

# Melatonín v manažmente porúch spánku asociovaných s atopickou dermatitídou – od teórie k praxi

**MUDr. Paula Ďuríková**

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Melatonín je evolučne vysoko konzervovaný indolamín so širokou škálou biologických funkcií. Jeho dominantnou úlohou je chronobiologická regulácia cyklu spánku a bdenia, pričom jeho sedatívny účinok sa s úspechom využíva v manažmente primárnych porúch spánku. Melatonín je však aj vysokopotentný antioxidant a na viacerých úrovniach riadenia funkcií imunitného systému pôsobí imunoregulačne. Korešpondujúcim je aj zistenie, že abnormality funkcie melatoninergného systému sú implikované aj v samotnej etiopatogenéze atopickej dermatitídy. Na základe súčasných zistení o multimodálnom pôsobení centrálneho a periférneho melatoninergného systému je plauzibilné predpokladať efektivitu exogénnej suplementácie melatonínu v manažmente porúch spánku asociovaných s AD. Účinok suplementácie melatonínu bol opísaný konzistentne naprieč viacerými štúdiami. Latencia zaspávania bola skrátená, melatonín významne ovplyvnil aktivitu ochorenia hodnotenú podľa Scoring Atopic Dermatitis Index a pozorované bolo aj zníženie sérových hladín IgE. V porovnaní so súčasne využívanými antihistaminikami má melatonín výhodnejší bezpečnostný profil, pozitívne ovplyvňuje aktivitu ochorenia, nepôsobí adiktívne a neindukuje navodenie tolerancie. Práve kvôli týmto vlastnostiam je melatonín sľubnou alternatívou v manažmente porúch spánku asociovaných s atopickou dermatitídou.

**Kľúčové slová:** melatonín, poruchy spánku, atopická dermatitída.

## Melatonin in the management of sleep disorders associated with atopic dermatitis – from theory to practice

Melatonin is an evolutionarily conserved indolamine with a wide range of biological functions. Its dominant role is the chronobiological regulation of the sleep-wake cycle, while its sedative effect is successfully used in the management of primary sleep disorders. However, melatonin is also a powerful antioxidant and it acts as an immunoregulatory molecule at several levels of immune system. Sleep disorders play an important role in the context of reduced quality of life associated with skin disease. Based on the current findings on the multimodal action of the central and peripheral melatonergic system, it is plausible to assume the efficacy of exogenous melatonin supplementation in the management of sleep disorders associated with atopic dermatitis. The effect of melatonin supplementation has been described consistently across several studies. Sleep latency was shortened, melatonin significantly affected the disease activity as assessed by the Scoring Atopic Dermatitis Index, and a decrease in serum IgE levels was also observed. Compared to the currently used antihistamines, melatonin has a more favorable safety profile, it exerts a positive effect on the disease activity, it has no addictive potential, and does not induce tolerance. It is because of these properties that melatonin is a promising alternative in the management of sleep disorders associated with atopic dermatitis.

**Key words:** melatonin, sleep disorders, atopic dermatitis.

## Úvod

V súčasnosti využívané terapeutické postupy, cielené najmä na moduláciu zápalovej zložky atopickej dermatitídy (AD), nevedú

k optimálnemu manažmentu porúch spánku asociovaných s týmto ochorením a preto stále pretrváva potreba koncepcie a implementácie efektívnejších postupov (1). Melatonín je vyu-

žívaný pri liečbe primárnych porúch spánku. Skracuje latenciu zaspávania, predlžuje celkové trvanie spánku a zvyšuje jeho kvalitu (2). Okrem chronobiologického účinku vykazuje

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY: MUDr. Paula Ďuríková, durikova16@uniba.sk

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava  
Mickiewiczova 2 247/13, 811 07 Bratislava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(2):68-71

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2022

Článek přijat k publikaci: 25. 5. 2022

aj antiinflamačný a antioxidačný efekt a tak má potenciál ovplyvniť poruchy spánku asociované s AD súčasne na viacerých úrovniach.

## Charakteristika porúch spánku asociovaných s atopickou dermatitídou

U pacientov s atopickou dermatitídou sa poruchy spánku vyskytujú s frekvenciou 47 % až 60 % (1). V kontexte zníženia kvality života asociovaného s kožným ochorením zohrávajú práve poruchy spánku významnú rolu. Polysomnografické dáta dokazujú, že efektivita spánku pri AD je výrazne znížená, čo postihuje najmä non-rapid eye movement 4, teda fázu hlbokého spánku. Naopak na jej úkor je zvýšený pomer fáz plytkého spánku non-rapid eye movement 1 a 2 (3). Zrejme najpriamočiarnejším a zdanlivo dostatočným vysvetlením tohto fenoménu je senzorický diskomfort asociovaný s pruritom, čomu nasvedčuje aj fakt, že závažnosť poruchy spánku koreluje s aktuálnou aktivitou ochorenia hodnotenou podľa Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD). SCORAD je klinický skórovací index, ktorý hodnotí rozsah a závažnosť kožného nálezu, ako aj intenzitu pruritu a závažnosť porúch spánku u pacienta (4). Poruchy spánku sa však vyskytujú aj bez návaznosti na nočné škriabanie a preto je pravdepodobné, že ich etiopatogenéza je multifaktoriálna (5).

Dobre opísaným javom s cirkadiánnou závislosťou je fyziologické zníženie nočných hladín kortizolu, ktoré môže prispievať nočnej exacerbácii pruritu pri AD ako aj pri iných zápalových ochoreniach kože asociovaných s pruritom (6). Rytmické fluktuácie boli pozorované aj pri meraní intenzity transepidermálnej straty vody, ktorá je mierou bariérovej funkcie epidermy. Cirkadiánnu reguláciu hydratácie epidermy je sprostredkovaná skupinou CLOCK génov. U myší s knockoutom CLOCK génov bola pozorovaná defektná expresia akvaporínu-3, transmembránového kanálu keratinocytov, ktorý facilituje intracelulárny prestup vody a glycerolu (7). Aj napriek tomu, že výsledky pozorovaní viacerých realizovaných štúdií neboli celkom konzistentné, súčasným konsenzom ostáva, že intenzita transepidermálnej straty vody je najvyššia neskoro poobede a večer. Tento efekt má za následok rozvoj nočnej xerodermie, ktorá

prispieva multifaktoriálnej etiológii nočného pruritu pri AD (8).

Funkcia imunitného systému je pod prísnou chronobiologickou kontrolou. Hladina proinflamačných cytokínov, ako sú interleukín (IL) IL-1 $\beta$ , IL-2, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , and IL-6, sa počas noci zvyšuje, čo u zdravého jedinca podporuje spánok. Naproti tomu hladina antiinflamačných cytokínov IL-4 a IL-10 sa zvyšuje tesne pred prebudením, čo naopak spánok fyziologicky inhibuje. V teréne atopickej dermatitídy môžu však aj fyziologické cirkadiánne fluktuácie zloženia cytokínového mikroprostredia nepriaznivo modulovať aktivitu ochorenia v závislosti od dennej resp. nočnej doby (9). Samotná spánková deprivácia alteruje cirkadiánne rytmy a narúša fyziologickú rovnováhu sekrécie Th1 a Th2 asociovaných cytokínov. Sakami a kol. vo svojej štúdii z roku 2002 popisali vzťah medzi insomniou a rozvojom Th2 dominantného cytokínového profilu, ktorý sa vyznačoval významným znížením pomeru hladín interferónu gamma a IL-4 (10). Vzniká tak začarovaný kruh, kde fyziologická cirkadiánnu fluktuácia cytokínov u pacienta s AD zvyšuje aktivitu ochorenia v noci, čo vedie k spánkovej deprivácii, ktorá stimuluje Th2 odpoveď, čím sa nočná exacerbácia aktivity ochorenia len ďalej prehľbuje. Z vyššie uvedeného je zjavné, že etiopatogenéza porúch spánku asociovaných s AD je veľmi komplexná a zúčastňuje sa na nej široká škála rôznych modulujúcich faktorov. Na jej presné stanovenie však budú nutné ďalšie vedecké dôkazy.

## Atopická dermatitída a efekt melatonínu

Melatonín je indolamín so sedatívnym účinkom secretný epifýzou po aktivácii retino-hypotalamickej osi, ktorý zohráva esenciálnu úlohu v regulácii spánkového cyklu. Tento efekt sprostredkuje svojim priamym chronobiologickým pôsobením na nucleus suprachiasmaticus, kde indukuje fázový posun ľudských cirkadiánnych hodín dopredu (večer), alebo dozadu (ráno) ako aj prestavenie termoregulačného centra hypotalamu na nižšie hodnoty, čo má za následok ospalosť (11, 12).

Okrem centrálného melatoninergného systému existuje aj extrapineálny kožný melatoninergný systém, ktorý pozostáva z kom-

pletného enzymatického aparátu jeho syntézy ako aj efektorových receptorov. Tu zohráva významnú úlohu v regulácii redoxnej homeostázy kože, čomu nasvedčuje aj skutočnosť, že jeho lokálna tkanivová koncentrácia je v epiderme niekoľkonásobne vyššia ako jeho sérové hladiny (13). Receptor-dependentné regulačné funkcie melatonínu sú sprostredkované aktiváciou melatoninergných receptorov typu 1 (dominantne) a 2 spriahnutých s G-proteínom, ktoré aktivujú signal transdukčné kaskády a stimulujú expresiu špecifických génov pre antioxidačné a DNA reparačné enzýmy (14). Ako modulátor génovej expresie aktivuje transkripčný faktor nuclear erythroid-related factor 2, čím stimuluje expresiu širokej škály antioxidačných enzýmov (15). Intracelulárne melatonín interaguje s kalcium-kalmodulínovým komplexom, ktorý inhibuje tvorbu reaktívnych metabolitov dusíka.

V mitochondrii funguje melatonín ako modulátor expresie mitochondriálnych génov ale aj priamy scavenger voľných radikálov (donor elektrónu), čím zvyšuje efektívnosť dýchacieho reťazca a chráni bunky pred oxidačným stresom (16, 17). Do organely je transportovaný peptidovým transportérom 1 a 2. Mitochondria však obsahuje aj vlastný enzymatický aparát syntézy melatonínu, čomu nasvedčuje aj skutočnosť, že jeho koncentrácia v tejto organelle je nezávislá od jeho sérových hladín (18). Melatonínom sprostredkovaná inhibícia rozpojovačov terminálnej oxidácie a oxidačnej fosforylácie ďalej vyústi do zvýšenia produkcie adenosíntrifosfátu (19). Melatonín ďalej aktivuje enzým sirtuin 3, ktorý stimuluje superoxiddismutázu 2 (15). Mitochondriálny antioxidačný protektívny účinok melatonínu pôsobí cytoprotektívne a antiapoptoticky.

Antioxidačný efekt melatonínu je výhodne sprevádzaný jeho antiinflamačným pôsobením. Imunopatologickým podkladom AD je bifázická zápalová odpoveď sprostredkovaná T helper (Th) Th2/Th1 cytokínmi ako sú IL-4, IL-5, IL-13 a Interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (20, 21, 22). Melatonín indukuje významné zníženie sérových hladín IgE a zníženie produkcie IL-4 a IFN- $\gamma$  v aktivovaných Th bunkách (23, 24). Ďalší protizápalový efekt sprostredkuje inhibíciou inflamazómu NLRP3 a nuclear factor  $\kappa$ B, čím efektívne redukuje

syntézu inducibilnej syntázy oxidu dusnatého, cyklooxygenázy 2 (COX-2), tumor nekrotizujúceho faktoru  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-13 a IL-18 (15). Aberácie funkcie melatoninergného systému však môžu byť zúčastnené aj na samotnej etiopatogenéze ochorenia. U pacientov s AD bolo popísané významné zníženie sérových hladín melatonínu a tak tiež negatívna korelácia jeho sérových hladín s aktuálnou závažnosťou ochorenia (25, 26). Tento jav však nebol pozorovaný počas spánku, čo by mohlo byť zapríčinené nočným zvýšením epifyzeálnej produkcie melatonínu, ktoré maskuje jeho zníženu extrapineálnu produkciu pri exacerbáciách AD (26).

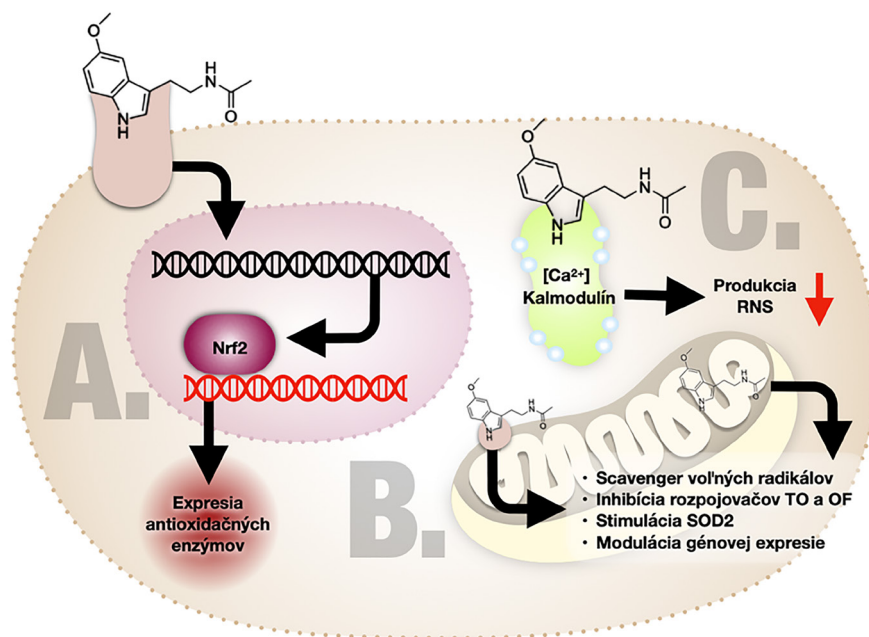
## Terapeutické využitie melatonínu pri poruchách spánku asociovaných AD

Na základe súčasných zistení o centrálnom a perifernom melatoninergnom systéme, je plauzibilné predpokladať efekt exogénnej suplementácie melatonínu v terapeutickom ovplyvnení AD. Práve táto skutočnosť, a tiež fakt, že aj v súčasnosti stále pretrváva dopyt po efektívnejšom manažmente porúch spánku asociovaných s AD, podnietila záujem o overenie efektivity tejto molekuly v klinickej praxi.

Chang a kol. v randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej, „crossover“ klinickej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 48 detí a adolescentov vo veku od 1 do 18 rokov, hodnotili účinok aplikácie melatonínu v dávke 3 mg/deň po dobu 4 týždňov. Pri administrácii melatonínu bolo pozorované významné skrátenie latencie zaspávania a zníženie SCORAD indexu o 9,9 bodu (1). Doaa a kol. zvolili vo svojej štúdii rovnakú intervenciu a v skupine pacientov vo veku od 5 do 15 rokov opísali významné zmiernenie závažnosti AD, významné skrátenie latencie zaspávania ako aj významné zníženie sérových hladín IgE (27). Analogický výsledok pri rovnakých dávkach bol opísaný aj v ďalšej štúdii (28).

Taghavi Ardakani a kol. v ďalšej randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej, klinickej štúdii, ktorá hodnotila účinok suplementácie melatonínu u 70 detí vo veku od 6 do 12 rokov, popísali, konzistentne s predchádzajúcimi štúdiami, významné skrátenie latencie zaspávania a zníženie SCORAD indexu

**Obr. 1.** Mechanizmus cytoprotektívneho a antiapoptotického efektu melatonínu pri atopickej dermatitide  
A. Pôsobenie melatonínu na úrovni melatonínového receptora  
B. Pôsobenie melatonínu na úrovni mitochondrie  
C. Pôsobenie melatonínu na úrovni kalcium-kalmodulínového komplexu



Skratky: Reaktívne metabolity dusíka (RNS), nuclear erythroid-related factor 2 (Nrf2), terminálna oxidácia (TO), oxidačná fosforylácia (OF), superoxiddismutáza 2 (SOD2)

ako aj zníženie sérových hladín IgE. Melatonín bol v tejto štúdii podávaný v dávke 6 mg po dobu 6 týždňov (29).

## Diskusia

V klinických štúdiách zahrnutých v našom prehľade bol efekt suplementácie melatonínu pri AD sledovaný najmä v pediatrických patientských populáciách. Využívané boli dávky od 3 do 6 mg a trvanie terapie bolo v rozmedzí 4 až 6 týždňov. Pri vyššie opísaných intervenciách boli výsledky konzistentné naprieč štúdiami. Latencia zaspávania bola skrátená, melatonín významne ovplyvnil aktivitu ochorenia a pozorované bolo aj zníženie sérových hladín IgE (1, 27, 28, 29).

V indikácií manažmentu nočného pruritu pri AD sú štandardne využívané prvogeneračné antihistaminiká. Tieto sprostredkujú svoj sedatívny a antipruritický efekt antagonizáciou histamínu produkovaného v mastocytoch a bazofiloch, ktorý prestupuje hematoencefalickou bariérou a podieľa sa na udržovaní bdlosti vedomia (30). Limitom terapie je pri prvogeneračných antihistaminikách navodenie tolerance na ich sedatívny efekt už po 4 až 7 dňoch liečby ako aj ich anticholinergné nežiaduce účinky (rozmazané videnie, suchosť slizníc, abnorma-

lity krvného tlaku, srdcového rytmu a frekvencie, poruchy mikcie a iné) (29, 31). Narozdiel od melatonínu antihistaminiká nedemonštrujú významný priaznivý účinok pri modulácii aktivity ochorenia hodnotenej podľa SCORAD (32). Melatonín má výhodnejší bezpečnostný profil, spôsobuje iba veľmi mierne nežiaduce účinky vo forme nauzey, bolesti hlavy a závratov (33). Nežiaduce účinky neboli zistené ani pri dlhodobej administrácii melatonínu (priemerné trvanie podávania 3,5 roku, priemerná denná dávka 2,7 mg) vo follow-up analýze u 59 adolescentov s chronickou insomniou v porovnaní s bežnou populáciou rovnakého veku a pohlavia (34). Dokonca ani v experimentálnych štúdiách s extrémne vysokými dávkami melatonínu (1 gram/denne po dobu 25–30 dní) neboli zaznamenané žiadne vedľajšie účinky okrem tranzientnej sedácie (35, 36). Je vhodné poznamenať, že štandardné dávky v iných indikáciách (primárna insomniá, pásmová choroba a iné) sa u dospelého pacienta pohybujú v rozmedzí len 0,3 až 10 mg (37). Zaujímavosťou je, že strednú letálnu dávku nebolo možné stanoviť ani v dávkach na hornej hranici solubility liečiva (38). Narozdiel od ostatných liečiv so sedatívnymi účinkami melatonín nepôsobí adiktívne a neindukuje navodenie tolerance (39).

## Záver

Melatonín vykazuje priaznivý efekt v modulácii aktivity ochorenia pri AD vďaka svojmu antioxidačnému a antiinflamačnému pôsobeniu. Rovnako demonštruje aktivitu aj pri ovplyvnení circulus vitiosus spánkovej depriácie asociovannej s AD. V súčasnosti sa v manažmente porúch spánku asociovaných s AD využívajú predvážne prvogeneračné antihista-

miniká a to najmä kvôli svojmu sedatívne efektu. V porovnaní s antihistaminikami má melatonín výhodnejší bezpečnostný profil, pozitívne ovplyvňuje aktivitu ochorenia, nepôsobí adiktívne a neindukuje navodenie tolerancie. Doposiaľ nie je dostupný dostatok vedeckých dôkazov na širšiu implementáciu melatonínu ako novej terapeutickkej modality pri manažmente AD alebo na stanovenie opti-

málneho dávkovania v rôznych patientských populáciách. Avšak na základe preliminárnych výsledkov sa javí, že melatonín by mohol byť potenciálne efektívnou adjuvantnou terapiou AD. Vzhľadom na fakt, že štúdie suplementácie melatonínu pri atopickkej dermatitíde boli doteraz realizované predvážne v populácii detských pacientov, bolo by vhodné rozšíriť skúmanie aj o dospelých pacientov.

## LITERATÚRA

1. Chang Y-S, Lin M-H, Lee J-H, et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance. *JAMA Pediatr.* 2016;170:35.
2. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS ONE* 2013;8.
3. Monti JM, Vignale R, Monti D. Sleep and nighttime pruritus in children with atopic dermatitis. *Sleep.* 1989;12:309-314.
4. Hon K-LE, Lam M-CA, Leung T-F, et al. Nocturnal wrist movements are correlated with objective clinical scores and plasma chemokine levels in children with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2006;154:629-635.
5. Chang Y-S, Chiang B-L. Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142:1033-1040.
6. Patel T, Ishiuiji Y, Yosipovitch G. Nocturnal itch: Why do we itch at night? *Acta Derm. Venereol.* 2007;87:295-298.
7. Hara-Chikuma M, Verkman AS. Roles of aquaporin-3 in the epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 2008;128:2145-2151.
8. Vaughn AR, Clark AK, Sivamani RK, Shi VY. Circadian rhythm in atopic dermatitis-pathophysiology and implications for chronotherapy. *Pediatr. Dermatol.* 2017;35:152-157.
9. Chang Y-S, Chiang B-L. Mechanism of sleep disturbance in children with atopic dermatitis and the role of the circadian rhythm and Melatonin. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:462.
10. Sakami S, Ishikawa T, Kawakami N, et al. Coemergence of insomnia and a shift in the th1/th2 balance toward th2 dominance. *Neuroimmunomodulation.* 2002;10:337-343.
11. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med. Rev.* 2005;9:25-39.
12. Chang Y-S, Chou Y-T, Lee J-H, et al. Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. *Pediatrics.* 2014;134.
13. Kim T-K, Lin Z, Tidwell WJ, Li W, Slominski AT. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis in vivo and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;404:1-8.
14. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol. Rev.* 2010;62:343-380.
15. Jaworek AK, Szepletowski JC, Hałubiec P, Wojas-Pelc A, Jaworek J. Melatonin as an antioxidant and immunomodulator in atopic dermatitis – a new look on an old story: A Review. *Antioxidants.* 2021;10:1179.
16. Fernández A, Ordóñez R, Reiter RJ, González-Gallego J, Mauriz JL. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: Relation to autophagy and apoptosis. *J. Pineal Res.* 2015;59:292-307.
17. Tan D-X, Manchester LC, Liu X, Rosales-Corral SA, Acuna-Castroviejo D, Reiter RJ. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of Melatonin Synthesis: A hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *J. Pineal Res.* 2012;54:127-138.
18. Reiter RJ, Ma Q, Sharma R. Melatonin in mitochondria: Mitigating clear and present dangers. *Physiology.* 2020;35:86-95.
19. Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, Slominski RM, Reiter RJ, Paus R. Melatonin: A cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. *J. Invest. Dermatol.* 2018;138:490-499.
20. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen, Schöpf E. A role for th1 and th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol. Today.* 1998;19:359-361.
21. Miraglia del Giudice M, Decimo F, Leonardi S. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27:451-455.
22. Leonardi S, Miraglia del Giudice M, La Rosa M, Bellanti JA. Atopic disease, immune system, and the environment. *Allergy and Asthma Proc.* 2007;28:410-417.
23. Kim T-H, Jung J-A, Kim G-D, et al. Melatonin inhibits the development of 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in NC/NGA mice. *J. Pineal Res.* 2009;47:324-329.
24. Park G, Lee SH, Oh D-S, Kim Y-ung. Melatonin inhibits neuronal dysfunction-associated with neuroinflammation by atopic psychological stress in NC/NGA atopic-like mouse models. *J. Pineal Res.* 2017;63.
25. Jaworek AK, Jaworek M, Szafraniec K, Wojas-Pelc A, Szepletowski J. Melatonin and sleep disorders in patients with severe atopic dermatitis. *Adv Dermatol Allergol.* 2021;38:746-751.
26. Muñoz-Hoyos A, Espín-Quirantes C, Molina-Carballo A, et al. Neuroendocrine and circadian aspects (melatonin and  $\beta$ -endorphin) of atopic dermatitis in the child. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007;18:679-686.
27. Doaa AM, Marwa SM, Walaa I, Amany E. Evaluation of Melatonin Supplementation in Children with Atopic Dermatitis at Aboreesh Hospital, Egypt. *J. Environ. Treat. Tech.* 2020;8:1084-1088.
28. Shirinsky VS, Nepomnyashikh VM, Leonova MI, et al. Efficiency and safety of melatonin administration in the patients with atopic dermatitis. *Med. Immunol.* 2014;8:707.
29. Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR, et al. The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018;29:834-840.
30. Kelsay K. Management of sleep disturbance associated with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;118:198-201.
31. Levander S, Stahle-Backdahl M, Hagermark O. Peripheral antihistamine and central sedative effects of single and continuous oral doses of cetirizine and hydroxyzine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991;41:435-439.
32. Tay CJ, Zhao X, Allen JC, Yew YW, Tey HL. Effectiveness of antihistamines for itch and sleep disturbance in atopic dermatitis: A retrospective cohort study. *Itch.* 2021;6.
33. Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin. Drug Investig.* 2015;36:169-175.
34. van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology.* 2011;216:111-120.
35. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, Deuster PA. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: A rapid evidence assessment of the literature. *Nutr. J.* 2014;13.
36. Shaw KM, Stern GM, Sandler M. Melatonin and parkinsonism. *Lancet.* 1973;301:271.
37. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: A rapid evidence assessment of the literature. *J. Nutr.* 2014;13.
38. Barchas J, Dacosta F, Spector S. Acute pharmacology of Melatonin. *Nature.* 1967;214:919-920.
39. Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR et al. The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018;29:834-840.