

Chronobiologiczne zaburzenia snu: obraz kliniczny, podejścia terapeutyczne

Jolanta B. Zawilska, Paulina Póthłópek, Jakub Wojcieszak, Dariusz Andrzejczak

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Jolanta B. Zawilska, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, tel./faks: 042 677 92 94, e-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl

Wstęp

W organizmie człowieka wiele procesów przebiega w sposób cykliczny. Do najczęściej występujących i najlepiej poznanych rytmów biologicznych należą rytmy okołodobowe (*circadiane*), przebiegające w cyklach trwających około 24 godzin. Klasyczne przykłady rytmów okołodobowych to rytm snu i czuwania oraz rytmiczne zmiany stężenia we krwi hormonu szyszynkowego – melatoniny [1, 2]. Rytmy okołodobowe są wytwarzane przez endogenne zegary biologiczne i zsynchronizowane z warunkami otoczenia. Głównym środowiskowym synchronizatorem rytmów okołodobowych jest światło, a spośród związków endogennych melatonina [1, 2]. U człowieka ważnymi synchronizatorami rytmów są czynniki psychologiczne, społeczne i cywilizacyjne, określane mianem synchronizatorów socjalnych [1].

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu zaburzenia snu związane z zaburzeniami okołodobowego rytmu sen-czuwanie należą do grupy IV i obejmują: zespół opóźnionej fazy snu, zespół przyspieszonej fazy snu, nieregularny rytm sen-czuwanie, zaburzenia snu wynikające z długości cyklu okołodobowego rytmu sen-czuwanie różnej od 24 godzin, zaburzenia snu związane z szybką zmianą stref czasowych, zaburzenia snu związane z pracą zmianową, zaburzenia rytmu sen-czuwanie w przebiegu zaburzeń somatycznych, zaburzenia rytmu sen-czuwanie w wyniku stosowania substancji psychoaktywnych [3].

Zespół opóźnionej fazy snu

Zespół opóźnionej fazy snu (*delayed sleep phase disorder*, DSPD) najczęściej występuje u ludzi młodych, rzadko rozpoczyna się po 30 r.ż., może samoistnie ustąpić wraz z wiekiem. Uważa się, że na

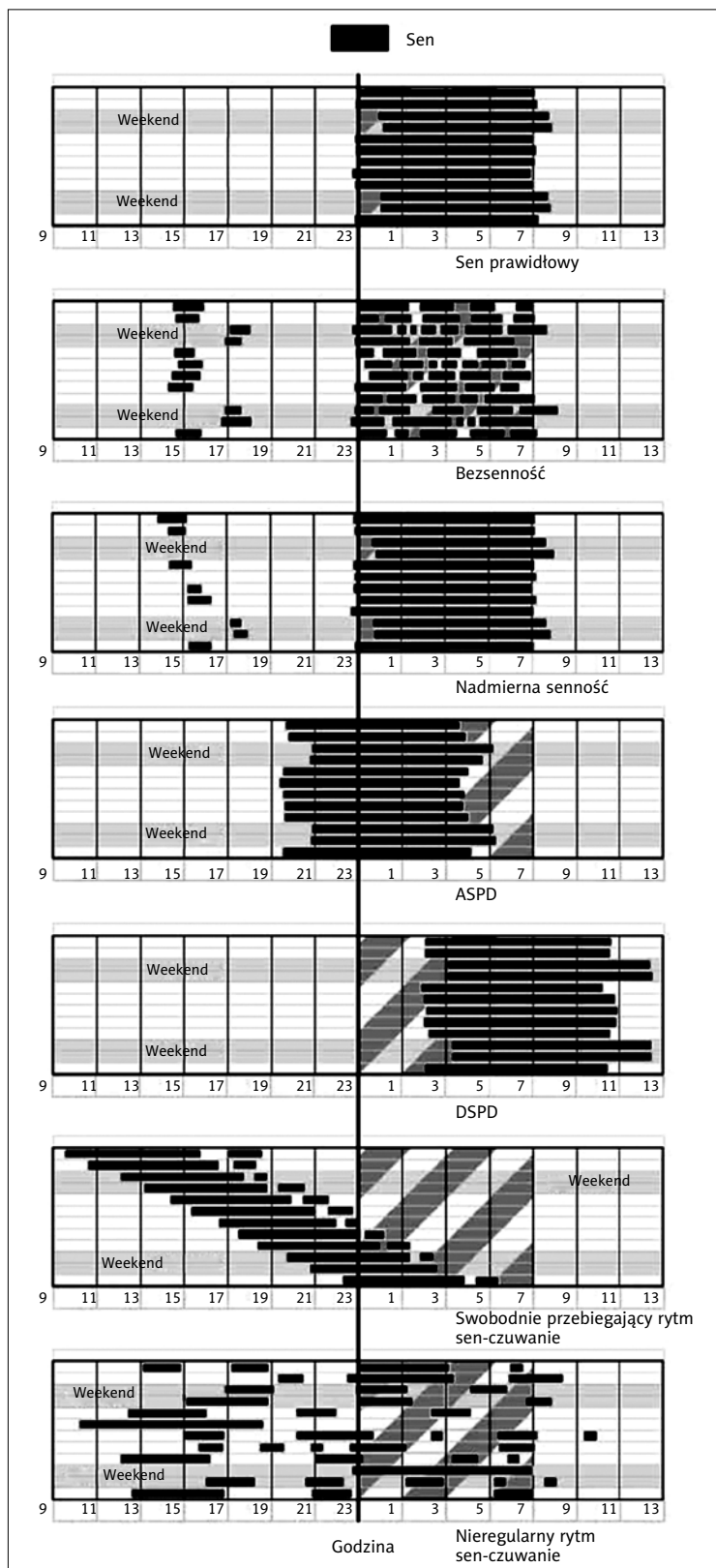
Chronobiological sleep disorders: clinical symptoms, therapeutical approaches

Circadian rhythm sleep disorders are common in clinical practice, and occur when individuals attempt to sleep at the wrong circadian time. They are typically due to alteration in the functioning of the internal circadian timing system (eg delayed or advanced phase sleep disorder), or changes in the external environment (eg shift work sleep disorder, jet-lag). Patients suffering from circadian rhythm sleep disorders complain of insomnia and excessive daytime sleepiness that lead to impairment in their functioning and reduced quality of life. The main aim of the therapy should be restoration of disturbed circadian sleep-wake rhythm and/or reinforcement of circadian signals. Bright light exposure and exogenous melatonin administration, applied at a correct circadian time, are considered to be the treatment of choice for these sleep disorders. Recent studies indicate that newly developed drugs with high affinity for melatonin receptors may be well useful in the treatment of circadian rhythm sleep disorders.

Keywords: sleep disorders, insomnia, circadian rhythms, melatonin, light therapy.

© Farm Pol, 2010, 66(3): 179-186

zespół ten cierpi 0,13–0,17% populacji ogólnej oraz 7–16% młodzieży. Osoby z DSPD stanowią około 7% wszystkich pacjentów skarżących się na bezsenność [4]. DSPD charakteryzuje się opóźnieniem fazy głównego epizodu snu o 3 do 6 godzin w stosunku do pożądanej lub społecznie akceptowanej pory zasypiania. Część przypadków DSPD jest mylnie diagnozowana jako bezsenność. Pacjenci zwykle nie mogą zasnąć wcześniej niż przed 2 w nocy a 6 rano, a budzą się w okolicy południa (**rycina 1**). Takie „niestandardowe” pory snu utrzymują się regularnie przez długi czas. Sam sen nie jest zaburzony, a pacjent mogący spać w preferowanych przez siebie godzinach po wybudzeniu czuje się w pełni wypoczęty [4, 5]. Osoby



Rycina 1. Przebieg snu prawidłowego oraz w zaburzeniach: bezsenności, nadmiernej senności, zespole przyspieszonej fazy snu (ASPD), zespole opóźnionej fazy snu (DSPD), zaburzeniach snu wynikających z długości okołodobowego cyklu sen-czuwanie różnej od 24 godzin (swobodnie przebiegający rytm sen-czuwanie), zaburzeniach snu wynikających z nieregularnego rytmu sen-czuwanie. Czarne prostokąty oznaczają okresy snu. Wg [48], zmodyfikowano

z zespołem opóźnionej fazy snu zmuszone do pobudki rano (np. w związku z obowiązkami zawodowymi lub wynikającymi z kształcenia) czują się zmęczone, senne, mają problemy z koncentracją, a najlepsze samopoczucie i sprawność psychofizyczną osiągają w godzinach wieczornych i nocnych; wraz z upływem dni tygodnia pogłębia się deficyt snu. Wymienione zaburzenia w znacznym stopniu utrudniają pacjentom prawidłowe funkcjonowanie zarówno zawodowe, jak i społeczne [4, 5, 6].

Patogeneza DSPD nie jest jak dotąd w pełni poznana. Uważa się, że u podłoża tego zespołu leżą zaburzenia mechanizmów regulujących rytmy okołodobowe [7]. Endogenne rytmy okołodobowe u osób cierpiących na tę chorobę mają fazy znacznie dłuższe od 24 godzin, co z kolei utrudnia pacjentom dopasowanie swojej rytmiki do standardowego 24-godzinnego cyklu sen-czuwanie [4]. DSPD jest prawdopodobnie wynikiem współdziałania wielu czynników, takich jak mutacje genów odpowiedzialnych za rytmikę okołodobową (np. genu zegarowego *hPer3*; genu *AA-nat*, który koduje syntezę kluczowego enzymu w torze biosyntezy melatoniny) [8, 9, 10], zaburzenia fizjologiczne (w tym odbioru bodźców świetlnych odpowiedzialnych za synchronizację pracy endogennej zegara biologicznego) [11], zaburzenia homeostazy snu [12] oraz zachowań i przyzwyczajzeń pacjentów (np. korzystanie z Internetu bądź oglądanie telewizji do późnych godzin nocnych, stosowanie wieczorem/w nocy substancji psychostymulujących). Zwiększona ekspozycja wieczorem na sztuczne światło podczas wykonywania różnych czynności oraz zmniejszenie porannej ekspozycji na światło słoneczne (w wyniku spania do późnych godzin) dodatkowo opóźniają fazy rytmów okołodobowych i w konsekwencji nasilają objawy DSPD [4].

W leczeniu zespołu opóźnionej fazy snu stosuje się głównie fototerapię oraz melatoninę (**rycina 2**). Ekspozycja na jasne światło w godzinach rannych powoduje przyspieszenie faz rytmów okołodobowych. Najczęściej zaleca się stosowanie światła o natężeniu od 2000 do 10000 luksów, 30 min do 2 godzin dziennie, przez 1–2 tygodnie, zaczynając ekspozycję zaraz po wybudzeniu się, a następnie każdego kolejnego dnia o 30 do 60 min wcześniej [5, 13, 14]. Niedogodnością tej metody jest jej czasochłonność oraz konieczność przebywania pacjenta codziennie rano w jednym miejscu przez określony czas [4]. Ostatnio zaobserwowano, że stosowanie światła białego wzbogaconego w promieniowanie niebieskie pomaga zredukować czas ekspozycji i natężenie światła, przy zachowaniu tej samej efektywności terapeutycznej [2, 4]. W krajach zachodnich możliwe jest stosowanie specjalnych gogli, dzięki którym pacjent może wykonywać codzienne czynności podczas fototerapii [14]. Aby zwiększyć

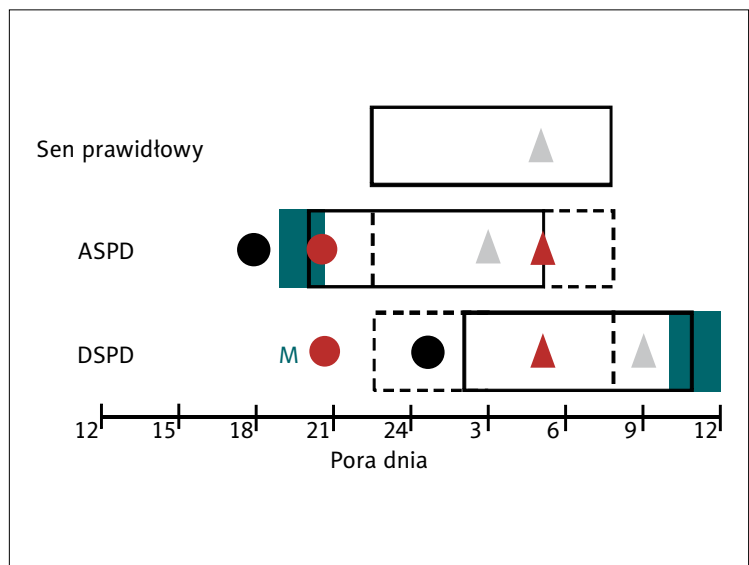
skuteczność leczenia DSPD często łączy się ranną ekspozycją na światło z wieczornym podawaniem melatoniny, przy jednoczesnym unikaniu światła w późnych godzinach wieczornych [2, 4, 5, 14]. Melatoninę zaleca się stosować w dawkach 0,5–3 mg, 5–7 godzin przed zwyczajową porą zasypiania [2, 5, 15, 16, 17]. Prawidłowo stosowana melatonina skraca latencję snu i przyspiesza fazy okołodobowego rytmu sen-czuwanie, dzięki czemu pacjent zasypia się i budzi wcześniej niż przed terapią. Melatonina nie wpływa na długość snu oraz nie zaburza faz snu. Dla powodzenia terapii bardzo ważne jest przestrzeganie stosowania melatoniny o odpowiedniej godzinie, albowiem podana o niewłaściwej porze może opóźnić fazę snu i pogłębiać objawy choroby [2].

Zespół przyspieszonej fazy snu

Zespół przyspieszonej fazy snu (*advanced sleep phase disorder*, ASPD) jest dolegliwością polegającą na regularnym zasypianiu i budzeniu się o kilka godzin wcześniej w stosunku do standardowo (społecznie) przyjętych godzin snu, przy zachowanej prawidłowej długości snu. Pacjenci z ASPD zazwyczaj kładą się spać pomiędzy 18 a 21, natomiast budzą pomiędzy 2 w nocy a 5 nad ranem (**rycyna 1**). Osoby cierpiące na zespół przyspieszonej fazy snu skarżą się na poranną bezsenność oraz odczuwają znaczne zmęczenie i senność późnym popołudniem i we wczesnych godzinach wieczornych [3]. Częstotliwość występowania ASPD zwiększa się wraz z wiekiem; notowano sporadyczne przypadki tego zespołu u osób młodych. Szacuje się, że około 1% osób w średnim i podeszłym wieku cierpi z powodu ASPD [3].

Dokładne przyczyny ASPD nie są do końca poznane. Sugeruje się, że u podłoża tego zaburzenia może leżeć szereg procesów, w tym m.in.: zaburzenia regulacji rytmiki okołodobowej, zmniejszona ekspozycja na światło lub osłabiony odbiór bodźców odpowiedzialnych za regulację pracy endogennych zegarów biologicznych (np. aktywność fizyczna; szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku) [5, 18, 19, 20]. Bardzo prawdopodobny jest udział czynników genetycznych w patogenezie ASPD. Rodzinny ASPD jest dziedziczony autosomalnie, dominująco i uwarunkowany mutacjami genu zegarowego *hPer2* oraz genu *CK1 delta* [9, 21, 22].

Największą skuteczność w leczeniu ASPD przypisuje się terapii z wykorzystaniem jasnego światła białego [5]. Aby opóźnić fazę snu należy stosować codziennie wieczorem, przed położeniem się spać, dwugodzinną ekspozycję na światło o natężeniu co najmniej 4000 luksów, aż do osiągnięcia pożądanego czasu snu (**rycyna 2**), [23]. Fototerapia pozwala na redukcję nocnych wybudzeń, poprawia jakość snu i go wydłuża. Opóźnienie godzin zasypiania i budzenia się



Rycyna 2. Schemat wykorzystania fototerapii i melatoniny w leczeniu zespołu przyspieszonej fazy snu (ASPD) i zespołu opóźnionej fazy snu (DSPD). Linie ciągłe przedstawiają ramy godzinowe snu przed terapią, a linie przerywane – docelowe godziny snu. Jako markery fazy endogennej rytmiki okołodobowej podane są czasy wystąpienia najniższej temperatury ciała (szare trójkąty) i początku wzrostu poziomu melatoniny we krwi (czarne kółka). Pacjent z ASPD zasypia około godziny 20 i budzi się pomiędzy godziną 4 a 5 rano. W tym przypadku zaleca się dwugodzinną ekspozycję na intensywne światło białe (na wykresie zielone pole) pomiędzy 19 a 21. Pacjent z DSPD zasypia około 3 nad ranem i budzi się około południa. W tym przypadku zaleca się stosowanie melatoniny (M) na 5 godzin przed wzrostem syntezy endogennego hormonu, 7 godzin przed porą zasypiania, czyli około godziny 20, oraz dwugodzinną ekspozycję na intensywne światło białe w godzinach 10–12. Przesunięcie godzin snu przebiega równoległe do zmian dobowego położenia markerów rytmów okołodobowych (zaznaczonych jako czerwone kółka i trójkąty). Wg [4], zmodyfikowano

można także uzyskać stosując rano melatoninę. Jednakże sedacja wynikająca z porannego przyjmowania tego leku ogranicza jego zastosowanie w leczeniu ASPD [5].

Zaburzenia snu wynikające z długości okołodobowego cyklu sen-czuwanie różnej od 24 godzin (*non 24-h sleep-wake syndrome; free running type circadian rhythm disorder; non-entrained type*)

Zaburzenia snu wynikające z długości cyklu okołodobowego rytmu sen-czuwanie różnej od 24 godzin są rzadkim zjawiskiem, które występuje głównie u osób niewidomych z całkowitą utratą percepcji światła (np. po obustronnej enukleacji) oraz osób, które przez dłuższy okres przebywają w jednostajnych warunkach oświetlenia (np. grotołazów, astronautów,

Zespół przyspieszonej fazy snu (*advanced sleep phase disorder*, ASPD) jest dolegliwością polegającą na regularnym zasypianiu i budzeniu się o kilka godzin wcześniej w stosunku do standardowo (społecznie) przyjętych godzin snu, przy zachowanej prawidłowej długości snu. Pacjenci z ASPD zazwyczaj kładą się spać pomiędzy 18 a 21, natomiast budzą pomiędzy 2 w nocy a 5 nad ranem.

Praca zmianowa zaburza rytmikę okołodobową i procesy fizjologiczne organizmu. Objawami zespołu nietolerancji pracy zmianowej są przede wszystkim: zaburzenia snu (trudności w zaśnięciu rano po powrocie z pracy często mylone z bezsennością, deficyt snu, senność w czasie pracy w późnych godzinach wieczornych i w nocy), chroniczne zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, dolegliwości ze strony układu krążenia, większe spożycie alkoholu, kawy, leków uspokajających i nasennych. Szeroko zakrojone badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko zachorowań pracowników zmianowych na choroby układu krążenia, chorobę wrzodową żołądka, nowotwór sutka, gruczołu krokowego oraz jelita grubego.

marynarzy łodzi podwodnych, pracowników stacji polarnych) [5, 24, 25]. Opisano je także u pacjentów z powypadkowymi urazami mózgu [26]. Tego typu zaburzenia snu wynikają z podstawowych właściwości zegara biologicznego, który przy braku czynników środowiskowych synchronizujących jego pracę (dobowe zmiany światło-ciemność; dzień/noc) przestawia się na tzw. rytm swobodnie biegnący (ang. *free-running*) i zaczyna odmierzać długość doby w indywidualny dla siebie sposób. W takiej sytuacji doba u jednej osoby może trwać np. 23,5 godziny, u drugiej – 24,5 godziny, a u trzeciej aż 26 godzin (**rycina 1**). Nietrudno sobie wyobrazić życie z zegarem, którego wskazówki obracają się za szybko lub za wolno. Osoby cierpiące z powodu tego zaburzenia przez kilka tygodni mogą funkcjonować w miarę prawidłowo, a następnie, gdy fazy ich rytmu sen-czuwanie zostaną odwrócone w stosunku do pór dnia, pojawia się bezsenność w nocy i nadmierna senność, drzemki, zmęczenie w ciągu dnia, trwające przez kolejne kilka tygodni [3]. Dolegliwości te można porównać do przedłużonej dolegliwości typu jet-lag [27].

Leczenie tej grupy pacjentów opiera się na synchronizacji endogennych rytmów okołodobowych (w tym rytmu sen-czuwanie) do cyklu dzień-noc: przestrzegania regularnych pór zasypiania oraz godzin aktywności zawodowej, społecznej i towarzyskiej; farmakoterapii z wykorzystaniem melatoniny [2, 5, 13, 24, 25, 27]. W pierwszym przypadku duże znaczenie ma edukacja pacjentów na temat higieny snu oraz wykonywanie codziennych czynności o ustalonych porach dnia. U widzących pacjentów bardzo ważną jest ekspozycja podczas dnia na światło słoneczne (lub odpowiednio intensywne oświetlenie sztuczne). Ostatnio wzrasta liczba danych o skuteczności melatoniny stosowanej w dawce 0,5–3 mg, na godzinę przed planowanym położeniem się spać, w synchronizacji cyklu sen-czuwanie u pacjentów niewidomych [2, 24, 25]. Przypuszcza się, że melatonina może być stosowana w leczeniu omawianych zaburzeń snu u pacjentów widzących [2].

Zaburzenia snu związane z pracą zmianową (*shift work sleep disorder, SWSD*)

W Polsce, podobnie jak w innych krajach przemysłowych, wiele zawodów wymaga pracy

w systemie zmianowym. Dotyczy to m.in. transportu, służby zdrowia, energetyki, bezpieczeństwa publicznego, wielu gałęzi przemysłu. W krajach uprzemysłowionych pracownicy zmianowi stanowią 20–30% populacji aktywnej zawodowo. Około 90% osób pracujących w całodobowym systemie zmianowym twierdzi, że praca ta niekorzystnie wpływa na stan ich zdrowia bądź życie rodzinne. Praca zmianowa zaburza rytmikę okołodobową i procesy fizjologiczne organizmu. Objawami zespołu nietolerancji pracy zmianowej są, przede wszystkim: zaburzenia snu (trudności w zaśnięciu rano po powrocie z pracy często mylone z bezsennością, deficyt snu, senność w czasie pracy w późnych godzinach wieczornych i w nocy), chroniczne zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, dolegliwości ze strony układu krążenia, większe spożycie alkoholu, kawy, leków uspokajających i nasennych. Szeroko zakrojone badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko zachorowań pracowników zmianowych na choroby układu krążenia, chorobę wrzodową żołądka, nowotwór sutka, gruczołu krokowego oraz jelita grubego [28, 29, 30, 31]. Osoby wracające po nocnej zmianie do domu znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka spowodowania wypadku drogowego [14]. Szacuje się, że SWSD występuje u około 30% osób pracujących zmianowo [32]. Ponieważ u podłoża zaburzeń snu związanych z pracą zmianową leży zaburzenie rytmiki okołodobowej, objawy SWSD utrzymują się w dni wolne od pracy i przez kilka dni od czasu ostatniej zmiany nocnej [4].

Celem leczenia SWSD jest z jednej strony poprawa jakości i długości snu, a z drugiej dopasowanie endogennych rytmów okołodobowych do wymuszonych pracą godzin aktywności psychofizycznej i odpoczynku. W leczeniu zaburzeń snu w przebiegu pracy zmianowej wykorzystuje się metody farmakologiczne i niefarmakologiczne (fototerapię). Ważną rolę odgrywa także higiena snu i dbałość o optymalizację warunków środowiska, w jakim śpi pracownik w dzień (cisza, zaciemniony pokój). Ekspozycja na światło o natężeniu co najmniej 700 luksów w pierwszej połowie nocy zwiększa efektywność pracy, poprawia koncentrację i zmniejsza senność. Ekspozycja ta powinna zakończyć się na co najmniej 2 godziny przed końcem nocnej zmiany. Zaleca się by pracownicy unikali ostrego światła dziennego po nocnej zmianie, np. nosząc okulary przeciwsłoneczne, przestrzegali długości snu w ciągu dnia – ok. 5 godzin snu właściwego i dodatkowo drzemki nie dłuższe niż 3 godziny [4, 33]. Leczenie farmakologiczne w nocy opiera się na podawaniu kofeiny i preparatów mających na celu zmniejszenie senności i poprawę koncentracji – suplementy diety, w których składzie jest kofeina i efedryna. Ostatnio FDA (*Food and Drug Administration*) zezwoliła w USA na stosowanie modafinilu w celu zwalczania nocnych objawów SWSD [34].

W terapii dziennej podaje się melatoninę przed pójściem spać po zmianie nocnej [2, 4, 33, 35]. Zасыпianie może też ułatwić aromaterapia i podawanie wyciągów roślinnych mających właściwości uspokajająco-nasenne [4].

Zaburzenia snu po szybkiej zmianie stref czasowych (choroba transatlantycka, choroba długu czasowego, jet-lag disorder)

Choroba transatlantycka występuje u ludzi odbywających podróże lotnicze, podczas których w krótkim czasie pokonują kilka stref czasowych. Przyczyną tego zaburzenia jest gwałtowna zmiana warunków ekspozycji na światło słoneczne (a zatem cyklu dzień-noc), podczas gdy endogenna rytmika okołodobowa pozostaje w „starej strefie czasowej”. Konsekwencją takiej zmiany są zaburzenia snu polegające na nocnej bezsenności, zmęczeniu, senności i obniżeniu sprawności podczas dnia, hiperfagia nocna i ranna anoreksja. Zarówno natężenie, jak i czas trwania objawów choroby transatlantyckiej oraz okres potrzebny do adaptacji do nowej strefy czasowej są większe w przypadku lotów na wschód niż na zachód. Wynika to z faktu, iż długość faz endogennych rytmów okołodobowych u większości ludzi wynosi nieco więcej niż 24 godziny (średnio 24,2 godziny). Z tego względu łatwiej jest przystosować się do zmiany strefy czasowej przez opóźnienie faz własnego rytmu (loty na zachód) niż przez przyspieszenie faz (loty na wschód). Osoby preferujące ranną aktywność psychofizyczną (chronotyp „skowronka”) są bardziej podatne na objawy choroby transatlantyckiej [36]. Długotrwała desynchronizacja rytmiki okołodobowej może prowadzić do zaburzeń, takich jak: deficyty poznawcze, problemy żołądkowo-jelitowe, zwiększone ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia i nowotwory [2, 37].

Metody zapobiegania i leczenia zaburzeń snu po szybkiej zmianie stref czasowych należy dobrać w zależności od kierunku lotu i planowanego czasu pobytu w innej strefie czasowej. W przypadku wyjazdów trwających 1–2 dni, niezależnie od kierunku podróży, nie zaleca się synchronizowania rytmiki okołodobowej do nowej strefy czasowej. W takiej sytuacji korzystne jest stosowanie krótko działających leków nasennych w celu indukcji snu w nocy oraz związków psychoaktywnych, takich jak kofeina, aby zwiększyć koncentrację i aktywność psychofizyczną w ciągu dnia [33, 36]. W przypadku pobytu dłuższego niż 4–5 dni u osób cierpiących na jet-lag zaleca się dostosowanie rytmiki okołodobowej do nowej strefy czasowej. Jeśli planowana jest podróż na wschód, przestawianie zegara biologicznego należy rozpocząć na kilka dni przed lotem. Najlepsze efekty osiąga się stosując terapię złożoną

z porannej ekspozycji na światło o dużym natężeniu i wieczornego przyjmowania melatoniny w dawce 0,5–3 mg [33, 36, 37, 38]. Kluczową rolę odgrywa pora stosowania tych zabiegów. Aby skutecznie przyspieszyć fazy rytmu okołodobowego (lot na wschód), melatoninę należy podawać na około 7 godzin przed aktualną porą zasypiania. Natomiast ekspozycja na światło jest najskuteczniejsza zaraz po spontanicznej pobudce. Należy pamiętać o tym, że zbyt wczesny kontakt z jasnym światłem (około dwie godziny przed spontanicznym obudzeniem się) opóźnia fazy rytmu sen-czuwanie. Opisany powyżej schemat stopniowego przedstawiania wskazówek zegara biologicznego należy kontynuować przez 4 dni, codziennie wykonując podane czynności o godzinę wcześniej niż poprzedniego dnia. W dniu wylotu zaleca się zastosowanie melatoniny późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem. Stosowanie melatoniny w dawce 3–5 mg przed snem przez kilka dni po wylądowaniu pozwala na szybką i skuteczną adaptację do nowej strefy czasowej. Ponadto, aby uniknąć opóźnienia faz okołodobowego rytmu sen-czuwanie, nie należy wykonywać ćwiczeń fizycznych i spożywać posiłków podczas „fizjologicznej nocy” oraz maksymalnie ograniczyć ekspozycje na światło słoneczne w późnych godzinach popołudniowych [36, 37].

Przygotowanie do lotu na zachód wymaga zastosowania odmiennej strategii. Opóźnianie faz rytmu okołodobowego również warto rozpocząć na kilka dni przed podróżą. W tym celu przez 2–3 dni powinno się unikać światła słonecznego w godzinach rannych, jednocześnie zaleca się zwiększoną ekspozycję na jasne światło oraz wykonywanie ćwiczeń fizycznych późnym wieczorem. Melatonina podawana zaraz po pobudce w dniu podróży, jak i po przybyciu na miejsce pomaga w opóźnieniu faz rytmu okołodobowego. Istotne jest, aby spać jak najdłużej podczas nocy poprzedzającej lot. W nowej strefie czasowej należy starać się kłaść spać odpowiednio późno, a na około godzinę przed planowanym zaśnięciem stosować melatoninę w dawce 3–5 mg. Popołudniowa i wieczorna aktywność

Choroba transatlantycka występuje u ludzi odbywających podróże lotnicze, podczas których w krótkim czasie pokonują kilka stref czasowych. Przyczyną tego zaburzenia jest gwałtowna zmiana warunków ekspozycji na światło słoneczne (a zatem cykl dzień-noc), podczas gdy endogenna rytmika okołodobowa pozostaje w „starej strefie czasowej”. Konsekwencją takiej zmiany są zaburzenia snu polegające na nocnej bezsenności i senności, zmęczeniu oraz obniżeniu sprawności podczas dnia, hiperfagia nocna i ranna anoreksja. Zarówno natężenie, jak i czas trwania objawów choroby transatlantyckiej oraz okres potrzebny do adaptacji do nowej strefy czasowej są większe w przypadku lotów na wschód niż na zachód.

Metody zapobiegania i leczenia zaburzeń snu po szybkiej zmianie stref czasowych należy dobrać w zależności od kierunku lotu i planowanego czasu pobytu w innej strefie czasowej. W przypadku wyjazdów trwających 1–2 dni, niezależnie od kierunku podróży, nie zaleca się synchronizowania rytmiki okołodobowej do nowej strefy czasowej.

Zaburzenia snu wynikające z nieregularnego rytmu sen-czuwanie charakteryzują się brakiem powtarzalnego schematu czasowego fazy snu i czuwania. Choć łączna długość snu w ciągu doby może być prawidłowa dla wieku, okresy snu i aktywności są krótkie i występują wielokrotnie w ciągu dnia i nocy.

fizyczna na świeżym powietrzu zmniejsza uczucie senności w ciągu dnia, co sprzyja dostosowaniu się do życia w nowych warunkach oświetlenia [36, 37].

Zaburzenia snu wynikające z nieregularnego rytmu sen-czuwanie (*irregular sleep-wake rhythm*)

Zaburzenia snu wynikające z nieregularnego rytmu sen-czuwanie charakteryzują się brakiem powtarzalnego schematu czasowego fazy snu i czuwania. Choć łączna długość snu w ciągu doby może być prawidłowa dla wieku, okresy snu i aktywności są krótkie i występują wielokrotnie w ciągu dnia i nocy (**rycina 1**) [3, 4, 5]. Zaburzenia takie są najczęściej spotykane u pacjentów geriatrycznych, osób z przebytymi urazami mózgu, z demencją oraz u dzieci upośledzonych umysłowo [4, 5, 39].

Celem leczenia zaburzeń snu wynikających z nieregularnego rytmu sen-czuwanie jest konsolidacja nocnego snu oraz zwiększenie aktywności pacjentów podczas dnia. Jedną ze strategii terapeutycznych jest zwiększenie natężenia i długości ekspozycji na światło podczas dnia, unikanie światła i hałasu wieczorem, a także wykonywanie o określonych porach ćwiczeń fizycznych i umysłowych oraz utrzymywanie kontaktów z innymi ludźmi [4, 5, 20, 40, 41]. Badania kliniczne wykazały, że stosowanie fototerapii (codzienna, dwugodzinna ekspozycja rano na światło o natężeniu 3000–5000 luksów) przez cztery tygodnie pozwoliło na wydłużenie snu nocnego i ograniczenie drzemek podczas dnia [39, 40, 42]. Dane na temat skuteczności stosowania klasycznych preparatów melatoniny u pacjentów geriatrycznych z demencją, w tym z chorobą Alzheimera, są niejednoznaczne [2, 43]. Przypuszcza się, że bardziej skutecznym lekiem może być *Circadin*[®] – preparat zawierający 2 mg melatoniny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu. Lek ten został w 2009 roku dopuszczony w krajach Unii Europejskiej do leczenia bezsenności u osób w wieku powyżej 55 lat [2].

Melatonina stosowana wieczorem okazuje się skuteczna w leczeniu zaburzeń snu wynikających z nieregularnego rytmu sen-czuwanie u dzieci upośledzonych psychomotorycznie. Wykazano, że podawanie leku pozwala na konsolidację snu i poprawia

regularność faz snu i czuwania, zmniejsza napady senności i drzemki w ciągu dnia [2, 44, 45].

Zaburzenia snu w zespole Smith-Magenisa

Zespół Smith-Magenisa jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną przez mikrodelecję fragmentu chromosomu 17 w obrębie prążka p11.2. Objawami osiowymi choroby są: opóźnienie rozwoju fizycznego, upośledzenie umysłowe, samookaleczenia i zachowania stereotypowe (samoprzytulanie oraz zachowanie typu „lick and flip” – szybkie przerzucanie stron książki lub czasopisma, bez zainteresowania treścią, połączone ze ślinieniem palca). Często występują zmiany zachowania: nagłe zmiany nastrojów, nadmierna aktywność ruchowa połączona z trudnościami w koncentracji. Z innych objawów klinicznych należy wymienić: brachycefalię, dysmorfie twarzy, charakterystyczne usta Cherubina, zaburzenia pracy serca, nerek i tarczycy, oraz długotrwałe zaburzenia snu [46].

U chorych z zespołem Smith-Magenisa bardzo często występuje odwrócony rytm sen-czuwanie: następującej senności w ciągu dnia towarzyszą napady krótkotrwałego snu w godzinach popołudniowych, natomiast w nocy dochodzi do częstych i długotrwałych wybudzeń, a sam sen charakteryzuje się fragmentacją i skróceniem fazy REM. Przypuszcza się, że ww. zaburzenia snu są wynikiem odwróconego rytmu melatoniny. Gdy poziom hormonu we krwi wzrasta w ciągu dnia chory odczuwa potrzebę snu, natomiast spadek melatoniny w nocy koreluje z płytkim, fragmentarycznym snem. Powyższe obserwacje stanowiły podstawę do zastosowania w leczeniu zespołu Smith-Magenisa melatoniny i leku z grupy β -adrenolityków (zazwyczaj acebutololu w dawce 10 mg/kg). Podanie rano acebutololu prowadziło do zahamowania syntezy melatoniny w szyszynce (głównym źródle endogennej melatoniny), i w konsekwencji do obniżenia poziomu endogennej melatoniny rano i w ciągu dnia. Z kolei melatonina podana wieczorem (1–5 mg) przywracała prawidłowy rytm zmian hormonu w organizmie. W wyniku takiej farmakoterapii dochodziło do poprawy jakości snu w nocy, złagodzeń zmęczenia i senności w ciągu dnia i zaniechanie przez pacjentów drzemek [46].

Uwagi końcowe

Celem terapii chronobiologicznych zaburzeń snu jest przywrócenie prawidłowego okołodobowego rytmu sen-czuwanie, zsynchronizowanego z cyklem dzień-noc, bądź wzmocnienie sygnałów okołodobowych kontrolujących pracę endogennego zegara biologicznego. Obecnie najczęściej stosowane są fototerapia i preparaty melatoniny. Istotnym elementem

Celem terapii chronobiologicznych zaburzeń snu jest przywrócenie prawidłowego okołodobowego rytmu sen-czuwanie, zsynchronizowanego z cyklem dzień-noc, bądź wzmocnienie sygnałów okołodobowych kontrolujących pracę endogennego zegara biologicznego. Obecnie najczęściej stosowane są fototerapia i preparaty melatoniny.

warunkującym skuteczność obu podejść terapeutycznych jest stosowanie ich w ściśle określonych porach dnia. Główne działania niepożądane melatoniny to bóle i zawroty głowy, nudności, senność, łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi. W ostatnich latach zarejestrowano nowe leki, które mogą być pomocne w walce z chronobiologicznymi zaburzeniami snu. Są to selektywni agoniści receptorów melatoninowych MT₁ i MT₂, Rozerem® (ramelteon) i tasimelteon, oraz lek przeciwdepresyjny Valdoxan® (agomelatyna) [2, 36, 37, 47].

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503-3011-1).

Otrzymano: 2009.11.03 · Zaakceptowano: 2009.12.15

Piśmiennictwo

- Koukkari W.L., Sothorn R.B.: Introducing biological rhythms. A primer on the temporal organization of life, with implications for health, society, reproduction and the natural environment. Springer, New York, 2006.
- Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J.: Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol. Rep.* 2009, 61(3): 383–410.
- ICSD-2. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Reid K.J., Zee P.C.: Circadian rhythm disorders. *Semin. Neurol.* 2009, 29(4): 393–405.
- Sack R.L., Auckley D., Auger R.R., Carskadon M.A., Wright K.P. Jr., Vitiello M.V., Zhdanova I.V.: American Academy of Sleep Medicine. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 2007, 30(11): 1484–1501.
- Chang A.M., Reid K.J., Gourinani R., Zee P.C.: Sleep timing and circadian phase in delayed sleep phase syndrome. *J. Biol. Rhythms* 2009, 24(4): 313–321.
- Crowley S.J., Acebo C., Carskadon M.A.: Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Sleep Med.* 2007, 8(6): 602–612.
- Archer S.N., Robilliard D.L., Skene D.J., Smits M., Williams A., Arendt J., von Schantz M.: A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep* 2003, 26(4): 413–415.
- Ebisawa T.: Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: human sleep disorders and clock genes. *J. Pharmacol. Sci.* 2007, 103(2): 150–154.
- Hohjoh H., Takasu M., Shishikura K., Takahashi Y., Honda Y., Tokunaga K.: Significant association of the arylalkylamine N-acetyltransferase (AA-NAT) gene with delayed sleep phase syndrome. *Neurogenetics* 2003, 4(3): 151–153.
- Aoki H., Ozeki Y., Yamada N.: Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol. Int.* 2001, 18(2): 263–271.
- Uchiyama M., Okawa M., Shibui K., Liu X., Hayakawa T., Kamei Y., Takahashi K.: Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep* 2000, 23(4): 553–558.
- Morgenthaler T.J., Lee Chiong T., Alessi C., Friedman L., Aurora R.N., Boehlecke B., Brown T., Chesson A.L. Jr., Kapur V., Maganti R., Owens J., Pancer J., Swick T.J., Zak R. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine.: Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep* 2007, 30(11): 1445–1459.
- Bjorvatn B., Pallesen S.: A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* 2009, 13(1): 47–60.
- Lewy A.J., Ahmed S., Jackson J.M., Sack R.L.: Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol. Int.* 1992, 9(5): 380–392.
- Munday K., Benloucif S., Harsanyi K., Dubocovich M.L., Zee P.C.: Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep* 2005, 28(10): 1271–1278.
- Nagtegaal J.E., Kerkhof G.A., Smits M.G., Swart A.C., Van Der Meer Y.G.: Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled crossover study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J. Sleep Res.* 1998, 7(2): 135–143.
- Jones C.R., Campbell S.S., Zee S.E., Cooper F., DeSano A., Murphy P.J., Jones B., Czajkowski L., Ptáček L.J.: Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat. Med.* 1999, 5(9): 1062–1065.
- Moore RY.: A clock for ages. *Science* 1999, 284(5423): 2102–2103.
- Naylor E., Penev P.D., Orbeta L., Janssen I., Ortiz R., Colechia E.F., Keng M., Finkel S., Zee P.C.: Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. *Sleep* 2000, 23(1): 87–95.
- Toh K.L., Jones C.R., He Y., Eide E.J., Hinz W.A., Virshup D.M., Ptáček L.J., Fu Y.H.: An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 2001, 291(5506): 1040–1043.
- Satoh K., Mishima K., Inoue Y., Ebisawa T., Shimizu T.: Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan. *Sleep* 2003, 26(4): 416–417.
- Campbell S.S., Dawson D., Anderson M.W.: Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1993, 41(8): 829–836.
- Sack R.L., Brandes R.W., Kendall A.R., Lewy A.J.: Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N. Engl. J. Med.* 2000, 343(15): 1070–1077.
- Skene D.J., Arendt J.: Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med.* 2007, 8(6): 651–655.
- Ayalon L., Borodkin K., Dishon L., Kanety H., Dagan Y.: Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology* 2007, 68(14): 1136–1140.
- Sack R.L., Lewy A.J.: Circadian rhythm sleep disorders: lessons from the blind. *Sleep Med. Rev.* 2001, 5(3): 189–206.
- Schwartz J.R., Roth T.: Shift work sleep disorder: burden of illness and approaches to management. *Drugs* 2006, 66(18): 2357–2370.
- Scott A.J.: Shift work and health. *Prim. Care* 2000, 27(4): 1057–1079.
- Kolstad H.A.: Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers – a critical review of the epidemiologic evidence. *Scand. J. Work Environ. Health* 2008, 34(1): 5–22.
- Esquirol Y., Bongard V., Mabile L., Jonnier B., Soulat J.M., Perret B.: Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiol. Int.* 2009, 26(3): 544–559.
- Drake C.L., Roehrs T., Richardson G., Walsh J.K., Roth T.: Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep* 2004, 27(8): 1453–1462.
- Sack R.L., Auckley D., Auger R.R., Carskadon M.A., Wright K.P. Jr., Vitiello M.V., Zhdanova I.V.: American Academy of Sleep Medicine. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 2007, 30(11): 1460–1483.
- Czeisler C.A., Walsh J.K., Roth T., Hughes R.J., Wright K.P., Kingsbury L., Arora S., Schwartz J.R., Niebler G.E., Dinges D.F.: U.S. Modafinil in Shift Work Sleep Disorder Study Group: Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353(5): 476–486.
- Crowley S.J., Lee C., Tseng C.Y., Fogg L.F., Eastman C.I.: Combination of bright light, scheduled dark, sunglasses, and melatonin to facilitate circadian entrainment to night shift work. *J. Biol. Rhythms* 2003, 18(6): 513–523.
- Arendt J.: Managing jet-lag: Some of the problems and possible new solutions. *Sleep Med. Rev.* 2009, 13(4): 249–256.
- Brown G.M., Pandi-Perumal S.R., Trakht I., Cardinali D.P.: Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel Med. Infect. Dis.* 2009, 7(2): 69–81.
- Herxheimer A., Petrie K.J.: Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002, 2: CD001520.
- Mishima K., Okawa M., Shimizu T., Hishikawa Y.: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86(1): 129–134.
- Dowling G.A., Burr R.L., Van Someren E.J., Hubbard E.M., Luxenberg J.S., Mastick J., Cooper B.A.: Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008, 56(2): 239–246.

41. Martin J.L., Marler M.R., Harker J.O., Josephson K.R., Alessi C.A.: A multicomponent nonpharmacological intervention improves activity rhythms among nursing home residents with disrupted sleep/wake patterns. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2007, 62(1): 67–72.
42. Ancoli-Israel S., Gehrman P., Martin J.L., Shochat T., Marler M., Corey-Bloom J., Levi L.: Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav. Sleep Med.* 2003, 1(1): 22–36.
43. Gehrman P.R., Connor D.J., Martin J.L., Shochat T., Corey-Bloom J., Ancoli-Israel S.: Melatonin fails to improve sleep or agitation in double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2009, 17(2): 166–169.
44. Jan M.M.: Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders. *Pediatr. Neurol.* 2000, 23(3): 229–232.
45. Pillar G., Shahar E., Peled N., Ravid S., Lavie P., Etzioni A.: Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr. Neurol.* 2000, 23(3): 225–228.
46. Zawilska J.B.: Zespót Smith-Magenisa – zaburzenia psychoneurologiczne. *Post. Psych. Neurol.* 2006, 15(3): 165–170.
47. Harderland R.: Tasimelteon, a melatonin agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 10(7): 691–701, 2009.
48. Wulff K., Porcheret K., Cussans E., Foster R.G.: Sleep and circadian rhythm disturbances: multiple genes and multiple phenotypes. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009, 19(3): 237–246.