



# Zespół szybkiej zmiany stref czasowych

Robert L. Sack, M.D.

N Engl J Med 2010;362:440-7.

Artykuł rozpoczyna się od opisu przypadku zwracającego uwagę na częsty problem kliniczny. Przedstawiono w nim dowody potwierdzające różne strategie, a następnie przegląd formalnych wytycznych, jeżeli takie istnieją. Na końcu zaprezentowano kliniczne zalecenia autora.

*55-letni lekarz planuje podróż z Los Angeles do Londynu, gdzie ma uczestniczyć w konferencji naukowej. Podczas wcześniejszej podróży do Europy doświadczył trudności w postaci senności podczas spotkań oraz problemów z zasypianiem i utrzymywaniem snu nocnego. Chce się dowiedzieć, co może zrobić, żeby uniknąć zaburzeń rytmu dobowego związanego ze zmianą stref czasowych. Co byś mu doradził?*

## Problem kliniczny

Zespół szybkiej zmiany stref czasowych (jet lag) jest uznanym zaburzeniem snu,<sup>1</sup> które rozwija się wskutek przekraczania stref czasowych w tempie przekraczającym możliwości adaptacyjne zegara biologicznego regulującego rytm dobowy. Mechanizm patofizjologiczny tego zaburzenia polega na czasowej niezgodności między zegarem biologicznym a czasem lokalnym. Zegar biologiczny jest wewnętrznym synchronizatorem zlokalizowanym w jądrze nadskrzyżowaniowym podwzgórza i w zwykłych warunkach jest regulowany przez naturalny cykl światła i ciemności. Sprzyja utrzymywaniu czuwania w ciągu dnia i snu w nocy. Ten zegar przestawia się powoli, dlatego po przekroczeniu stref czasowych endogenne sygnały snu i czuwania nie są zgodne z lokalnym cyklem światła i ciemności oraz harmonogramem społecznym.

Objawy zespołu szybkiej zmiany stref czasowych obejmują przede wszystkim bezsenność i senność w ciągu dnia, ale mogą występować również dysforia, zmniejszenie wydolności fizycznej, pogorszenie sprawności poznawczej i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Objawy jet lag nasilają się pod wpływem nieswoistego zmęczenia związanego z podróżą<sup>2</sup> wynikającego z długotrwałego bezruchu, nieregularnych pór snu i posiłków, odwodnienia i innych czynników związanych z podróżami lotniczymi na dużą odległość, niezależnie od przekraczania stref

czasowych. Zmęczenie może ustąpić po jednym-dwóch dniach stosowania odpowiedniej diety, odpoczynku i śnie, ale objawy jet lag utrzymują się aż do dostrojenia zegara biologicznego. Chociaż zaburzenie to przeważnie ma charakter łagodny i samoograniczający się, czasami może być przyczyną poważnych błędów w sprawach biznesowych lub zawodowych.

Rozpowszechnienie jet lag jest nieznanne. Przypuszczalnie dotyczy dużego odsetka ponad 30 milionów osób podróżujących każdego roku ze Stanów Zjednoczonych do miejsc, do których dotarcie wiąże się z pokonaniem pięciu lub więcej stref czasowych.<sup>3</sup> Nasilenie i czas trwania objawów jet lag są związane z kilkoma czynnikami, które wymieniono w tabeli 1. U osób podróżujących bardzo często, takich jak personel lotniczy czy osoby pracujące w międzynarodowym biznesie, zaburzenie to może mieć charakter nawracający lub nawet przewlekły.

## Strategie i dowody

Są trzy strategie postępowania w zaburzeniu rytmu dobowego związanym ze zmianą stref czasowych, odrębne pod względem koncepcji, ale w praktyce możliwe do połączenia. Obejmują: wzmacnianie dostrojenia się zegara biologicznego przez stosowanie właściwej ekspozycji na światło, podawanie melatoniny lub obydwu tych strategii, planowa-

nie optymalnego czasu trwania i pór snu oraz stosowanie leków przeciwdziałających bezsenności i senności w ciągu dnia.

## Terapeutyczne dostrajanie zegara biologicznego

Objawy jet lag stopniowo ustępują, w miarę jak zegar biologiczny dostosowuje się do nowej strefy czasowej. Wykorzystując dobowy cykl temperatury ciała jako wskaźnik rytmu dobowego, oszacowano, że zegar dobowy przestawia się średnio o 92 minuty później każdego dnia po lotach w kierunku zachodnim i 57 minut wcześniej każdego dnia po lotach w kierunku wschodnim.<sup>4</sup> Te szacunkowe dane potwierdzono w nowszym badaniu, w którym wskaźnikiem rytmu dobowego był dobowy cykl uwalniania melatoniny.<sup>5</sup>

Dostrajanie się zegara biologicznego można przyspieszyć dzięki wykorzystaniu mechanizmów resetujących, które w zwykłych okolicznościach powodują dostrajanie rytmu dobowego w celu skompensowania różnic między wewnętrznym rytmem dobowym (przeważnie nieco dłuższym niż 24 godziny) a 24-godzinnym rytmem słonecznym. Chociaż metody leczenia ukierunkowane na resetowanie zegara biologicznego są bardziej angażujące, są też atrakcyjne, ponieważ uderzają w podstawowy mechanizm patofizjologiczny zaburzenia rytmu dobowego związanego ze zmianą stref czasowych.

Department of Psychiatry, Sleep Disorders Medicine Program, Oregon Health and Science University, Portland. Adres do korespondencji: Dr. Sack at Mail Code CR139, Oregon Health and Science University, 3181 S.W. Sam Jackson Park Rd., Portland, OR 97201-3098 lub sackr@ohsu.edu.

Dr Sack zgłasza otrzymywanie wynagrodzeń za konsultacje od Takeda Pharmaceuticals North America i Mini Mitter będących filiami Philips Respironics. Nie zgłoszono żadnego innego potencjalnego konfliktu interesów związanego z tym artykułem.

Dziękuję Alfredowi J. Lewy'emu za przydatne komentarze.

**Optymalizacja ekspozycji na światło**

Nie ma wątpliwości co do tego, że czas ekspozycji na światło jest najważniejszym czynnikiem synchronizującym rytm dobowy u człowieka (i większości innych gatunków). Ekspozycja na światło po południu przesuwa zegar na późniejszą godzinę, zaś ekspozycja na światło rano przesuwa zegar na wcześniejszą porę, kompensując w ten sposób wszelkie odchylenia od 24-godzinne go cyklu (rycina).<sup>6</sup> W pewnym momencie nocy występuje punkt graniczny, który oddziela reakcje popołudniowe ekspozycji na światło (opóźnienie fazy) od reakcji porannych (przyspieszenie fazy). Pora snu sama w sobie nie powoduje przestrojenia zegara, jednak ze względu na to, że ludzie zwykle śpią w ciemności z zamkniętymi oczami, sen przeważnie ogranicza ekspozycję na światło i dlatego odgrywa ważną rolę w regulacji rytmu dobowego.

Nasilenie i pora ekspozycji na światło po przybyciu osoby podróżującej do celu w innej strefie czasowej są uważane za najważniejsze czynniki determinujące szybkość i kierunek synchronizacji rytmu dobowego. Nieplanowana ekspozycja na naturalne światło dzienne w nowym miejscu przeważnie ułatwia dostosowanie się zegara dobowego do miejscowego czasu, jednak nasilenie i dostępność światła będą się różnić w zależności

od czasu i pory podróży, lokalnych warunków pogodowych, jasności oświetlenia wnętrza oraz aktywności i rytmu snu osoby podróżującej. Czynniki te mogą powodować znaczne różnice w kierunku i szybkości dostosowywania się zegara biologicznego. Niemniej jednak podróżny może być w stanie przyspieszyć ten proces dzięki zamierzonemu poddaniu się działaniu jasnego światła w optymalnych porach. Proste zalecenie dla osób przekraczających do ośmiu stref czasowych to dążenie do ekspozycji na jasne światło rano po podróży w kierunku wschodnim i po południu po podróży w kierunku zachodnim.

Pomocne może być także unikanie światła, jeżeli ekspozycja na nie utrudniałaby adaptację. Na przykład po przekroczeniu ośmiu lub więcej stref czasowych światło słoneczne, które początkowo było interpretowane przez zegar biologiczny jako świt, może zacząć być interpretowane jako zmierzch (i odwrotnie). Dlatego wskazane może być pozostawanie w pomieszczeniach przez pierwszych kilka godzin dnia po długich lotach w kierunku wschodnim lub przez kilka godzin przed zmierzchem po długich lotach w kierunku zachodnim.<sup>2,10,11</sup> Po kilku dniach zegar biologiczny dostroi się w stopniu wystarczającym, aby można było zrezygnować

z unikania światła. Jeżeli unikanie jasnego światła jest niepraktyczne, przydatną alternatywą może być noszenie okularów słonecznych o niskiej przepuszczalności, co sugerowano w badaniach symulujących pracę zmianową.<sup>12</sup> Bardziej konkretne zalecenia dotyczące ekspozycji na światło i unikania go zawarto w Supplementary Appendix, który jest dostępny razem z pełnym tekstem tego artykułu na NEJM.org. Aktualne wytyczne terapeutyczne dotyczące synchronizowania zegara biologicznego, wykorzystujące okresową ekspozycję na światło, opierają się w dużej mierze na modelach regulacji rytmu dobowego opracowanych na podstawie badań laboratoryjnych. Dlatego muszą być traktowane jako tymczasowe, wymagające potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych.

Niekiedy kierunek synchronizacji jest przeciwny w stosunku do kierunku podróży. W takiej sytuacji czas trwania objawów zaburzenia rytmu dobowego związanego ze zmianą stref czasowych może się wydłużyć.<sup>10</sup> Może zdarzać się to częściej, jeżeli orientacja zegara biologicznego przed podróżą była nietypowa, np. w przypadku osoby pracującej na nocnej zmianie lub osoby, u której nie ustąpiły jeszcze objawy jet lag po wcześniejszym locie. Może być również częstsze po długich lotach w kierunku wschodnim,<sup>5,13</sup> ponieważ przyspieszanie zegara przeważnie jest trudniejsze niż jego opóźnianie. Niektórzy eksperci zalecają, aby wszystkie loty wymagające przekroczenia więcej niż 8-10 stref czasowych traktować jak loty w kierunku zachodnim.<sup>2</sup>

**TABELA 1**  
**Czynniki przyczyniające się do zaburzenia zespołu szybkiej zmiany stref czasowych**

Czynnik	Związek z zespołem szybkiej zmiany stref czasowych
Liczba przekraczanych stref czasowych	Stopień niedostosowania rytmu dobowego jest proporcjonalny do liczby przekraczanych stref czasowych; przy podróżach na długie dystanse występuje nieswoiste zmęczenie związane z podróżą, niezależnie od przekraczania stref czasowych; często obejmujące objawy jet lag.
Kierunek podróży	Dla większości ludzi trudniejsze jest podróżowanie w kierunku wschodnim niż zachodnim, ponieważ endogeny okres zegara dobowego przeważnie jest dłuższy niż 24 godziny, dlatego łatwiej wydłużyć dobę, niż ją skrócić. Niektórzy ludzie, szczególnie tzw. skowronki (których endogeny okres może być krótszy niż 24 godziny), jako łatwiejsze mogą odbierać podróże w kierunku wschodnim.
Niedobór snu podczas podróży	Z całonocnymi lotami prawie nieuchronnie wiąże się niedobór snu. Można go zmniejszyć, podróżując klasą biznesową lub pierwszą. Z ostrym niedoborem snu można sobie poradzić przez zapewnienie odpowiedniej ilości snu po podróży, jednak objawy jet lag prawdopodobnie utrzymają się, dopóki nie nastąpi synchronizacja rytmu dobowego.
Dostępność lokalnych synchronizatorów	Najważniejszym czynnikiem w synchronizacji zegara dobowego jest ekspozycja na naturalne światło słoneczne w miejscu przeznaczenia, która jednak różni się w zależności od lokalizacji, pory roku i aktywności osoby podróżującej. Ekspozycja na jasne światło w „nie właściwej” fazie cyklu dobowego może hamować synchronizację zegara biologicznego.
Zdolność do tolerowania dysregulacji rytmu dobowego	Istnieją indywidualne różnice w zdolności do tolerowania różnic faz, jednak przeważnie tolerancja zmniejsza się wraz z wiekiem.

**Stosowanie melatoniny**

Melatonina jest hormonem, który jest wydzielany przez 10-12 godzin w nocy. Wydzielanie melatoniny jest zsynchronizowane z cyklem światła i ciemności za pośrednictwem zegara biologicznego. Hormon ten można traktować jako sygnał ciemności wywierający na rytm dobowy działanie przeciwstawne do działania światła.<sup>7,8</sup> Oznacza to, że melatonina przyjęta wieczorem (zanim rozpocznie się jej endogenne wydzielanie) przestawia zegar biologiczny na wcześniejszy czas, natomiast przyjęta rano (po tym jak nastąpi spadek endogennej stężenia) – przestawia zegar na czas późniejszy (rycina). W przestawianiu zegara przez egzogenną melatoninę<sup>14</sup> prawdopodobnie pośredniczą receptory melatoniny w jądrze nadskrzyżowaniowym, które jest anatomiczną lokalizacją zegara biologicznego. Większość korzyści ze stosowania melatoniny w jet lag jest prawdopodobnie związana z jej działaniem przestawiającym zegar wewnętrzny, jednak melatonina może wywierać również pewne bezpośrednie działanie nasenne, szczególnie stosowana w większych dawkach (1 mg lub więcej).

Stosowanie melatoniny jest najczęściej badaną strategią leczenia jet lag.<sup>9,15</sup> Spośród 11 badań kontrolowanych placebo z podwójnie ślepią próbą<sup>16-26</sup> w 8 wykazano istotne korzyści ze stosowania melatoniny przy objawach jet lag w ocenie uczestników badania. Dwa z badań, w których nie wykazano korzystnego działania melatoniny, mogły charakteryzować się zbyt małą mocą statystyczną,<sup>19,25</sup> a jedno dotyczyło osób, których wyjściowy rytm dobowy mógł nie być właściwy.<sup>26</sup> Osoby pochodzące z Norwegii były leczone po przylocie do domu, bezpośrednio po pięciodniowym pobycie w Nowym Jorku, kiedy mogły być nie w pełni przystosowane do miejscowego czasu. Wyniki kilku badań dotyczących stosowania melatoniny, w których monitorowano fazę rytmu dobowego,<sup>19,27</sup> dostarczyły pewnego poparcia dla wstępnej hipotezy dotyczącej korelacji między redukcją objawów a przyspieszonym dostrajaniem zegara dobowego, jednak zależność ta wymaga dalszych badań.

W metaanalizie<sup>15</sup> czterech badań, w których posługiwano się podobnymi parametrami oceny wyników,<sup>16-19</sup> szacowano wielkość korzyści wynikających ze stosowania melatoniny (podawanej w dawce 5 lub 8 mg). W 100-punktowej skali analogów wizualnych (gdzie wyższe wyniki wskazywały na cięższy przebieg jet lag) średnia ważona całkowitego wyniku dla jet lag była istotnie mniejsza po leczeniu melatoniną niż po placebo ( $p < 0,001$ ) po podróżach w kierunku wschodnim (wyniki wynosiły odpowiednio 31 i 51) oraz po podróżach w kierunku zachodnim (odpowiednio 22 i 41).

W większości badań dotyczących stosowania melatoniny hormon ten był podawany przed pójściem spać po locie na wschód.<sup>16,18,22,23,25,26</sup> Pora ta może jednak nie być optymalna do stosowania melatoniny po podróżach na zachód, jeżeli dochodzi do przekraczania mniej niż sześciu do ośmiu stref czasowych, ponieważ podanie melatoniny wywiera najmniejsze działanie przesuwanie fazy, jeżeli nakłada się z jej endogennym wydzieleniem.<sup>7,8</sup> Korzystniejsze może być przyjęcie krótko działającej, niewielkiej dawki leku (0,5 mg lub mniej) w późniejszej porze nocy.

W badaniach randomizowanych najczęściej stosowano melatoninę w dawce 5 mg.<sup>16,17,19-21,25</sup> W jednym z badań porównywano melatoninę stosowaną w dawce 5 mg z dawką 0,5 mg. Skuteczność obydwu dawek była podobna, chociaż uczestnicy badania byli zdania, że większa dawka wywierała silniejsze działanie sprzyjające zasypianiu.<sup>22</sup> W pojedynczym badaniu, w którym melatonina była porównywana z lekiem nasennym zolpidemem (podawany w dawce 10 mg) oraz z połączeniem melatoniny z zolpidemem, wykazano, że zolpidem w monoterapii okazał się najbardziej skuteczny ze stosowanych w ba-

daniu metod w redukowaniu subiektywnych objawów zaburzenia rytmu dobowego związanego ze zmianą stref czasowych; z połączeniem obydwu leków wiązało się częstsze występowanie senności w ciągu dnia i splątania niż w przypadku któregośkolwiek z tych leków stosowanych w monoterapii.<sup>23</sup>

W kilku innych badaniach<sup>16,17,20,21</sup> melatoninę podawano przez kilka dni przed odlotem w porze odpowiadającej godzinie kładzenia się do łóżka w miejscu przeznaczenia. Pozostaje jednak niejasne, czy takie leczenie zapobiegawcze gwarantuje znaczącą przewa-

gę nad leczeniem rozpoczynanym po przybyciu do celu podróży.

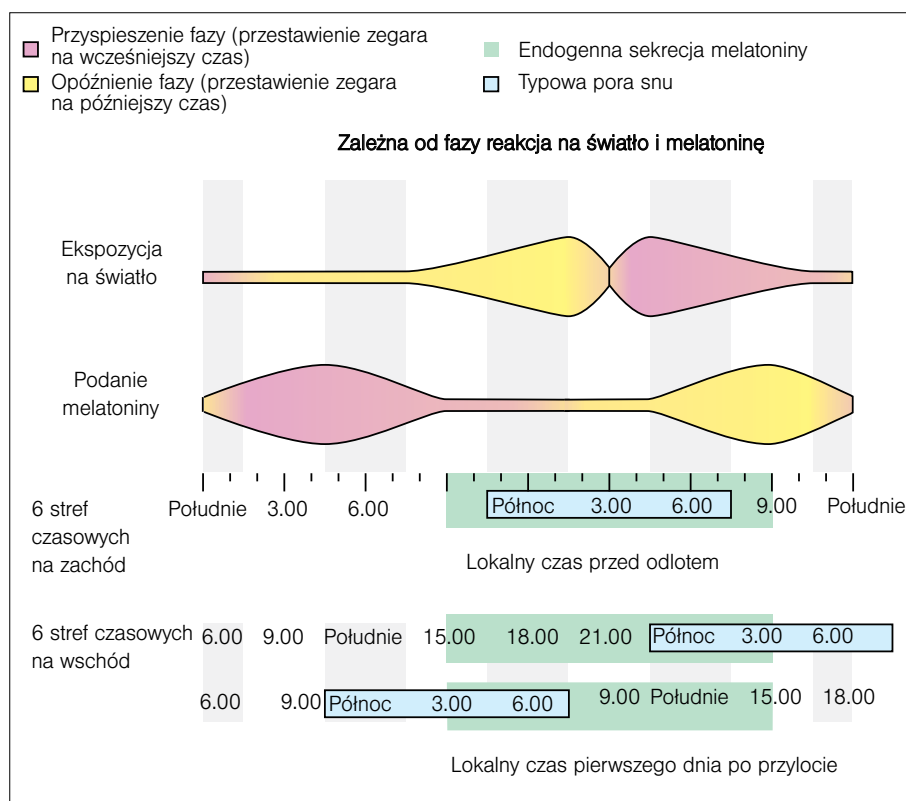
W Stanach Zjednoczonych melatonina jest najczęściej sprzedawana jako suplement diety w postaci preparatów po 3 mg. Nie jest zarejestrowana przez FDA. W przeprowadzonych do tej pory badaniach klinicznych nie opisano żadnych poważnych lub stałych działań niepożądanych.

### Strategiczny harmonogram snu

Prostym sposobem ograniczania objawów zespołu nagłej zmiany strefy czasowej,

### RYCINA

#### Wpływ światła i melatoniny na synchronizację zegara dobowego



Schematyczny diagram obrazuje zależną od fazy reakcję zegara dobowego na ekspozycję na jasne światło lub podanie melatoniny ustaloną na podstawie badań laboratoryjnych.<sup>6,8</sup> Zakłada się typowe ustawienie zegara dobowego w domu (przed odlotem), tzn. sen między 23 a 7, i wydzielanie melatoniny (biomarker fazy nocnej w cyklu dobowym) od 21 do 9. W takich warunkach należy oczekiwać, że ekspozycja na jasne światło wieczorem i w pierwszej połowie nocy będzie przesuwać zegar na późniejszy czas (opóźnienie fazy), natomiast ekspozycja na jasne światło pod koniec nocy i wcześnie rano będzie przesuwać zegar na czas wcześniejszy (przyspieszenie fazy). Skutki podawania melatoniny są w przybliżeniu przeciwstawne do efektów działania światła, tzn. podanie melatoniny po południu lub wieczorem przesuwa zegar na wcześniejszy czas, zaś rano – na czas późniejszy. W przypadku ekspozycji na światło nasilenie reakcji jest największe w środku nocy, kiedy ekspozycja przeważnie jest minimalna. W przypadku podawania melatoniny nasilenie reakcji jest największe w ciągu dnia, kiedy jej endogenne wydzielanie jest minimalne. Pierwszego dnia po przekroczeniu stref czasowych zegar dobowy nadal jest zorientowany na miejsce, z którego nastąpił wylot (co odzwierciedla pora wydzielania melatoniny). Dlatego lokalne pory snu (i czuwania) nie są dostosowane do rytmu dobowego, co stanowi patofizjologiczne podłoże zaburzenia rytmu dobowego związanego ze zmianą stref czasowych. Co więcej, reakcje na ekspozycję na światło i podanie melatoniny nadal są zdeterminowane przez wyjściową (obowiązującą w domu) fazę zegara. Ekspozycja na światło słoneczne po przybyciu na miejsce przeznaczenia częściej wystąpi w porze, kiedy zegar biologiczny jest najbardziej wrażliwy na działanie światła, powodując dzięki temu takie przesunięcia faz, które dostrój zegar do lokalnego czasu. Po zsynchronizowaniu zegara dobowego wzorce reakcji stopniowo dostosowują się do nowego ustawienia. Na rycinie przedstawiono względne nasilenie reakcji w zależności od fazy cyklu dobowego. Reakcja na ekspozycję na światło będzie zależna również od nasilenia i czasu trwania naświetlania, długości fal, rodzaju ekspozycji, wcześniejszych ekspozycji na światło; natomiast reakcja na melatoninę może być zależna od dawki.<sup>9</sup> Zalecenia dotyczące stosowania ekspozycji na jasne światło i podawania melatoniny w leczeniu jet lag opracowano na podstawie efektów zależnych od pory doby, które przedstawiono tutaj.

szczególnie w przypadku krótszych podróży, jest próba zachowania po przybyciu do jej celu schematu snu i czuwania obowiązującego w domu.<sup>28</sup> Strategia ta jednak często nie odpowiada zaplanowanej aktywności społecznej czy zobowiązaniom zawodowym.

Przesunięcie pory snu o godzinę lub dwie, tak aby była bardziej zgodna z obowiązującą w miejscu przeznaczenia kończącym podróż, może skrócić czas utrzymywania się objawów jet lag. W badaniach symulacyjnych wykazano, że bardziej istotna adaptacja przed podróżą, dzięki połączeniu przesunięcia pory snu z ekspozycją na sztuczne światło, nasilała

zmianę fazy i redukowałą objawy jet lag,<sup>11</sup> jednak strategia ta wymaga znacznego planowania i dyscypliny.

Ułatwiający sen warunki panujące w klasie pierwszej lub biznes prawdopodobnie zmniejszą zmęczenie związane z podróżą samolotem. Większość pasażerów będzie odczuwać niedobór snu po całonocnym locie i potrzebować dodatkowego (naprawczego) snu przez dzień lub dwa po miejscu dotarcia do celu podróży. W kolejnych dniach senność w ciągu dnia mogą zmniejszyć krótkie drzemki. Dłuższe drzemki w ciągu dnia mogą upośledzać sen nocny, a także zmniejszać

ekspozycję na synchronizujące działanie światła. Nawet przy wystarczającej ilości snu nocnego senność w ciągu dnia może utrzymywać się aż do momentu dostrojenia rytmu dobowego.

## Farmakoterapia

### Leki nasenne

W badaniach randomizowanych wykazano, że krótkoterminowe stosowanie leków nasennych zmniejsza nasilenie bezsenności w przebiegu jet lag.<sup>23,29-33</sup> W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, które obejm

**TABELA 2**

### Zalecenia dotyczące minimalizowania objawów zespołu szybkiej zmiany stref czasowych i zmęczenia związanego z podróżą

Strategia	Podróże w kierunku zachodnim	Podróże w kierunku wschodnim
<b>Przed podróżą</b>		
Rozpocznij przestawianie zegara dobowego	Jeżeli to możliwe, przesuń porę zasypiania na 1-2 godziny później przez kilka dni przed podróżą; staraj się ekspozycjonować na jasne światło po południu.	Jeżeli to możliwe, przesuń porę zasypiania na 1-2 godziny wcześniej przez kilka dni przed podróżą; staraj się ekspozycjonować na jasne światło rano.
Spróbuj zapewnić sobie wystarczającą ilość snu	Nie zostawiaj pakowania ani innych przygotowań do podróży na ostatnią chwilę. Jeżeli to możliwe, zaplanuj lot na taką porę, żeby skrócenie snu przed podróżą nie było konieczne.	
<b>Podczas lotu</b>		
Spróbuj zapewnić sobie optymalny komfort	Jeżeli pozwalają ci na to twoje możliwości finansowe, podróżuj klasą biznes lub pierwszą.	
Pij płyn w rozsądnych ilościach	Pij dużo wody, aby utrzymać odpowiednie nawodnienie; ogranicz do minimum spożycie kofeiny, jeżeli chcesz spać; nie pij alkoholu, jeżeli zamierzasz stosować leki nasenne podczas lotu.	
W razie potrzeby stosuj leki nasenne	Rozważ przyjęcie krótko działającego leku nasennego (np. zaleplonu [Sonata, King Pharmaceuticals] w dawce 5-10 mg), aby ułatwić sen podczas lotu; lek nasenny o dłuższym czasie działania (np. zolpidem [Ambien, Sanofi Aventis] lub eszopiklon [Lunesta, Sepracor]) może spowodować poczucie senności i przytłumienia po wylądowaniu. Nie należy przyjmować leku nasennego w przypadku ryzyka zakrzepicy żył głębokich ani łączyć go z alkoholem.	
Przyjmuj środki przeciwdziałające zakrzepicy żył głębokich	Ponieważ siedzenie nieruchomo przez dłuższy czas może zwiększać ryzyko zakrzepicy, zmieniaj pozycję i spaceruj tak często, jak to możliwe. Jeżeli jesteś szczególnie narażony na zakrzepicę, skonsultuj się z lekarzem, ponieważ konieczne może być zastosowanie określonych środków profilaktycznych (np. pończoch przeciwzakrzepowych).	
<b>Po wylądowaniu</b>		
Przygotuj się na zmiany pór snu	Przygotuj się na trudności z utrzymaniem ciągłości snu, nie zaadaptujesz się do lokalnego czasu.	Przygotuj się na trudności z zasypianiem, dopóki nie zaadaptujesz się do lokalnego czasu.
Stosuj odpowiednie drzemki	Jeżeli cierpisz na niedobór snu po całonocnym locie, zdrzemnij się po przybyciu do celu; przez kolejne dni uczinaj sobie drzemki w ciągu dnia, jeżeli będziesz śpiący, jednak staraj się, żeby były jak najkrótsze (20-30 minut), aby nie upośledzały snu nocnego.	
W razie potrzeby stosuj leki nasenne	Rozważ przyjmowanie leku nasennego (np. zolpidemu [Ambien] lub eszopiklonu [Lunesta]) wieczorem przez kilka nocy, zanim nie zaadaptujesz się do lokalnego czasu.	
Weź melatoninę	W celu wzmocnienia przestawiania się zegara dobowego na późniejszy czas przyjmuj 0,5 mg melatoniny (dawka krótko działająca) w drugiej połowie nocy, zanim nie zaadaptujesz się do lokalnego czasu.	W celu wzmocnienia przestawiania się zegara dobowego na wcześniejszy czas przyjmuj 0,5-3 mg melatoniny w obowiązującej porze zasypiania, zanim nie zaadaptujesz się do lokalnego czasu.
Postaraj się zapewnić sobie ekspozycję na światło we właściwym czasie	Staraj się ekspozycjonować na jasne światło po południu.	Staraj się ekspozycjonować na jasne światło rano.
Po przekroczeniu więcej niż ośmiu stref czasowych unikaj światła w porach, kiedy ekspozycja na nie może utrudniać adaptację*	Przez pierwsze 2 dni po przybyciu na miejsce unikaj jasnego światła przez 2-3 godziny przed zmrokiem; począwszy od trzeciego dnia, staraj się ekspozycjonować na jasne światło po południu.	Przez pierwsze 2 dni po przybyciu na miejsce unikaj jasnego światła przez 2-3 godziny od świtu; począwszy od trzeciego dnia, staraj się ekspozycjonować na jasne światło rano.
W rozsądnych ilościach pij napoje zawierające kofeinę	Kofeina nasila czujność w ciągu dnia, jednak unikaj przyjmowania jej po południu, ponieważ może upośledzać sen nocny.	

\*Ta strategia opiera się na teorii, że w przypadku kiedy ktoś przekracza osiem lub więcej stref czasowych, jego zegar biologiczny może początkowo błędnie interpretować „świt” jako „zmiar” (lub na odwrót).

mowało 133 osoby, stosowanie zolpidemu (w dawce 10 mg podawanej wieczorem) przez 3 do 4 nocy po podróżach w kierunku wschodnim związanych z przekraczaniem od pięciu do dziewięciu stref czasowych istotnie poprawiało całkowity czas snu i jego jakość, zmniejszając jednocześnie liczbę wybudzeń.<sup>33</sup> Stosowanie leku nasennego może również być pomocne podczas całonocnego lotu, ponieważ podróżujący może mieć trudności z zaśnięciem w ciasnym, częściowo rozkładanym fotelu samolotowym. Ze względu na ograniczone możliwości spania podczas lotu preferuje się stosowanie leku nasennego o krótkim, zaledwie 2-, 3-godzinym czasie działania.

Podjmując decyzję o zastosowaniu leku nasennego podczas podróży, należy uwzględnić jego potencjalne działania niepożądane, w tym niepamięć i splątanie.<sup>34</sup> U kilku osób, u których w celu nasennym podczas podróży samolotem zastosowano triazolam, opisano gwałtowną całkowitą utratę pamięci.<sup>35</sup> Osobom, które nigdy wcześniej nie stosowały leków nasennych, można zalecić przyjęcie próbnej dawki leku w domu, jeszcze przed podróżą. Należy pamiętać, że przy stosowaniu leków nasennych wywoływany przez nie bezruch może nasilać i tak już podwyższone podczas podróży lotniczych<sup>36</sup> ryzyko zakrzepicy żył głębokich.

### Leki stymulujące czuwanie

Zwiększone spożycie kofeiny może przeciwdziałać sennieści w ciągu dnia związanej z jet lag. W badaniach kontrolowanych z podwójnie ślepa próba kofeina o powolnym uwalnianiu (300 mg) zwiększała czujność i zmniejszała inne objawy jet lag po lotach na wschód związanych z przekraczaniem siedmiu stref czasowych.<sup>24</sup> Najważniejszym zagrożeniem związanym z przyjmowaniem kofeiny jest zaostrzenie bezsenności towarzyszącej jet lag.

Ostatnio wykazano, że armodafinil, lek, który jest obecnie zarejestrowany przez FDA do leczenia narkolepsji, ale nie do zwalczania objawów jet lag, zwiększa czujność po podróżach lotniczych związanych z przekraczaniem sześciu stref czasowych (ze wschodniej części USA do Francji).<sup>37</sup> W badaniu, które dotyczyło 427 osób, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej armodafinil w dawce 50 mg, armodafinil w dawce 150 mg lub placebo, przy czym środki te były podawane o 7 rano przez 3 kolejne dni po wylądowaniu, w obydwu grupach leczonych armodafinilem wykazano zmniejszenie sennieści w ciągu dnia w ocenie badanych i zwiększenie czujności, którą oceniano na podstawie czasu, jaki upływał do zaśnięcia podczas zaplanowanej drzemki w ciągu dnia w pierwszych dwóch dniach po podróży. W grupie leczonej armodafinilem obserwowano większe rozpo-

wszechnienie bólów głowy, nudności i wymiotów w porównaniu z grupą kontrolną. Modafinil, lek blisko spokrewniony z armodafinilem, będzie prawdopodobnie wywierał podobne działania, chociaż nie był oceniany w badaniu klinicznym.

### Znaki zapytania

Potrzebne są dodatkowe badania, które wykorzystywałyby zgodne z obecnym stanem wiedzy parametry oceny faz dobowych<sup>38,39</sup> w celu wyjaśnienia naturalnego przebiegu synchronizowania się zegara biologicznego po podróżach związanych z przekraczaniem stref czasowych i ustalenia czynników w tym pośredniczących, takich jak ekspozycja na naturalne światło, wyjściowa faza cyklu dobowego przed odlotem, wiek i płeć. Potrzebne są randomizowane badania kontrolowane w celu zbadania skuteczności planowej ekspozycji na światło lub jego unikania. Optymalne leczenie dla podróżnych przekraczających od 8 do 12 stref czasowych nadal sprawia trudności, ponieważ niektóre badania wykazały, że do synchronizacji może dochodzić przez przyspieszanie lub opóźnianie faz.<sup>5,10</sup> Zalecenie, aby wszystkie takie podróże traktować jako podróże w kierunku zachodnim,<sup>2</sup> wymaga potwierdzenia w badaniach terenowych.

Nie wiadomo, jaka jest optymalna dawka melatoniny. W celu zresetowania zegara dobowego czas podania melatoniny (w powiązaniu z fazą zegara) jest prawdopodobnie ważniejszy niż jej dawka, jednak wymaga to dalszych badań. Potrzebne są dodatkowe badania w celu uzyskania danych dotyczących najlepszego czasu podawania melatoniny po podróżach w kierunku zachodnim, kiedy podawanie jej wieczorem może nie być optymalne. Konieczne są badania kliniczne w celu oceny nowych leków będących agonistami melatoniny, które mogą wywierać działanie resetujące zegar,<sup>40,41</sup> oraz ocena korzyści i zagrożeń związanych z łączeniem różnych leków w leczeniu jet lag.<sup>23</sup>

Dane dotyczące efektów stosowania innych, niefarmakologicznych interwencji w zwalczaniu objawów jet lag są ograniczone. W pojedynczym badaniu dotyczącym diety Argonne (polegającej na naprzemiennych dniach „ucztowania” w postaci zjedania wysokobiałkowych śniadań i lunchów oraz wysokowęglowodanowych kolacji i dniach restrykcji kalorii) wykazano pewne korzyści w zmniejszeniu objawów jet lag, jednak brakowało odpowiedniej grupy kontrolnej.<sup>42</sup> Proponowano także stosowanie ćwiczeń fizycznych w celu zmniejszenia objawów jet lag, jednak nie oceniano ich w badaniach klinicznych. Nawet forsowne ćwiczenia fizyczne wywierają tylko umiarkowany wpływ na rytm dobowy.<sup>43,44</sup>

### Wytyczne

Wytyczne dotyczące leczenia jet lag zaproponowane przez American Academy of Sleep Medicine<sup>45</sup> popierają stosowanie melatoniny jako standardowego leczenia i identyfikowania rozkładu pór snu, odpowiednio zaplanowanej ekspozycji na światło oraz stosowania leków nasennych i stymulujących jako wiarygodnych opcji terapeutycznych. Zalecenia zaproponowane w tym artykule są przeważnie zgodne z tymi wytycznymi.

### Podsumowanie i zalecenia

Osobom, które planują podróże związane z przekraczaniem kilku stref czasowych, można zaproponować strategię minimalizowania objawów jet lag (tab. 2). W przypadku pana, którego przykładem posłużono się na początku artykułu, zaleciłbym, aby przed odlotem stopniowo przyspieszył porę zasypiania o 2 godziny i postarał się eksponować się na jasne światło po przebudzeniu. Po przybyciu do celu podróży zaleciłbym spacer w jasnym świetle słonecznym i wypijanie napoju zawierającego kofeinę każdego ranka. Zaleciłbym również przyjmowanie melatoniny w dawce 3 mg (najczęściej dostępna dawka) wieczorem przez 3 do 4 dni by przyspieszyć zmiany faz. Jeżeli samo przyjmowanie melatoniny nie jest wystarczające w celu ułatwienia zasypiania, uzasadnione może być dołączenie leku nasennego. Po powrocie zaleciłbym postaranie się o ekspozycję na jasne światło po południu i przyjmowanie niewielkiej dawki melatoniny (0,5 mg) w przypadku obudzenia się przed 5 rano.

From The New England Journal of Medicine 2010;362:440-7. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

### Piśmiennictwo

1. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet* 2007;369:1117-29.
3. Profile of U. S. resident travelers visiting overseas destinations: 2007 outbound. (Accessed January 13, 2010, at [http://tinet.ita.doc.gov/outreachpages/download\\_data\\_table/2007\\_Outbound\\_Profile.pdf](http://tinet.ita.doc.gov/outreachpages/download_data_table/2007_Outbound_Profile.pdf).)
4. Aschoff J, Hoffmann K, Pohl H, Wever R. Re-entrainment of circadian rhythms after phase-shifts of the Zeitgeber. *Chronobiologia* 1975; 2: 23-78.
5. Takahashi T, Sasaki M, Itoh H, et al. Re-entrainment of circadian rhythm of plasma melatonin on an 8-h eastward flight. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:257-60.
6. Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Zeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 2003;549:945-52.
7. Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, et al. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int* 1998;15:71-83.

8. Burgess HJ, Revell VL, Eastman CI. A three pulse phase response curve to three milligrams of melatonin in humans. *J Physiol* 2008;586:639-47.
9. Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep* 2007;30:1460-83.
10. Daan S, Lewy AJ. Scheduled exposure to daylight: a potential strategy to reduce „jet lag” following transmeridian flight. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20:566-8.
11. Eastman CI, Burgess HJ. How to travel the world without jet lag. *Sleep Med Clin* 2009; 4: 241-55.
12. Smith MR, Cullnan EE, Eastman CI. Shaping the light/dark pattern for circadian adaptation to night shift work. *Physiol Behav* 2008;95:449-56.
13. Takahashi T, Sasaki M, Itoh H, et al. Melatonin alleviates jet lag symptoms caused by an 11-hour eastward flight. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:301-2.
14. Dubocovich ML, Benloucif S, Masana MI. Melatonin receptors in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *Behav Brain Res* 1996;73:141-7.
15. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001520.
16. Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:1170.
17. Arendt J, Aldhous M. Further evaluation of the treatment of jet lag by melatonin: a double blind crossover study. *Annu Rev Chronopharmacol* 1988;5:53-5.
18. Claustrat B, Brun J, David M, Sassolas G, Chazot G. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry* 1992;32:705-11.
19. Nickelsen T, Lang A, Bergau L. The effect of 6-, 9- and 11-hour time shifts on circadian rhythms: adaptation of sleep parameters and hormonal patterns following the intake of melatonin or placebo. In: Arendt J, Pevet P, eds. *Advances in pineal research*. Vol. 5. London: Libbey, 1991:303-6.
20. Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *BMJ* 1989; 298: 705-7.
21. Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry* 1993;33:526-30.
22. Suhner A, Schlangenhauf P, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. *Chronobiol Int* 1998;15:655-66.
23. Suhner A, Schlangenhauf P, Höfer I, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviat Space Environ Med* 2001;72:638-46.
24. Beaumont M, Batejat D, Piérard C, et al. Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. *J Appl Physiol* 2004; 96:50-8.
25. Edwards BJ, Atkinson G, Waterhouse J, Reilly T, Godfrey R, Budgett R. Use of melatonin in recovery from jet-lag following an eastward flight across 10 timezones. *Ergonomics* 2000;43:1501-13.
26. Spitzer RL, Terman M, Williams JB, et al. Jet lag: clinical features, validation of a new syndrome-specific scale, and lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1392-6.
27. Piérard C, Beaumont M, Ensen M, et al. Resynchronization of hormonal rhythms after an eastbound flight in humans: effects of slow-release caffeine and melatonin. *Eur J Appl Physiol* 2001; 85:144-50.
28. Lowden A, Akerstedt T. Retaining home-base sleep hours to prevent jet lag in connection with a westward flight across nine time zones. *Chronobiol Int* 1998;15:365-76.
29. Reilly T, Atkinson G, Budgett R. Effect of low-dose temazepam on physiological variables and performance tests following a westerly flight across five time zones. *Int J Sports Med* 2001;22:166-74.
30. Buxton OM, Copinschi G, Van Onderbergen A, et al. A benzodiazepine hypnotic facilitates adaptation of circadian rhythms and sleep-wake homeostasis to an eight hour delay shift simulating westward jet lag. *Sleep* 2000;23:915-27.
31. Lavie P. Effects of midazolam on sleep disturbances associated with westward and eastward flights: evidence for directional effects. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;101:250-4.
32. Daurat A, Benoit O, Buguet A. Effects of zopiclone on the rest/activity rhythm after a westward flight across five time zones. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;149:241-5.
33. Jamieson AO, Zammit GK, Rosenberg RS, Davis JR, Walsh JK. Zolpidem reduces the sleep disturbance of jet lag. *Sleep Med* 2001;2:423-30.
34. Dolder CR, Nelson MH. Hypnotic-induced complex behaviours: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2008;22:1021-36.
35. Morris HH III, Estes ML. Traveler's amnesia: transient global amnesia secondary to triazolam. *JAMA* 1987;258:945-6.
36. Silverman D, Gendreau M. Medical issues associated with commercial flights. *Lancet* 2009; 373:2067-77.
37. Bogan R, Rosenberg R, Tiller J, et al. Armodafinil for excessive sleepiness associated with jet lag disorder. Presented at the 23rd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Seattle, June 6-11, 2009. poster.
38. Lewy AJ, Sack RL. The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiol Int* 1989;6:93-102.
39. Pandi-Perumal SR, Smits M, Spence W, et al. Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1-11.
40. Nickelsen T, Samel A, Vejvoda M, Wenzel J, Smith B, Gerzer R. Chronobiotic effects of the melatonin agonist LY 156735 following a simulated 9h time shift: results of a placebo-controlled trial. *Chronobiol Int* 2002;19:915-36.
41. Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, et al. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet* 2009; 373:482-91.
42. Reynolds NC Jr, Montgomery R. Using the Argonne diet in jet lag prevention: deployment of troops across nine time zones. *Mil Med* 2002;167:451-3.
43. Baehr EK, Fogg LF, Eastman CI. Intermittent bright light and exercise to entrain human circadian rhythms to night work. *Am J Physiol* 1999;277:R1598-R1604.
44. Buxton OM, Lee CW, L'Hermite-Baleriaux M, Turek FW, Van Cauter E. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R714-R724.
45. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders: an American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2007;30:1445-59.