

ROGAŁA, Maciej, GIŻEWSKA, Kamila, KUC, Michał, JABŁOŃSKA, Klaudia, ŁOŚ, Tomasz, LORENC, Karol, BIELAWSKA, Olga & GULBICKA, Marta. Melatonin – a verified remedy for jet lag? Current state of knowledge. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;23(1):71-78. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.23.01.007>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43408>
<https://zenodo.org/record/7861568>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 04.04.2023. Revised: 10.04.2023. Accepted: 24.04.2023. Published: 25.04.2023.

MELATONIN – A VERIFIED REMEDY FOR JET LAG? CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

MELATONINA – SPRAWDZONY ŚRODEK NA JET LAG? OBECNY STAN WIEDZY

Maciej Rogala¹ ORCID: 0000-0001-6153-1698, macieg.rogala@gmail.com

Kamila Giżewska² ORCID: 0000-0003-1682-180X, gizewska.kamila@gmail.com

Michał Kuc¹ ORCID: 0009-0003-5025-0868, michal.kuc12@o2.pl

Klaudia Jabłońska³ ORCID: 0000-0002-8049-5802, klaudia.jablonska@kul.pl

Tomasz Łoś⁴ ORCID: 0009-0009-4995-5557, tomasz.los.97@gmail.com

Karol Lorenc⁴ ORCID: 0000-0002-6414-5984, lorenckarol2@gmail.com

Olga Bielawska¹ ORCID: 0009-0004-9461-8772, bielawska.olgaa@gmail.com

Marta Gulbicka¹ ORCID: 0009-0006-6504-0806, mgulbicka98@gmail.com

¹1st Military Clinical Hospital with Polyclinic SPZOZ in Lublin

²Medical University of Lublin

³Department of Psychotherapy and Health Psychology, The John Paul II Catholic University of Lublin

⁴Stefan Kardynał Wyszyński Regional Specialized Hospital Independent Public Health Care Center in Lublin

ABSTRACT

Jet lag is a circadian rhythm disorder, affecting plane passengers travelling across multiple time zones. The severity of symptoms is strictly connected with the number of zones crossed. Common symptoms include: insomnia, difficulty concentrating attention, memory loss, anxiety, diarrhea, confusion, dizziness, headache, as well as malaise. Melatonin is a neurohormone, produced by the pineal gland. The hormone is released into the bloodstream and acts on MT₁ and MT₂ receptors, having the ability to induce sleep. Melatonin is therefore responsible for regulating the human biological clock and, consequently, the rhythm of sleep and wakefulness. Synthetic forms of melatonin have become a potential medication for various circadian rhythm disorders, including jet lag syndrome. Ten scientific reports were analyzed. The characteristics of the subjects, directions of the trips taken, the doses of melatonin, as well as the patterns of its administration, differed among studies. According to most of the reviewed trials, melatonin may have a beneficial effect on alleviating jet lag symptoms. The timing of intake plays a significant role – it has proven most effective when taken days before travel. However, several studies have not confirmed its effectiveness, compared to placebo. Further research seems to be inevitable to objectively reassess the effectiveness of melatonin preparations. Unambiguous determination of the melatonin dosage, the timing of its administration, the time of initiation, and the duration of the treatment would also be advisable. Nevertheless, all of the mentioned trials confirmed that the use of oral melatonin preparations, especially at low doses, turned out to be free of serious side effects.

Keywords: jet lag, melatonin, sleep disorders, circadian rhythm

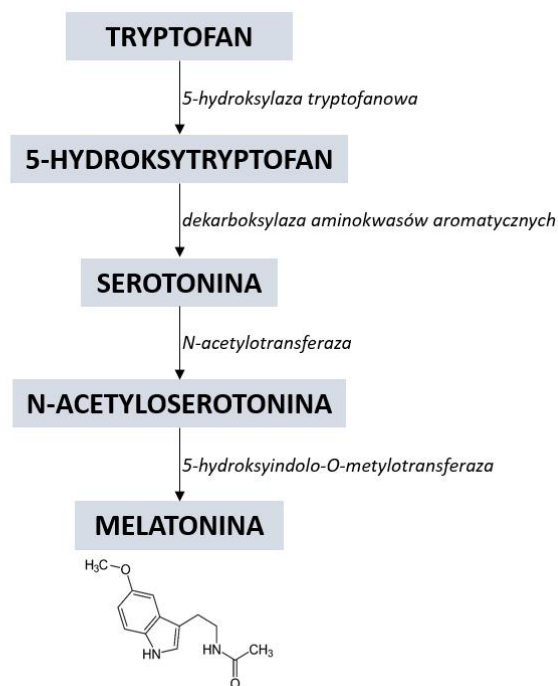
WSTĘP I CEL

Zespół nagłej zmiany strefy czasowej (ang. *jet lag*) to szeroka grupa objawów, spowodowanych zaburzeniem funkcjonowania ludzkiego zegara biologicznego, będących następstwem szybkiego przemieszczenia się w kierunku trans-południkowym (ze wschodu na zachód oraz z zachodu na wschód)[23]. Za występowanie powyższego zespołu odpowiedzialna jest nieprawidłowa synchronizacja endogenego rytmu światło-ciemność organizmu z cyklem światło-ciemność w obszarze docelowym[28]. Dotyczy on w większości osób odbywających długodystansowe loty samolotem, związane z szybką zmianą stref czasowych. Zespół ten dotyka w głównej mierze załogi samolotów, sportowców, polityków oraz podróżników. Wśród głównych objawów *jet lag* wymienia się: bezsenność, trudności z koncentracją uwagi, zmęczenie, dezorientację co do miejsca i czasu, zmniejszenie apetytu, biegunkę, jak również bóle oraz zawroty głowy[27][22][5]. Według części autorów długość trwania, jak i nasilenie objawów zespołu bezpośrednio koreluje z ilością przekroczonych stref czasowych (im jest ich więcej, tym objawy są bardziej spotęgowane)[10]. Nie bez znaczenia jest również kierunek odbywanej podróży – większe ich nasilenie obserwuje się u podróżujących z zachodu na wschód[11][19]. Wyjaśnieniem powyższego zjawiska może być fakt, iż ludzki zegar biologiczny posiada mniejsze zdolności adaptacyjne w przypadku skrócenia cyklu dobowego, aniżeli w przypadku jego wydłużenia[2].

Celem niniejszego artykułu jest scharakteryzowanie zespołu nagłej zmiany strefy czasowej (*jet lag*), przedstawienie fizjologicznej roli melatoniny w organizmie człowieka, a także analiza dostępnych w publikacjach naukowych wyników badań, traktujących o skuteczności stosowania syntetycznych analogów melatoniny w prewencji i leczeniu objawów *jet lag* u pasażerów lotów długodystansowych. Dokonano przeglądu dostępnej literatury, z wykorzystaniem baz portali: PubMed, Cochrane Library oraz Google Scholar. W procesie tworzenia niniejszego artykułu wykorzystywano także podręczniki akademickie, jak również polskie i zagraniczne czasopisma naukowe. Wymienione wyżej źródła zostały przeanalizowane w lutym i marcu 2023 roku. Wyszukiwane potrzebnych informacji zostało ukierunkowane na terminy takie jak: *jet lag*, melatonin, sleep disorders, circadian rhythm.

OBECNY STAN WIEDZY

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest ludzkim neurohormonem, wyizolowanym po raz pierwszy w 1958 roku przez Aarona Lerner[13]. Powstaje ona w wyniku przemian tryptofanu, zachodzących w przeważającej większości w komórkach szyszynki – pinealocytach. Jest odpowiedzialna za koordynację pracy ludzkiego zegara biologicznego, a przez to regulację rytmu snu i czuwania[15]. Wykazuje dobowy rytm wydzielania, charakteryzujący się małym stężeniem we krwi w ciągu dnia oraz szczytem stężenia od godziny 24:00 do 3:00 w nocy[12]. Biosynteza melatoniny (ryc. 1) jest złożonym procesem, którego pierwszym etapem jest przekształcenie tryptofanu – pod wpływem enzymu hydroksylazy tryptofanowej – w 5-hydroksytryptofan. Związek ten następnie, dzięki aktywności enzymu dekarboksylazy ulega przemianie w 5-hydroksytryptaminę – serotoninę. Kolejnym etapem syntezy melatoniny jest N-acetylowanie serotoniny pod wpływem N-acetylotransferazy serotoninowej (której aktywność katalityczna podlega znacznym dobowym wahaniom), z następowym powstaniem N-acetyloserotoniny. Związek ten ulega O-metylowaniu z udziałem 5-hydroksyindolo-O-metylotransferazy, co ostatecznie prowadzi do wytworzenia 5-metoksy-N-acetylotryptaminy, czyli melatoniny[26][4][6].



Ryc. 1. Schemat syntezy melatoniny [26][4][6].
Fig. 1. Melatonin synthesis diagram

W organizmach ssaków czynność szyszynki ulega regulacji poprzez warunki oświetlenia[15]. Rolę pośrednika w tym procesie pełni jądro nadskrzyżowaniowe, znajdujące się w pobliżu trzeciej komory mózgu. Informacje z tego jądra docierają do szyszynki długą, trzyetapową drogą. Etap pierwszy prowadzi do ośrodków współczulnych w górnych segmentach odcinka piersiowego rdzenia. W tych ośrodkach biorą początek włókna przedzwojowe podążające do zwoju szyjnego górnego. Ostatnim etapem tego szlaku są włókna zazwojowe, które docierają do szyszynki[23]. Na zakończeniu tych włókien uwalniana jest noradrenalina, która bezpośrednio oddziałuje na receptory β -adrenergiczne w błonie pinealocytów. W wyniku tego dochodzi do uwolnienia do krwiobiegu właściwego neurohormonu – melatoniny. Opisany proces zachodzi wyłącznie w warunkach ciemności, natomiast ulega zahamowaniu pod wpływem światła. Wydzielona przez komórki szyszynki melatonina działa inhibycyjnie na neurony jądra nadskrzyżowaniowego. Zachodzący tu proces sprzężenia zwrotnego przyczynia się w ten sposób do synchronizacji pracy centralnego rozrusznika rytmów okołodobowych – ludzkiego zegara biologicznego[6]. Melatonina jest agonistą receptorów MT_1 , MT_2 oraz MT_3 , które to zalicza się do grupy receptorów sprzężonych z białkiem G. Uważa się, iż za zdolność wywoływania snu odpowiedzialne jest przede wszystkim jej bezpośrednie oddziaływanie na receptory MT_1 oraz MT_2 [26][8]. Co ciekawe, występowanie receptorów dla melatoniny w organizmach ludzkich jest stosunkowo powszechne – ich obecność stwierdzono w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), przewodzie pokarmowym, sercu, tętnicach, wątrobie, nerkach, prostaty, macicy, skórze oraz narządzie wzroku[8][4]. Mimo, iż obecna wiedza na temat powyższych procesów wciąż pozostaje niepełna, poczynione obserwacje stały się punktem wyjścia dla podjęcia prób zastosowania syntetycznych form melatoniny w terapii różnorodnych zaburzeń snu. Na rynku farmaceutycznym zaczęły pojawiać się rozmaite preparaty, będące agonistami receptorów melatoninowych MT_1 oraz MT_2 [14]. W związku z tym, obiektem zainteresowania badaczy stał się również zespół nagłej zmiany strefy czasowej, a co za tym idzie – potencjalne wykorzystanie preparatów z melatoniną w tymże wskazaniu.

Jedną z pierwszych prób uzyskania odpowiedzi na temat skuteczności stosowania melatoniny u podróżujących, którzy doświadczyli objawów jet lag, podjęli Arendt i in.[3] na łamach czasopisma *Ergonomics* w 1987 roku. W badaniu brało udział 17 zdrowych ochotników (7 mężczyzn oraz 10 kobiet) w wieku 29-68 lat. Całość miała formę podwójnie ślepej próby, a jej uczestnicy zostali losowo przydzieleni do każdej z grup. Uczestnicy odbywali podróże lotnicze z Londynu do San Francisco, w trakcie których przekraczali osiem stref czasowych. Następnie przebywali na miejscu przez 14 dni, by zaadaptować się do lokalnych warunków, po czym odbywali podróż powrotną do Londynu. Grupa eksperymentalna ($n = 8$) otrzymywała 5 mg melatoniny, natomiast grupa kontrolna ($n = 9$) – placebo. Obie grupy przyjmowały preparat w dniu lotu o godzinie 18:00 czasu lokalnego, jak również przez dwa poprzedzające dni. Ponadto, przez pierwsze 4 dni po powrocie do Londynu, uczestnicy otrzymywali po jednej kapsułce przed snem. Objawy jet lag były oceniane subiektywnie

przez badanych przy pomocy wizualnej skali analogowej w siódmym dniu po przylocie do Wielkiej Brytanii. Dwójka uczestników nie wskazała u siebie objawów zespołu nagłej zmiany strefy czasowej, w związku z czym została ostatecznie wykluczona z próby. Po analizie zebranego materiału, pomimo stosunkowo niewielkiej liczby badanych osób, autorzy wnioskowali, iż melatonina, w porównaniu z placebo, wykazuje skuteczność w łagodzeniu objawów jet lag u podróżujących z zachodu na wschód.

Kolejną próbę oceny efektywności melatoniny Arendt i in.[1] podjęli w roku 1988 w czasopiśmie *Annual Review of Chronopharmacology*. Zgromadzili grupę 61 badanych osób w różnym wieku, z czego 72% stanowili mężczyźni. Badanie miało formę podwójnie ślepej próby typu cross-over i zostało podzielone na dwa etapy. W pierwszym z nich uczestnicy podróżowali samolotami pomiędzy Wielką Brytanią a Nową Zelandią i/lub Australią. Następnie, po spędzeniu co najmniej 14 dni w miejscu docelowym, odbywali loty powrotne. Osoby biorące udział podzielono na dwie grupy – eksperymentalną, która otrzymywała kapsułkę z 5 mg melatoniny oraz kontrolną, otrzymującą placebo. W pierwszym etapie (lot z zachodu na wschód) uczestnicy otrzymywali jedną kapsułkę preparatu przez dwa dni poprzedzające lot (przyjmowaną o porze odpowiadającej godzinie 02:00 w miejscu docelowym), jak również przez 4 dni po przylocie – w porze snu. W etapie drugim (lot ze wschodu na zachód) środek był przyjmowany w porze snu przez 4 dni, licząc od dnia powrotu. Symptomy jet lag były oceniane subiektywnie przez badanych przy pomocy wizualnej skali analogowej w 7 dniu po każdej podróży. Pełne wyniki uzyskano u 52 osób uczestniczących w badaniu, 9 osób wykluczono z powodu ukończenia wyłącznie pierwszego etapu badania. Kilkoro uczestników zgłosiło objawy niepożądane, z których najczęstszymi były bóle głowy (n = 6). Na podstawie analizy zebranego materiału Arendt i in. wykazali, że melatonina zmniejsza nasilenie objawów jet lag u osób podróżujących, w porównaniu z placebo. Wykazuje to działanie zarówno w przypadku podróży z zachodu na wschód, jak i w kierunku przeciwnym.

Petrie i in.[17] opublikowali w roku 1989, na łamach *The BMJ*, wyniki swojej pracy na temat skuteczności stosowania melatoniny w redukcji objawów zespołu nagłej zmiany strefy czasowej u pasażerów lotów długodystansowych. W badaniu brało udział 20 ochotników (8 kobiet oraz 12 mężczyzn) w wieku 26-68 lat. Badanie miało charakter podwójnie ślepej próby, typu cross-over, kontrolowanej placebo. Osoby biorące w nim udział odbywały 26-godzinny lot pomiędzy Nową Zelandią a Wielką Brytanią, przekraczając łącznie 12 stref czasowych. Po trzytygodniowym pobycie w miejscu docelowym uczestnicy badania odbywali lot powrotny, analogiczny do lotu pierwszego. Grupa eksperymentalna otrzymywała kapsułkę zawierającą 5 mg melatoniny, natomiast grupa kontrolna – placebo. Ochotnicy przyjmowali preparat w następującym schemacie: jedna kapsułka przez 3 dni poprzedzające lot oraz w dniu lotu pomiędzy godziną 10:00 a 12:00; jedna kapsułka przez 3 dni po przylocie, pomiędzy 22:00 a 24:00 czasu lokalnego. Objawy jet lag uczestnicy badania szacowali samodzielnie przy pomocy skali VAS przez pierwsze kilka dni po przylocie. Nasilenie zespołu nagłej zmiany strefy czasowej, ocenione w 10 dniu po podróży, okazało się być mniejsze w grupie osób przyjmujących melatoninę w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo (średnia ocena: 2.15 do 3.4). Autorzy zaobserwowali również, że u wszystkich badanych symptomy zespołu nagłej zmiany strefy czasowej były bardziej zintensyfikowane w przypadku lotu ze wschodu na zachód. Ostatecznie wysunięto wniosek, że melatonina redukuje objawy jet lag, jak również zmniejsza uczucie zmęczenia, pojawiające się po lotach długodystansowych.

Nickelsen i in.[16] opublikowali w 1991 roku wyniki swojej pracy, w której dokonali analizy skuteczności stosowania melatoniny u pasażerów lotów długodystansowych. W badaniu wzięło udział 36 ochotników (26 mężczyzn i 10 kobiet), których średnia wieku wyniosła 26 lat. Całość miała formę podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo. Uczestnicy odbywali loty z Frankfurtu do Stanów Zjednoczonych (ze wschodu na zachód), a po spędzeniu co najmniej 14 dni w miejscu docelowym – loty powrotne. Część badanych otrzymywała kapsułkę zawierającą 5 mg melatoniny, natomiast reszta – identyczne placebo. Grupa eksperymentalna otrzymywała preparat w następującym schemacie: 1 kapsułka z melatoniną, przyjmowana w porze snu, przez pierwsze 7 dni po przylocie do Stanów Zjednoczonych; 1 kapsułka przez 5 dni po locie powrotnym do Frankfurtu, przyjmowana o podobnej porze. Grupa kontrolna otrzymywała placebo w analogicznym schemacie. Intensywność objawów uczestnicy oceniali samodzielnie przy pomocy wizualnej skali analogowej (VAS). Na podstawie analizy pozyskanych wyników Nickelsen i in. sformułowali następujący wniosek: w grupie osób przyjmujących melatoninę nie zaobserwowano istotnej różnicy w nasileniu symptomów jet lag, w porównaniu z badanymi przyjmującymi placebo, zarówno po podróży w kierunku zachodnim (2.6 do 3.5), jak i w kierunku wschodnim (5.2 do 6.6).

W roku 1992, na łamach czasopisma *Biological Psychiatry*, Claustrat i in.[7] opublikowali wyniki swojej pracy, w której podjęli się oceny skuteczności zastosowania melatoniny u pasażerów podróżujących z Ameryki Północnej do Francji (w kierunku z zachodu na wschód). W próbie wzięło udział 37 zdrowych ochotników, z czego 49% stanowili mężczyźni. Całość badania miała charakter podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo. Grupa eksperymentalna (n = 15) otrzymywała preparat z 8 mg melatoniny w następującym schemacie: 1 kapsułka z melatoniną w dniu lotu; następnie 1 kapsułka przez 3 dni po przylocie do

Francji, przyjmowana w godzinach 22:00-23:00 czasu lokalnego. Grupa kontrolna (n = 15) przyjmowała placebo w tej samej sekwencji. Skuteczność zastosowanego preparatu w łagodzeniu objawów zespołu nagłej zmiany czasowej uczestnicy oceniali subiektywnie przy pomocy 10 cm wizualnej skali analogowej w 8 dniu po przylocie do Francji. W czasie trwania badania kilka osób zgłosiło objawy niepożądane, z których najczęstszymi były senność i zawroty głowy. Finalnie z próby wykluczono 10 osób, lecz żadnego z badanych z powodu wspomnianych wyżej objawów stosowanego leczenia. Po przeanalizowaniu zebranych danych autorzy doszli do wniosku, iż melatonina wykazuje znaczącą skuteczność (ocena efektywności terapii w skali VAS: 73) w łagodzeniu objawów jet lag u podróżujących z zachodu na wschód, w porównaniu z placebo (ocena efektywności terapii w skali VAS: 48).

Rok później, w tym samym czasopiśmie, ukazał się artykuł Petrie i in.[18], w którym podjęto się analizy efektywności melatoniny doustnej u członków załóg samolotów długodystansowych. Zgromadzono grupę 52 ochotników (26 kobiet i 26 mężczyzn), należących do personelu pokładowego, których średni wiek wynosił 35 lat. Biorący udział odbywali loty z Londynu do Nowej Zelandii, podróżując przez Los Angeles (a więc w kierunku ze wschodu na zachód). Całość miała formę podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo. Badanych przydzielono losowo do trzech grup, przyjmujących odpowiednio: kapsułki z 5 mg melatoniny (n = 14), kapsułki z 0.5 mg melatoniny (n = 15), kapsułki z placebo (n = 15). Wszyscy biorący udział przyjmowali preparat w następującym schemacie: 1 kapsułka dziennie przez 2 dni poprzedzające lot, przyjmowana o 02:00-03:00 czasu nowozelandzkiego; 1 kapsułka w dniu lotu, o godzinie 24:00 czasu nowozelandzkiego; 1 kapsułka dziennie przez pierwsze 5 dni po przylocie, przyjmowana w godzinach 22:00-24:00 czasu nowozelandzkiego. W grupie otrzymującej melatoninę w dawce 0.5 mg, dokonano niewielkiej modyfikacji przyjętego schematu. W odróżnieniu od grupy przyjmującej melatoninę w dawce 5 mg, w ciągu pierwszych dwóch dni poprzedzających lot, dostali oni kapsułki z placebo – tzw. melatonina późna. Spośród 52 badanych osób, pięć zgłosiło działania niepożądane stosowanej terapii, z których najczęstszymi były problemy z zaśnięciem. Uczestnicy samodzielnie oceniali nasilenie doświadczanych objawów zespołu nagłej zmiany strefy czasowej, z zastosowaniem skali VAS. Oceny dokonywano codziennie o tej samej porze, przez pierwsze 6 dni po przylocie do Nowej Zelandii. W przebiegu badania, z powodu niewypełnienia jego podstawowych założeń, wykluczono łącznie 8 osób. Petrie i in. przeanalizowali uzyskany materiał, a następnie sformułowali następującą konkluzję: uczestnicy przyjmujący melatoninę w dawce 5 mg nie odnotowali znaczących korzyści w łagodzeniu symptomów jet lag (VAS score = 66.7), w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (VAS score = 64.7). Zaobserwowano natomiast, iż badani z grupy przyjmującej melatoninę w dawce 0.5 mg (tzw. melatonina późna), odnieśli zdecydowaną korzyść ze stosowanej terapii, w porównaniu z obiema wyżej wymienionymi grupami (VAS score = 37.7). W związku z powyższym faktem, według autorów kluczową rolę w łagodzeniu objawów zespołu nagłej zmiany strefy czasowej może odgrywać nie tyle dawka zastosowanej melatoniny, co pora jej przyjęcia.

W roku 1998 Suhner i in.[25] opublikowali w *Chronobiology International* wyniki przeprowadzonego przez siebie randomizowanego badania, w ramach którego starali się oszacować optymalną dawkę doustnej melatoniny w leczeniu symptomów zespołu nagłej zmiany strefy czasowej. Autorzy zgromadzili grupę 320 zdrowych ochotników, z których 54% stanowili przedstawiciele płci męskiej. Wiek badanych osób oscylował między 20 a 65 lat, a średnia wyniosła 36 lat. Uczestnicy odbywali podróże lotnicze w kierunku z zachodu na wschód, jednocześnie przekraczając od 6 do 8 stref czasowych. Biorących udział losowo przydzielono do czterech grup, otrzymujących odpowiednio: 0.5 mg melatoniny (n = 80), 5 mg melatoniny (n = 80), 2 mg melatoniny o kontrolowanym uwalnianiu (n = 80), placebo (n = 80). Preparat przyjmowano w porze snu przez pierwsze cztery dni po przylocie. Kwestionariusz nasilenia symptomów jet lag badani wypełniali codziennie, posługując się trzystopniową skalą. Z próby wykluczono łącznie 86 osób, przeważnie ze względu na brak współpracy (n = 75), jak również z powodów zdrowotnych (n = 11). Na podstawie analizy zgromadzonego materiału Suhner i in. stwierdzili, że największe korzyści z zastosowanej terapii, w porównaniu z resztą badanych, odniosły osoby przyjmujące melatoninę w dawce 5 mg. Dawka 0.5 mg okazała się prawie tak samo skuteczna, powodując jednocześnie znacząco mniej objawów niepożądanych, w porównaniu ze środkami o wyższej zawartości melatoniny. Ponadto, autorzy postulowali większą efektywność terapii preparatami o szybkim uwalnianiu, aniżeli tym o uwalnianiu kontrolowanym.

Spitzer i in.[21] pokazali w 1999, na łamach *The American Journal of Psychiatry*, wyniki przeprowadzonego przez siebie podwójnie ślepego, randomizowanego badania, w ramach którego starali się wypracować właściwy schemat stosowania melatoniny w łagodzeniu symptomów jet lag. W próbie brało udział 257 osób, z czego 79% stanowili mężczyźni. Średnia wieku uczestniczących osób wynosiła 44 lata. Po 5-dniowym pobycie w USA, badani odbywali trwające sześć godzin loty samolotem z Nowego Jorku do Oslo (w kierunku z zachodu na wschód). Osoby biorące udział zostały uprzednio losowo przydzielone do jednej z czterech grup, otrzymując odpowiednio: 5 mg melatoniny w porze snu (n = 64), 0.5 mg melatoniny w porze snu (n = 70), 0.5 mg melatoniny 11 godzin po przebudzeniu (n = 63), placebo (n = 60). Preparat był przyjmowany w następującym schemacie: 1 kapsułka w dniu lotu; 1 kapsułka dziennie przez 5 dni po przylocie do Norwegii. Dodatkowo, uczestnicy badania mieli unikać stosowania innych leków o działaniu nasennym, jak również

spożywania alkoholu. Biorący udział oceniali doświadczane objawy jet lag każdego dnia po przylocie, posługując się skalą Columbia Jetlag. Z badania, ze względu na niewypełnienie jego podstawowych założeń, wykluczono 82 osoby. U jednej osoby odnotowano poważne działanie niepożądane, którym okazały się być trudności w oddychaniu. Po analizie zebranych danych Spitzer i in. sformułowali konkluzję, że w żadnej grupie badanych osób nie odnotowano istotnego efektu stosowanej terapii, a intensywność odczuwanych symptomów zespołu nagłej zmiany strefy czasowej była zbliżona dla każdej z grup, wliczając placebo.

Edwards i in.[9] opublikowali w 2000 roku, w czasopiśmie *Ergonomics*, wyniki prowadzonego przez siebie randomizowanego badania klinicznego, w ramach którego podjęli się oceny skuteczności stosowania doustnej melatoniny w redukcji objawów jet lag u podróżujących w kierunku wschodnim. W próbie wzięły udział 34 osoby, z czego 90% stanowili mężczyźni. Średnia wieku uczestników wynosiła 41 lat. Odbywali oni 24-godzinne podróże lotnicze pomiędzy Londynem a wschodnią Australią, jednocześnie przekraczając 10 stref czasowych. Grupa eksperymentalna otrzymywała kapsułkę z 5 mg melatoniny w następującym schemacie: 1 kapsułka w dniu lotu w godzinach 18:00-19:00 czasu londyńskiego; 1 kapsułka dziennie przez 4 dni po przylocie do Australii, przyjmowana w godzinach 22:00-23:00 czasu lokalnego. Grupa kontrolna otrzymywała kapsułkę zawierającą placebo w analogicznym porządku. Nasilenie objawów zespołu nagłej zmiany strefy czasowej osoby badane szacowały samodzielnie, przez pierwsze 6 dni pobytu w Australii, używając dziesięciostopniowej wizualnej skali analogowej oraz kwestionariusza Liverpool Jetlag. U części uczestników odnotowano działania niepożądane stosowanej terapii, spośród których najczęstsze były bóle głowy (n = 6). Końcowych wyników prowadzonej próby nie uzyskano u 6 badanych osób. Według autorów melatonina nie wykazała istotnej skuteczności w zmniejszaniu nasilenia objawów jet lag w grupie ją przyjmującej, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Najnowsze doniesienia, które zostały omówione w niniejszym artykule, pochodzą z lipca 2001 roku. Wtedy to Suhner i in.[24] przedstawili w miesięczniku *Aviation, Space and Environmental Medicine* efekty prowadzonego przez siebie podwójnie ślepego, randomizowanego badania, oceniającego skuteczność melatoniny i zolpidemu w uśmierzaniu objawów jet lag. Zebrano grupę 160 ochotników, których średnia wieku wynosiła 41 lat; 51% spośród uczestników stanowili przedstawiciele płci męskiej. Osoby biorące udział zostały losowo przydzielone do jednej z czterech grup, przyjmując odpowiednio kapsułki złożone z: 5 mg melatoniny + placebo (n = 35), 10 mg zolpidemu + placebo (n = 34), 5 mg melatoniny + 10 mg zolpidemu (n = 29), placebo + placebo (n = 39). W przebiegu badania osoby biorące w nim udział, po co najmniej 7-dniowym pobycie w Stanach Zjednoczonych, odbywały trwające średnio 12 godzin loty powrotne do Szwajcarii (z zachodu na wschód). W trakcie tych podróży przekraczali oni jednocześnie, w zależności od miejsca wylotu, od 6 do 9 stref czasowych. Schemat przyjmowania preparatów był jednakowy we wszystkich grupach i przedstawiał się następująco: 1 kapsułka w dniu lotu do Szwajcarii; 1 kapsułka dziennie przez pierwsze 4 dni po przylocie, przyjmowana w porze snu. Nasilenie objawów jet lag oraz subiektywną skuteczność terapii uczestnicy oceniali samodzielnie, wykorzystując trójstopniowy kwestionariusz, a także skalę VAS. U siedemnastu osób odnotowano działania niepożądane stosowanych preparatów, spośród których dominowały: biegunka, nudności oraz wymioty. Z ostatecznych analiz wykluczono 23 osoby, przede wszystkim z powodu wyżej wspomnianych efektów ubocznych (n = 14), jak również ze względu na brak współpracy (n = 9). Suhner i in. przeanalizowali uzyskane wyniki, formułując ostatecznie opinię, iż melatonina nie wykazuje istotnego wpływu na zmniejszenie nasilenia objawów zespołu nagłej zmiany strefy czasowej, w porównaniu grupą osób przyjmujących placebo. Jednakże, według subiektywnej oceny badanych, terapię melatoniną charakteryzowała wyższa skuteczność, w porównaniu z placebo (wynik efektywności terapii 41.1 do 25.1). Finalnie, najlepsze rezultaty w łagodzeniu objawów jet lag uzyskały osoby z grupy przyjmującej zolpidem, niemniej jednak częstość objawów niepożądanych także była u nich najwyższa.

Spośród przeanalizowanych w tym artykule prac badawczych różnych autorów, osiem z nich posiadało randomizację[1][3][17][18][25][21][9][24], natomiast dwa pozostałe badania były jej pozbawione[16][7]. Najstarszy omówiony artykuł pochodzi z 1987[3], natomiast najbardziej aktualny – z roku 2001[24]. Zarówno charakterystyka badanych osób, kierunki odbywanych podróży, dawki melatoniny, jak i schematy jej podawania różniły się w zależności od badania. Cechą wspólną wszystkich powyższych prac był sposób przyjmowania preparatu – doustnie, w formie kapsułki. W siedmiu publikacjach autorzy odnotowali wystąpienie niepożądanych efektów zastosowanych terapii, z których najczęstszymi były bóle głowy[1][18][9], biegunka oraz nudności. Dawki otrzymywanej przez uczestników melatoniny wahały się od 0.5 mg do 8 mg[7], natomiast najczęściej pojawiającą się w pracach dawką było 5 mg[1][3][16][17][18][25][21][9][24]. We wszystkich powyższych publikacjach intensywność doświadczanych objawów jet lag oceniana była subiektywnie przez badanych, przeważnie z zastosowaniem wizualnej skali analogowej[3][1][17][16][7][18][9][24]. W dziewięciu pracach oceniano skuteczność interwencji w przypadku podróży w kierunku wschodnim[3][1][17][16][7][25][21][9][24], natomiast w czterech – w kierunku zachodnim[1][16][17][18]. W jednym z przytoczonych badań jego autorzy zauważyli zależność pomiędzy intensywnością odczuwanych

objawów, a kierunkiem odbywanego lotu – większe nasilenie jet lag występowało u podróżujących na zachód[17].

WNIOSKI

Znaczenie doustnych form melatoniny w prewencji i leczeniu zespołu nagłej zmiany strefy czasowej ciągle pozostaje kwestią dyskusyjną. Melatonina wydaje się wywierać korzystny wpływ na redukcję poziomu odczuwanych symptomów jet lag, zarówno w przypadku lotów na wschód, jak i w przeciwnym kierunku[5]. Większa część z przeanalizowanych powyżej doniesień naukowych, wskazuje na jej efektywność w łagodzeniu objawów tegoż zespołu[3][1][17][7][18][25]. Jednakże, w czterech z omówionych prac, w tym najbardziej aktualnych, autorzy nie zaobserwowali istotnego efektu terapii, w porównaniu z wynikami w grupie otrzymującej placebo[16][21][9][24]. Autorzy są zgodni, iż znaczącą rolę odgrywać może odgrywać czas przyjmowania preparatu, ponieważ środek otrzymywany na kilka dni przed podróżą wykazywał się wyższą skutecznością, aniżeli podawany w dniu lotu lub po nim. Jednym z najważniejszych ograniczeń przywołanych publikacji była niemożność wiarygodnego oszacowania intensywności odczuwanych objawów. Użyte przez autorów skale charakteryzowały się subiektywizmem oceny, co w konsekwencji mogło wydatnie wpłynąć na kształt uzyskanych w pracach wyników. Dodatkowo, każde z przeanalizowanych badań zostało przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej grupie osób, których sposób rekrutacji mógł budzić pewne kontrowersje. Co istotne, przywołane doniesienia pochodzą w znakomitej większości jeszcze z poprzedniego wieku, więc zasadnym wydaje się przeprowadzenie aktualnych, dużych, randomizowanych badań klinicznych, poddających na nowo ocenie skuteczność melatoniny w omawianym wskazaniu. Brak jest także doniesień na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego tej substancji u kobiet w ciąży, dlatego warto byłoby uwzględnić w nich również tę grupę osób. Pomimo wszystko, samowolne stosowanie doustnych form melatoniny przez pasażerów lotów długodystansowych zdaje się być stosunkowo bezpieczne, a przyjmowanie tego preparatu w niewielkich dawkach – pozbawione poważnych działań niepożądanych[20].

PIŚMIENNICTWO:

1. Arendt J, Aldhous M. Further evaluation of the treatment of jet lag by melatonin: a double blind crossover study. *Annual Review of Chronopharmacology* 1988;5:53-55.
2. Arendt J. Jet lag. *Lancet*. 1998 Jan 24;351(9098):293-4. doi: 10.1016/S0140-6736(05)78236-2. PMID: 9457125.
3. Arendt, J.; Aldhous, M.; English, J.; Marks, V.; Arendt, J.; Marks, M.; Folkard, S. Some effects of jet lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics* 1987, 30, 1379–1393
4. Brzęczek M, Słonka K, Hyla-Klekot L. Melatonina – hormon o plejotropowym działaniu. *Pediatr Med Rodz*. 2016;12(2):127–133. doi: 10.15557/PiMR.2016.0011.
5. Choy M, Salbu RL. Jet lag: current and potential therapies. *P T*. 2011 Apr;36(4):221-31. PMID: 21572778; PMCID: PMC3086113.
6. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005 Feb;9(1):11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2004.08.001. PMID: 15649735.
7. Claustrat B, Brun J, David M, Sassolas G, Chazot G. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. *Biological Psychiatry* 1992;32:705-11.
8. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 2005 Jul;27(2):101-10. doi: 10.1385/ENDO:27:2:101. PMID: 16217123.
9. 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 time-zones. *Ergonomics* 2000;43:1501-13.
10. Jackson G. Come fly with me: jet lag and melatonin. *Int J Clin Pract*. 2010 Jan;64(2):135. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02283.x. PMID: 20089002.
11. Kalat, James W. (8 February 2018). *Biological Psychology* (13 ed.). Cengage. p. 261. ISBN 978-1-337-40820-2.
12. Karasek M. Clinical significance of melatonin. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 10/2007, s. 395-398.
13. Lerner, A.B.; Case, J.D.; Takahashi, Y.; Lee, T.H.; Mori, W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 2587.
14. Lewiński A, Karbownik-Lewińska M. Clinical significance and therapeutic application of melatonin - current state of art. *Folia Medica Lodziensia*, 2010, 37/1:111-15.
15. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, Roveda E. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 2021 Mar 24;11(4):487. doi: 10.3390/biom11040487. PMID: 33804974; PMCID: PMC8063933.
16. 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. *Adv. Pineal Res.* 1991, 5, 303–306.

17. Petrie K, Conaglen JV, Thompson, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *BMJ* 1989;298:705-7.
18. Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biological Psychiatry* 1993;33:526-30.
19. Sack R. Jet lag. *N Engl J Med.* 2010;362:440-447.
20. Savage RA, Zafar N, Yohannan S, Miller JMM. Melatonin. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30521244.
21. Spitzer RL, Terman M, Williams JB, Terman JS, Malt UF, Singer F, Lewy AJ. 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 Sep;156(9):1392-6. doi: 10.1176/ajp.156.9.1392. PMID: 10484950.
22. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Med Infect Dis.* 2008 Jan-Mar;6(1-2):17-28. doi: 10.1016/j.tmaid.2007.12.002. Epub 2008 Jan 28. PMID: 18342269.
23. Steele TA, St Louis EK, Videnovic A, Auger RR. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics.* 2021 Jan;18(1):53-74. doi: 10.1007/s13311-021-01031-8. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33844152; PMCID: PMC8116400.
24. Suhner A, Schlagenhauf 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 Jul;72(7):638-46. PMID: 11471907.
25. Suhner A, Schlagenhauf P, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. *Chronobiology International* 1998b;15:655-66.
26. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougerou C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017 Apr;15(3):434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115. PMID: 28503116; PMCID: PMC5405617.
27. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet.* 2007 Mar 31;369(9567):1117-29. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60529-7. PMID: 17398311.
28. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G. Melatonin and jet lag. *Br J Sports Med.* 1998 Jun;32(2):98-9. doi: 10.1136/bjism.32.2.98. PMID: 9631212; PMCID: PMC1756074.