2). Czas potrzebny do resynchronizacji rytmów okołodobowych jest zależny od celu podróży i co z tym związane, od liczby przekroczonych stref czasowych (5). U osób podróżujących na zachód resynchronizacja zegara biologicznego wynosi 1,5 h na dzień, a u podróżujących na wschód 1 h, niezależnie od tego, czy podróż miała miejsce w ciągu dnia, czy nocy (19). Loty na wschód wydają się mieć większy wpływ, co może wynikać z faktu, że dla większości populacji endogenne rytmy snu i czuwania jest dłuższy niż 24 h (20). Loty na wschód skracają dzień i dlatego konieczne jest przyspieszenie fazy. Oznacza to, że podczas dni dostrajania endogenne zegara do egzogennych wyznaczników czasu, okres okołodobowych rytmów podróżującego musiałby się zmniejszyć do mniej niż 24 h, tak, aby faza endogenne zegara pojawiała się wcześniej każdego dnia do czasu, kiedy się ponownie zsynchronizuje z fazą słoneczną miejsca docelowego. Odwrotnie, loty na zachód wydłużają dzień i wymagają opóźnienia fazy, co znaczy, że podczas dni adaptacji do

nowo zaistniałych warunków okres musiałby się wydłużyć do więcej niż 24 h do czasu zakończenia zewnętrznej resynchronizacji. Asymetria związana z kierunkami występuje niezależnie od tego, czy lot jest związany z wylotem czy powrotem lub czy występuje w ciągu dnia czy nocy i odzwierciedla względną łatwość zegara biologicznego do wydłużania jego okresu i trudność do skracania jego okresu do mniej niż 24 h (21).

Liczba przekroczonych stref czasowych określa wielkość zmiany fazy, dlatego im więcej przekroczonych stref czasowych tym więcej czasu potrzeba aby uporać się z zewnętrzną desynchronizacją spowodowaną lotem (4). Podróżujący mogą próbować dostosować swój styl życia do nowego środowiska, ale to nie będzie współgrało z fizjologicznymi i biochemicznymi rytмами promowanymi przez endogenne zegar biologiczny. Jako przykład można omówić sen: po locie na zachód przez 8 stref czasowych osoba podróżująca będzie czuła się zmęczona o godzinie 16.00 lokalnego czasu (odpowiadającej 24.00 h w strefie czasowej miejsca wylotu, do której zegar wewnętrzny jest nadal przystosowany), i zacznie być bardziej aktywna dopiero o lokalnej północy (odpowiadającej 08.00 h czasu ciała); porównując, po locie na wschód przez 8 stref czasowych, osoba podróżująca nie będzie odczuwała zmęczenia o północy czasu lokalnego (16.00 h czasu wewnętrznego), ale będzie zmęczona o godzinie 08.00 (24 h czasu wewnętrznego) (6). Na rycinie 2 przedstawiono model funkcjonowania rytmu snu i czuwania przed wylotem i po przekroczeniu 9 stref czasowych stworzony przez Edgar’a i wsp., w którym indywidualny poziom aktywności jest sumą wektora otrzymanego z przeciwstawnych sił senności, która gromadzi się proporcjonalnie do długości wcześniejszego okresu czuwania i aktywności, wynikającego z okołodobowego wyznacznika czasu generowanego przez jądro nadskrzyżowania. Podczas dnia uczucie senności narasta, ale napotyka na przeciwstawny sygnał aktywności (górny panel #1). Wczesnym wieczorem okołodobowy sygnał aktywności osiąga apogeum i pomimo, że uczucie senności jest bardzo silne, zainicjowanie snu może być trudne. Przed udaniem się na spoczynek nocny sygnał aktywności słabnie i nasila się uczucie senności (#2). Niższy diagram ilustruje konsekwencje okołodobowego rozchwiania rytmów po locie na wschód przez 9 stref czasowych. Ponieważ dostosowanie zegara ma dopiero nastąpić, proces okołodobowego czuwania pozostaje dostosowany do strefy czasowej miejsca wylotu. Konwencjonalny czas na sen w miejscu destynacji (#3) współgra z podwyższonym sygnałem aktywności i przez to sen jest skrócony i niewitalizujący. Konwencjonalny czas na pracę w nowym miejscu (#4) pokrywa się z recesją okołodobowego sygnału aktywności. W rezultacie nagromadzone uczucie zmęczenia (wzmoczone przez niewystarczającą ilość snu w czasie lotu) nie jest powstrzymywane przez okołodo-



Ryc. 2. Model rytmu snu i czuwania przed wylotem i po przekroczeniu 9 stref czasowych wg Sack’a (7)
 Fig. 2. The model of sleep and alertness rhythm on home schedule and after crossing 9 time zones eastward according to Sack (7)



Ryc. 3. Godziny unikania i wystawiania się na światło pierwszego dnia po locie na zachód i wschód wg Reilly'ego (6)
 Fig. 3. Times of light avoidance and exposure on the first day after westward and eastward time-zone transitions according to Reilly (6)

bowy proces aktywności i dlatego należy się spodziewać intensywnej senności w ciągu dnia (7).

WPŁYW ZESPOŁU „JET-LAG”

Syndrom nagłej zmiany strefy czasowej przeważnie przebiega łagodnie i jest przemijający, czasami jednak może mieć poważne konsekwencje, szczególnie jeżeli wiąże się z podejmowaniem decyzji biznesowych, dyplomatycznych lub militarnych (7). Ponadto wykazano, że przewlekły jet-lag zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwory hormonozależne i hormononiezależne zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn (22-25). W celu dokładnego poznania działania przewlekłego jet-lag stworzono model zwierzęcy, który pozwolił wysunąć wnioski sugerujące, że w organizmach (w tym wypadku myszy), poddanych przyśpieszeniu fazy (o 8 h co drugi dzień), dochodzi do przyśpieszonego wzrostu guzów nowotworowych (26). Badania personelu lotniczego wykazały również, że często powtarzające się zmiany stref czasowych mogą wiązać się z zaburzeniami cyklu menstruacyjnego, zaburzeniami afektywnymi i behawioralnymi, które nie zostały zauważone u zdrowych osób zmieniających strefy czasowe z mniejszą częstotliwością (7). Kilka badań potwierdziło, że częste zmiany stref czasowych przyczyniają się do problemów ze snem. Z kolei badania Lemmer'a i wsp. wykazały, że u sportowców podróżujących na wschód lub zachód z przekroczeniem od 6-8 stref czasowych dochodziło do obniżenia formy w trakcie treningów, które utrzymywały się przez kilka dni po wylądowaniu (5).

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE „JET-LAG”

Kryteria diagnostyczne jet-lag obejmują uczucie bezsenności w nocy i nadmierną senność w ciągu dnia związaną z lotami transkontynentalnymi. Ponadto

występuje powiązane z tym upośledzenie aktywności w ciągu dnia, ogólne zmęczenie lub objawy somatyczne (zaburzenia żołądkowo-jelitowe) utrzymujące się 1-2 dni po podróży. Zaburzenie snu nie jest wynikiem innego zaburzenia funkcjonowania organizmu (neurologicznego, psychicznego, farmakologicznego) a wynika jedynie z nagłej zmiany kilku stref czasowych (7).

Nasilenie objawów i czas ich utrzymywania się wzrasta w przypadku przekroczenia większej liczby stref czasowych oraz przy podróżowaniu na wschód, co związane jest ze skróceniem dnia i koniecznością przyśpieszenia fazy (4). Podróżujący na zachód odczuwają zmęczenie wczesnym wieczorem czasu lokalnego, ale budzą się wcześniej, co wiąże się z podwyższeniem wewnętrznej temperatury ciała i zmniejszonym wydzielaniem melatoniny związanym z nieprzestawionym zegarem biologicznym. U osób podróżujących na wschód nasileniu ulegają nie tylko objawy jet-lag, ale również zaburzenia snu (1). Efekt podróży transkontynentalnych na różne parametry snu (całkowity czas snu, zasypianie i budzenie się, długość zasypiania i wybudzania) zostały oszacowane w grupie naukowców, podróżujących z Japonii do USA i Kanady i z powrotem. Odnotowano znaczące zmniejszenie całkowitego czasu snu u osób podróżujących na wschód (skrócenie, wydłużenie i ponowne skrócenie przed powrotem do normalnego trybu snu), i brak znaczących zmian w fazie snu u osób podróżujących na zachód (19). Podróże na wschód wiązały się z wcześniejszą godziną udania się na spoczynek (0,5 h) i wcześniejszą godziną budzenia się (1,5 h) przez 2 dni po podróży.

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA „JET-LAG”

Wśród czynników ryzyka jet-lag wymienia się wiek i płeć. Uważa się, że osoby w starszym wieku

mogą w większym stopniu odczuwać objawy związane z jet-lag, co wynika z mniej regularnego rytmu okołodobowego, mniejszej amplitudy oraz przyspieszonej fazy sekrecji melatoniny i wzrostu temperatury wewnętrznej (3). Brak wystarczających przesłanek sugerujących, że płeć jest czynnikiem rozwoju jet-lag, chociaż w dużej mierze wynika to z braku badań, w których uczestniczyłyby zarówno kobiety, jak i mężczyźni (26). Jednak wyniki badania Lahti i wsp. sugerują, że kobiety mogą w większym stopniu odczuwać objawy związane z jet-lag (15). Uważa się, że jet-lag będzie w mniejszym stopniu występował u osób młodszych, sprawniejszych fizycznie oraz posiadających bardziej elastyczne nawyki dotyczące snu. Ponadto twierdzi się, że „skowronki” („poranne typy”, które lubią zasypiać i wstawać wcześnie oraz wykonują ważne zadania z samego rana), będą w mniejszym stopniu doświadczać jet-lag związany z podróżami na wschód, niż „sowy”, (które zasypiają i wstają późno i wykonują ważne zadania w drugiej części dnia). Uważa się, że ta różnica jest spowodowana faktem, że „skowronki” mają większą zdolność do radzenia sobie z wcześniejszym czasem udawania się na spoczynek i wstawania, narzuconego przez loty na wschód. Wydaje się, że „typy poranne” będą cierpieły bardziej niż „sowy” po lotach na zachód, ponieważ mają mniejszą zdolność radzenia sobie z opóźnionym czasem udawania się na spoczynek i wstawania narzuconego w tych okolicznościach, jednak nie jest to poparte wystarczającymi dowodami naukowymi (1,6). Podsumowując należy stwierdzić, że brak jest wystarczających dowodów, że indywidualne cechy jednostki odgrywają znaczącą rolę w określeniu nasilenia objawów jet-lag. Wydaje się, że właściwe zaplanowanie podróży ma większy wpływ (6).

Patofizjologia jet-lag wiąże się z zaburzeniem endogenego rytmu jednostki w odniesieniu do środowiska zewnętrznego, a mianowicie dostrojenia zewnątrzpochodnych wyznaczników czasu do wewnętrznego zegara organizmu, a każda z jego składowych wymaga różnego okresu adaptacji do nowo zaistniałej sytuacji (19). Rytm snu i czuwania jest resynchronizowany w przeciągu 2-3 dni zgodnie z nowymi lokalnymi optyczno-periodycznymi wyznacznikami czasu, podczas gdy rytm wewnętrznej temperatury ciała synchronizuje się w przeciągu 8-10 dni. Adaptacja rytmu hormonalnego (wydzielanie kortyzolu), może wymagać nawet kilku tygodni. Prędkość przystosowania danego rytmu różni się znacznie pomiędzy badanymi jednostkami. Jeśli przekroczone zostanie więcej niż 10 stref czasowych na wschód, przystosowanie rytmu nie zawsze wiąże się z przyspieszeniem fazy – część z nich może być resynchronizowana poprzez opóźnienie fazy, które może prowadzić do znaczącej desynchronizacji endogennej. Chroniczna desynchronizacja może przyczyniać się do wystąpienia nadciśnienia i nowotworów, prawdo-

podobnie przez zmniejszenie wydzielania melatoniny z powodu działania światła nocnego (2).

LECZENIE ZESPOŁU „JET-LAG”

Wiele technik leczenia światłem i farmakologicznego jest stosowanych w celu zmniejszenia objawów jet-lag, ale ich skuteczność jest nadal dyskusyjna. Ze względu na potrzebę zmniejszenia objawów jet-lag i promowania szybkiej resynchronizacji do nowego cyklu dzień – noc, ostatnie doniesienia zwracają uwagę na stosowanie chronobiotyków (leków wpływających na rytm okołodobowy). Jednakże mają one zastosowanie jedynie w odniesieniu do dłuższego pobytu w nowej strefie czasowej.

Adaptacja do nowej strefy czasowej może ulec przyspieszeniu przy użyciu terapii światłem, stosowanej zgodnie z krzywą odpowiedzi fazowej (PRC). Moment zastosowania impulsu świetlnego jest bardzo istotny, gdyż wystawianie się na działanie światła w „złym” czasie może opóźnić adaptację wewnętrznego zegara, a nawet skierować proces adaptacji w złym kierunku. Dla podróżujących na wschód leczenie światłem ma na celu resynchronizację rytmów okołodobowych za pomocą przyspieszenia fazy. Chociaż dla osób podróżujących powyżej 10 h opóźnienie rytmu może być łatwiejsze (6). U osób udających się na zachód i przekraczających od 6-9 stref czasowych, wystawienie się na działanie światła o złym czasie nie wiąże się z większymi problemami adaptacyjnymi, jak ma to miejsce w przypadku podróży na wschód. Co więcej, podróżującym na zachód doradza się jak najczęstsze korzystanie ze światła w ciągu dnia (6). Na rycinie 3 przedstawiono godziny unikania i wystawiania się na światło po locie na wschód i zachód.

Wiele prac omawia skuteczność stosowania melatoniny w redukcji objawów związanych z jet-lag (1,6,19,27). Melatonina jest podstawowym hormonem związanym z rytmami okołodobowymi. Jest syntetyzowana przez szyszynkę i wydzielana pulsacyjnie w dużych ilościach nocą. Hormon ten powstaje z serotoniny w trakcie acetylacji i metylacji. Melatonina informuje nasze ciało o długości nocy, wspomagając synchronizację centralnego zegara biologicznego. Ma również właściwości antyoksydacyjne i onkostatyczne (1,19,26).

Wykorzystanie melatoniny w celu zmniejszenia objawów jet-lag było przedmiotem wielu badań (7,19,27). Z klinicznego punktu widzenia najlepszy sposób resynchronizacji rytmów okołodobowych do zewnętrznych wyznaczników czasu zachodzi, gdy dostosuje się czas podaży melatoniny do indywidualnego rytmu pacjenta. W przypadku najmniej korzystnej dla organizmu zmiany stref czasowych, co ma miejsce przy

lotach na wschód, najczęściej zaleca się następujące dawkowanie melatoniny – 2 dni przed zmianą strefy czasowej około godziny 19.00 w dawce 1-6 mg, po zmianie strefy – przez 4 dni na godzinę przed udaniem się na spoczynek. W przypadku lotów na zachód zaleca się również dawkę 1-6 mg, ale tylko przez 4 dni po przylocie (27). Inni zalecają codzienne przyjmowanie melatoniny pomiędzy 22 a 24 godziną nowego czasu na miejscu destynacji (20).

Światło i melatonina wykazują działanie antagonyzujące na synchronizację rytmów okołodobowych. Efekty te zostały wykazane głównie podczas eksperymentów na modelach zwierzęcych. Wystawienie na działanie światła wieczorem prowadzi do opóźnienia fazy, a o poranku do przyspieszenia fazy. W przeciwieństwie do działania melatoniny – przyjęcie egzogennej melatoniny wieczorem prowadzi do przyspieszenia fazy, a rano, do opóźnienia fazy. Jednakże, resynchronizacja w warunkach naturalnych jest trudniejsza niż wskazywałyby na to wyniki kontrolowanych badań laboratoryjnych (2). W badaniu programu jednogodzinnego snu połączono terapię wczesnoporannym światłem i popołudniowe podawanie melatoniny (0,5-3 mg) i wykazano, że włączenie melatoniny powodowało przyspieszenie fazy o 2,5 h z minimalnymi efektami ubocznymi. Tak więc poranne światło i melatonina przynoszą korzystny efekt i mogą być użyte w celu spowodowania szybszej adaptacji do nowej strefy czasowej po locie na wschód (1). Prawidłowy poziom melatoniny próbuje się osiągnąć, także poprzez użycie jej agonistów (19). Wśród nich wyróżnia się ramelteon, agomelatynę i tasimelton.

Ramelteon jest lekiem działającym na receptory MT_1 i MT_2 (19). Pierwszy z nich związany jest z regulacją snu, a drugi z regulacją rytmu okołodobowego. Lek działając na receptor MT_1 hamuje pracę SCN i wpływa na zmniejszenie poziomu czuwania. Ramelteon wykazuje silniejsze działanie od melatoniny (19). Agomelatyna jest nowym lekiem antydepresyjnym, który symultanicznie działa jako agonista receptora MT_1 i MT_2 oraz jako antagonist 5-HT_{2C}. Jej korzystne działanie poprawiające sen nocny może mieć zastosowanie w leczeniu zaburzeń snu związanych z rytmem okołodobowym, w tym syndromu jet-lag (1,2,19). Tasimelton jest nowym agonistą receptorów MT_1 i MT_2 . Przyjmuje się, że lek ten może być skuteczny w leczeniu zaburzeń snu związanych z rytмами okołodobowymi, a w szczególności zespołu jet-lag i zespołu długu czasowego wywołanego pracą zmianową (1).

W niwelowaniu zespołu jet-lag wykorzystywane są także leki nasenne takie jak zolpidem (Stilnox) oraz temazepam (1,5). Wskazane są one jednak dopiero, gdy światłolecznictwo i terapia z wykorzystaniem melatoniny jest nieskuteczna. Ponadto stosowane są także metody alternatywne takie jak homeopatia. Jednym

ze środków homeopatycznych dostępnych na rynku (głównie zachodnim) oraz w Internecie jest preparat No-Jet-Lag.

Podsumowując, należy podkreślić fakt, że syndrom nagłej zmiany strefy czasowej – jet-lag stanowi nie tylko nieprzyjemne doświadczenie, ale może również nieść ze sobą poważne zagrożenia zdrowotne. Dlatego należałoby zwiększyć świadomość podróżnych i pomóc im we właściwym przygotowaniu się do lotów transkontynentalnych, co może przyczynić się do szybszej adaptacji do nowej strefy czasowej z minimalnym użyciem środków farmakologicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Brown G.M, Pandi-Perumal S, Trakht I, Cardinali D. Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel Med Infect Dis* 2009; 7: 69-81
2. Coste O, Lagarde D. Clinical management of jet lag: What can be proposed when performance is critical? *Travel Med Infect Dis* 2009; 7: 82-87
3. Lu B, Zee P. Circadian rhythm sleep disorders. *Chest* 2006; 130: 1915-1923
4. Zisapel N. Circadian Rhythm Sleep Disorders, Pathophysiology and Potential Approaches to Management. *CNS Drugs* 2001; 15(4): 311-328
5. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet* 2007; 369: 1117-1129
6. Reilly T, Waterhouse J, Edwards B. Some chronobiological and physiological problems associated with long-distance journeys. *Travel Med Infect Dis* 2009; 7: 88-101
7. Sack R.L. The pathophysiology of jet lag. *Travel Med Infect Dis* 2009; 7: 102-110
8. Barion A, Zee P. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med* 2007; 8: 566-577
9. Zawilska J, Nowak J. Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen* 2002; 2(4): 127-136
10. Andrys-Wawrzyniak I, Jabłecka I. Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie (Część I). *Farmacja Współczesna* 2008; 1: 94-108
11. Waterhouse J. Jet-lag and shift work: (1) circadian rhythms. *J R Soc Med* 1999; 92: 398-401
12. Auger R, Morgenthaler T. Jet lag and other sleep disorders relevant to the traveler. *Travel Med Infect Dis* 2009; 7: 60-68
13. Khalsa S.S, Jewett M, Cajochen C, Czeisler C.A. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 2003; 549(3): 945-952
14. Waterhouse J, Nevill A, Finnegan J, Williams P, Edwards B, Kao S, Reilly T. Further assessments of the relationship between jet lag and some of its symptoms. *Chronobiol Int* 2005; 22(1): 121-136
15. Lahti T, Terttunen J, Leppamaki S, Lonnqvist J, Partonen T. Field trial of timed bright light exposure for jet lag among airlines cabin crew. *Int J Circumpolar Health* 2007; 66; 4: 365-369

16. Nowak J, Zawilska J. W rytmie ciemności. *Panorama Chronobiologia* 2007; 1(9): 24-27
17. Zawilska J. Melatonina – hormon o działaniu pro nasennym. *Bromat. Chem. Toksykol.* – XLI 2008; 3: 224-228
18. Atkinson G, Edwards B, Reilly Thomas, Waterhouse J. Exercise as a synchronizer of human circadian rhythms: an update and discussion of the methodological problems. *Eur J Appl Physiol* 2007; 99: 331-341
19. Srinivasan V, Spence D, Pandi-Permal S, Trakht I, Cardinali D. Jet lag: Therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Med Infect Dis* 2008; 6: 17-28
20. Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 47-60
21. Monk T, Buysse D, Carrier J, Kupfer D. Inducing jet lag in older people: Directional asymmetry. *Journal of Sleep Res.* 2000; 9: 101-116
22. Davidson A, Sellix M, Daniel J, Yamazaki S, Menaker M, Block G. Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Curr Biol* 16; 21
23. Filipowski E, Delaunay F, King V, Wu M, Claustrat B, Grechez-Cassiau A, Guettier C, Hastings M, Francis L. Effects of Chronic Jet-Lag on Tumor Progression in Mice. *Cancer Res Nov* 2004; 64: 7879-7885
24. Filipowski E, Xiaoi Mei Li, Levi F. Disruption of circadian coordination and malignant growth. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 509-514
25. Leloup J, Goldbeter A. Modeling the circadian clock: from molecular mechanism to physiological disorders. *BioEssays* 30: 590-600
26. Reddy A, Field M, Maywood E, Hastings M. Differential Resynchronisation of Circadian Clock Gene Expression within the Suprachiasmatic Nuclei of Mice Subjected to Experimental Jet Lag. *J Neurosci Sep 1* 2002; 22(17): 7326-7330
27. Bilski B, Perz K. Czy egzogenna melatonina może być skuteczna w profilaktyce i leczeniu zaburzeń związanych z pracą zmianową i nocną? *Medycyna Pracy* 2005; 56(3): 257-261

Otrzymano: 29.06.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 9.09.2009 r.

Adres do korespondencji:

Anna Michalik, Rafał Bobiński

Wydział Nauk o Zdrowiu,

Akademia Techniczno-Humanistyczna

ul. Willowa 2, 43-309 Bielsko-Biała

tel: 033 82 79 403

rbobinski@ath.bielsko.pl