



MELATONĪNS – TUMSAS HORMONS

Alīna Kriviņa,
klīniskā farmaceite

Melatonīna (tumsas vai miega hormona) molekula atklāta pirms 63 gadiem un joprojām ļoti aktīvi tiek pētīta (1). Melatonīns veidojas epifīzē, ko vairākās senās kultūrās sauca par trešo aci, dvēseles vietu. Renē Dekarts (17. gs.) izteica domu, ka šis dziedzeris darbojas nomierinoši (2). Domāja arī, ka epifīze saistīta ar novecošanu (2).

Melatonīns sinhronizē ne tikai centrālos, bet arī perifēros procesus, darbojas par "ritma līmi" – ietekmē aizkuņģa dziedzera, virsnieru, aknu, nieru, sirds, gremošanas trakta u.c. funkcijas, uzlabojot cilvēka adaptācijas spējas iekšējo vai ārējo faktoru pārmaiņu gadījumā (1, 3).

Melatonīnu spēj sintezēt ne tikai cilvēki, bet arī dzīvnieki, kukaiņi, augi, sēnes un baktērijas (4).

Zināms, ka melatonīns dzīvniekos kontrolē arī tādās sezonālas organisma funkcijas kā spalvu augšana un vairošanās. Pirms 25 gadiem ļoti aktīvi tika pētīta iespēja melatonīnu izmantot cilvēkiem par kontraceptīvo līdzekli (1).

ENDOĢĒNISKA MELATONĪNA IZDALĪŠANĀS

Melatonīns veidojas epifīzē, mazākā koncentrācijā tas atrodams tīklenē, kaulu smadzenēs, trombocītos, limfocītos, ādā u.c. To var izdalīt asinsritē arī gremošanas trakta šūnās (3). Melatonīna koncentrācija gremošanas traktā ir 400 reižu augstāka nekā epifīzē un 10–100 reižu augstāka nekā asinsritē (3). Jaundzimušiem un zīdaiņiem arī var būt augsta melatonīna koncentrācija gremošanas traktā, jo viņi melatonīnu saņem ar mātes pienu (3). Pirmpiens pirmās 4–5 dienās satur specifiskas imūnšūnas, kas spēj sintezēt

melatonīnu (3).

Epifīzē melatonīns tiek sintezēts no triptofāna (serotonīna priekštecis), tad tiek nogādāts asinsritē un ātri sasniedz mērķorgānus (2, 3, 5). Melatonīna receptori atrodami smadzenēs, sirdī, asinsvados, dzemdē, nierēs, aknās, zarnās, dzimumorgānos, ādā, limfocītos u.c. (3, 4). Melatonīna sintēzi veicina tumsa un nomāc gaismā (2, 3). Apgaismojums var nomākt melatonīna izdalīti naktī. 2000 luksu gaisma pilnīgi nomāc melatonīna producēšanu organismā (mājas apgaismojums parasti ir 50–500 luksi) [1].

Endoģeniska melatonīna sekrēciju var mazināt medikamenti – bēta blokatori, īpaši lipofīlie un tie, kas var šķērsot hematoencefālisko barjeru – klonidīns, naloksons un nesteroidālie pretiekaisuma līdzekļi (6, 7). Melatonīna izdalīšanās naktī var mazināties dažādu slimību gadījumā: Alzheimerā slimībā, diabētiskā neiropātija, audzēji, autonomās

neru sistēmas darbības traucējumi (7).

Melatonīna sekrēcija sākas tūlīt pēc saules rieta un maksimālo koncentrāciju sasniedz ap plkst. 2.00–4.00, pakāpeniski samazinoties nakts otrā pusē (3, 8). Ap 80% melatonīna top naktī (3). Melatonīna koncentrācija asinīs nakts laikā atkarīga no vecuma. Jaundzimušiem veidojas ļoti niecīgs daudzums, bet, bērnam augot, palielinās melatonīna producēšana organismā (3) – vismazāk melatonīna veidojas jaundzimušiem pirmā pusgadā, ap 1–3 gadu vecumu novēro melatonīna izdalīšanās maksimumu, 15–20 gadu vecumā melatonīna izdalīšanās krasi mazinās, iespējams, dzimumbrieduma dēļ, un turpmāk līdz 70–90 gadu vecumam melatonīna daudzums organismā pakāpeniski mazinās (4, 6, 7).

ENDOĢĒNISKA MELATONĪNA FUNKCIJAS ORGANISMĀ

Melatonīna ietekme atkarīga no receptoru lokalizācijas (2–5, 9–11).

Melatonīna darbības piemēri:

1) cirkadiānā un sezonālā ritma kontrole – miega un nomoda ritma, ķermeņa temperatūras, dažādu orgānu funkciju kontrole. Cirkadiānais ritms ļauj piemēroties iekšējās vai ārējās vides pārmaiņām. Cirkadiānā ritma traucējumu dēļ cilvēkam var būt ne tikai problēmas ar miegu, bet pasliktinās kopējā veselība, ir garastāvokļa svārstības, vājinās intelektuālās spējas, pieaug audzēja, metabolisku, kardiovaskulāru slimību, reproduktīvās sistēmas darbības traucējumu risks u.c.;

2) augļa attīstība – melatonīns ietekmē placentas veidošanos, labi šķērso placentāro barjeru un tāpēc var ietekmēt augļa attīstību, veicinot nervu šūnu veidošanos, sinhronizējot augļa bioloģisko pulksteni;

3) orgānu un to sistēmu funkciju kontrole:

- arteriālais spiediens;
- veģetatīvās nervu sistēmas darbība;
- imūnsistēmas darbība;

- antioksidatīva darbība, palīdz organismam (īpaši smadzenēm) cīnīties ar brīviem radikāļiem un mazināt oksidatīva stresa risku. Melatonīna antioksidatīva darbība palīdz mazināt kuņģa čūlas risku, mazinot sālsskābes izdalīšanu, un žultsskābes oksidatīvu darbību uz gremošanas trakta gļotādu, veicina gremošanas trakta gļotādas reģenerāciju;
- kaulu un ķermeņa masas kontrole – melatonīns mazina zemādas tauku nogulsnešanos, veicina kaulu augšanu un atjaunošanos;
- dzimumfunkcijas kontrole – ietekmē vairošanos un dzimumbriedumu gan cilvēkiem, gan dzīvniekiem (īpaši dzīvniekiem sezonālu vairošanos). Melatonīna receptoru stimulācija, iespējams, piedalās dzimumtieksmes funkcijā;
- metabolisku funkciju kontrole – regulē lipīdu un glikozes līmeni;
- prettrauksmes darbība;
- pretspāņu un pretiekaisuma darbība.

EKSOGĒNISKS MELATONĪNS – TO SATUROŠI PĀRTIKAS PRODUKTI UN AUGI

Melatonīna koncentrāciju organismā var palielināt, uzturā lietojot pārtikas produktus ar augstu melatonīna sastāvu (4). No dzīvnieku izcelsmes produktiem visvairāk melatonīna ir **zivīs** un **olās** (pat vairāk nekā gaļā), no augu izcelsmes produktiem – **pistācijās** **riekstos**, no augļiem – **vīnogās**, **ķiršos** un **zemenēs**, no dārzeņiem – **paprikā** un **tomātos**. Diezgan daudz melatonīna ir **sinepju sēklās**.

Ārstniecības augi satur daudz vairāk melatonīna nekā pārtikas produkti, piemēram, **Baikāla ķiverene** (vislielākā koncentrā-

cija), **asinszāle**, **kaķanags**, **meiteņu zelt-pīpene**, **Amūras korķakoks** u.c. (4).

Baikāla ķiverene satur 7110 ng/g melatonīna, **olās** – 6,1 ng/g, **zivīs** – 3,7 ng/g, **pistācijas rieksti** – 220–230 ng/g. Melatonī-

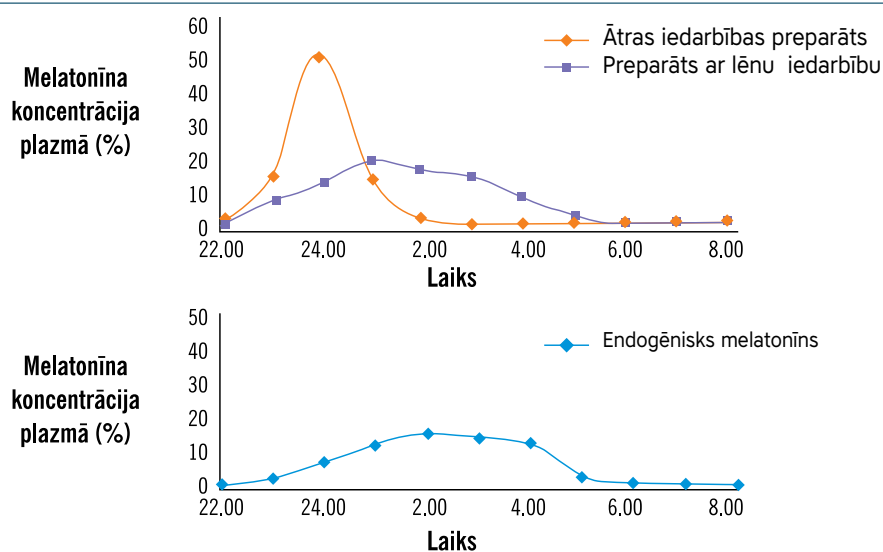
MELATONĪNA SEKRĒCIJA SĀKAS TŪLĪT PĒC SAULES RIETA UN MAKSIMĀLO KONCENTRĀCIJU SASNIEDZ AP PLKST. 2.00–4.00, PAKĀPENISKI SAMAZINOTIES NAKTS OTRĀ PUSĒ. AP 80% MELATONĪNA TOP NAKTĪ

na koncentrācijas ļoti krasi var atšķirties viena produkta ietvaros, īpaši augu izcelsmes produktiem. Piemēram, augļos melatonīna ir mazāk nekā augu lapās, vienam augu izcelsmes produktam atkarībā no šķirnes arī var mainīties melatonīna daudzums. Augu izcelsmes produktiem melatonīna koncentrācija

Tabula. Melatonīnu saturoši produkti

Olas
Sēnes
Rieksti
Zivis
Graudaugi
Sarkanā gaļa (jēra, cūkas, liellopu)
Baltā gaļa (vistas)
Subprodukti (aknas un sirds)
Govs piens
Kukurūza
Rīsi
Augļi – ananasi, kivi, banāni, granātāboli
Dārzeņi – gurķi, sīpoli, kabači, redīsi, burkāni, kartupeļi, spināti, pipari, tomāti, pupiņas
Ogas – zemenes, mellenes, ķirši, vīnogas, dzērvenes
Garšaugi – koriandrs, fenhelis, sinepes, anīss
Dzērieni un sulas – vīns, alus, apelsīnu, vīnogu sula, kakao, kafija, tēja

Attēls. Endogēniska un eksogēniska melatonīna plazmas koncentrācijas salīdzinājums (7)



var atšķirties atkarībā no augšanas apstākļiem – temperatūras, dienas garuma (saules iedarbības), kā arī gatavības pakāpes un agrorūpnieciskās apstrādes (4).

MELATONĪNU SATUROŠI LĪDZEKĻI

Melatonīna līdzekļi nav toksiski (1, 6). Atkarībā no devas un valsts likumiem melatonīna preparāti var būt reģistrēti par uztura bagātinātājiem, bezrecepšu vai recepšu medikamentiem. Piemēram, ASV melatonīns ir tikai uztura bagātinātājs, Čehijā, Dānijā, Lielbritānijā, Slovēnijā, Austrālijā, Japānā un Jaunzēlandē tas reģistrēts par recepšu medikamentu un nav brīvi pieejams pacientiem. Francijā līdz 2 mg melatonīna deva reģistrēta par bezrecepšu medikamentu, Itālijā un Spānijā līdz 1 mg deva pieejama bez receptes, Vācijā un Beļģijā bezrecepšu līdzeklis drīkst saturēt tikai 0,3 mg melatonīna (5, 9).

Melatonīna reģistrētās indikācijas atšķiras dažādās valstīs, piemēram, 2018. gadā Eiropas Zāļu aģentūra (EZA) reģistrējusi melatonīna preparātu ar prolongētu darbību bezmiega ārstēšanai 2–18 gadu veciem bērniem ar autismu, šāds preparāts pieejams Vācijā, Norvēģijā, Lielbritānijā un Somijā (9).

Lielbritānija bija pirmā valsts, kas 2019. gadā akceptēja 3 mg melatonīna preparātu 5 dienu lietošanai pacientiem ar miega traucējumiem, ko izraisa laika joslu maiņa (*jetlag*) [9].

Latvijā reģistrēts tikai viens recepšu līdzeklis, kas satur 2 mg melatonīna, bet bezrecepšu zāles satur 3 mg un 5 mg. Latvijā pieejami daudzi uztura bagātinātāji, kas satur 0,5–1,99 mg melatonīna dažādā formā – iekšķīgi lietojami pilieni, zemmēles tabletes, zemmēles aerosols un tabletes.

Melatonīna līdzekļiem ir atšķirīgs darbības sākums un ilgums. Nav noskaidrots, kāda lietošana ir optimāla – ja melatonīns iedarbojas tūlīt un dod ļoti ātru, bet īsu efektu vai tomēr pakāpeniski sasniedz koncentrāciju un darbojas ilgāk (7).

DEVA UN LIETOŠANAS VEIDS

Devas joprojām nav skaidri definētas, pasaulē pieejami preparāti ar dažādu devu, sākot no 200 mikrogramiem līdz 20 mg (12). Visplašāk tiek lietoti 1–5 mg līdzekļi (1). Ieņemot 1–5 mg melatonīna standartdevu pēc stundas tiek sasniegta 10–100 reizu lielāka koncentrācija asinsritē nekā dabiska mela-

tonīna maksimums naktī. Pēc 4–8 stundām melatonīna koncentrācija atgriežas parastās robežās (3).

Nav pierādīts, ka par 1 mg mazāka deva nav efektīva vai ir mazāk efektīva nekā lielāka deva (12).

Lietojot perorāli vai intravenozi, melatonīns ļoti ātri metabolizējas aknās un nierēs, īpaši inaktivācija aknās raksturīga perorāliem līdzekļiem (1. loka metabolizmā 60–85% melatonīna inaktivējas aknās tūlīt pēc uzsūkšanās) [3, 11]. Uzturs var aizkavēt perorāli lietota melatonīna darbības sākumu [12, 13]. Iespējams, melatonīns sasniedz augstāko biopieejamību kopējā asinsritē, ja to lieto zem mēles, tā apejot 1. loka metabolismu (4, 11).

Ieguvums no terapijas pacientiem var būt dažāds, jo eksogēniska melatonīna efektivitāte var būt atkarīga no devas, no endogēniska melatonīna līmeņa organismā (ja pacientam ir deficīts, efektivitāte būs labāka), pacienta vecuma, ieņemšanas laika un pacienta jutības uz cirkadiānā ritmā pārmaiņām (7, 12).

MELATONĪNS UN MIEGS

Eksogēniskais melatonīns visvairāk pētīts pacientiem ar miega traucējumiem, un tā koncentrācija šiem pacientiem patiešām ir mazāka (3, 4). Daudzās valstīs tas ir pirmās kārtas līdzeklis, ar ko var sākt terapiju miega traucējumu gadījumā, pat ja šo problēmu izraisa maiņu darbs, laika joslas maiņa, posttraumatiskais smadzeņu bojājums, neirodeģeneratīvi traucējumi u.c. (5). Melatonīna preparāti ir efektīvi cilvēkiem gados, sievietēm postmenopauzē, ar premenstruālo sindromu un akliem pacientiem (6, 7, 11).

Atkarībā no miega traucējumu veida melatonīnu var lietot dažas stundas pirms miega vai 30 minūtes pirms naktsmiega (12). Melatonīns sasniedz maksimālo koncentrāciju stundas laikā (3, 13).

Eksogēniskais melatonīns stimulē melatonīna receptorus, veicina miega iestāšanos, mazina vakaram tipisku uzbudinājumu (kas

saistīts ar dienas laikā gūtiem pārdzīvojumiem vai domām par nākamo dienu), palielina miega ilgumu un nedaudz pārveido miega arhitektūru (2, 4, 6, 12).

Melatonīnu lieto bērniem un pusaudžiem ar miega traucējumiem, bet to nevajadzētu lietot veselīgiem bērniem un pusaudžiem, lai veicinātu "mierīgāku miegu", lai adaptētu bērnu agriem rītiem vai veicinātu laicīgu gulētiešanu (īpaši pusaudžiem) [6, 13].

Klīniskā efektivitāte pierādīta gan akūtu, gan hronisku miegu traucējumu gadījumā, arī bērniem un pusaudžiem ar psihiskiem veselības traucējumiem, piemēram, autismu, UDHS (13). Metaanalīze liecina, ka eksogēnais melatonīns bērniem pagarina miega ilgumu par 30 minūtēm (13). Bērniem 2–18 gadu vecumā ar autismu un epilepsiju 0,5–10 mg melatonīna dienas deva, ko lietoja 10 dienas līdz 12 nedēļas, uzlaboja miega kvalitāti un bija labi panesama (10).

Terapiju iesaka sākt ar 0,2–0,5 mg melatonīna 3–4 stundas pirms gulētiešanas un, ja nepieciešams, pakāpeniski kāpināt devu līdz 3 mg bērniem un 5 mg pusaudžiem (13).

Tiem, kam grūti iemigt, iesaka līdzekli lietot 30 min pirms naktsmiešanas pa 1–5 mg (atkarībā no bērna vai pusaudža vecuma). Bērni ar autismu, kas saņēma 10 mg melatonīna, necieta no toksiskas ietekmes (13).

MELATONĪNA POTENCIĀLAIS PIELIETOJUMS

Melatonīna izmantošana pēģta daudzu slimību un traucējumu gadījumā (1–5, 7):

- **audzēji** – melatonīna antioksidatīvā darbība var kavēt audzēja augšanu, cirkadiānā ritma sakārtošana var profilaktiski mazināt audzēja risku;
- **psihiskas slimības** – pacientiem ar autismu, depresiju, šizofrēniju, bipolāriem traucējumiem novēro zemu melatonīna sekrēciju naktī, ap 50–80% autisma pacientu cieš no miega traucējumiem;
- **sirds un asinsvadu slimības** – melatonīns, iespējams, var mazināt trombu veidošanos, kontrolēt asinsspiedienu (var ietekmēt asinsvadu tonusu un sirds ritmu), kavēt aterosklerozi (normalizē lipīdu profilu, mazinot ZBL, holesterīna un triglicerīdu līmeni, paaugstinot ABL līmeni, uzlabo endotēlija funkcijas), pretiekaisuma īpašības novērš apoptozi un turpmāku remodelāciju kardiovaskulārā sistēmā. Melatonīna hipotensīvā darbība var uzlabot miega kvalitāti, jo apmēram 43% hipertensijas slimnieku cieš no bezmiega;
- **insults** (pētījumi ar dzīvniekiem) – melatonīns mazināja iekaisumu un smadzeņu tūsku, hemoencefāliskās barjeras caurlaidību. Ja melatonīnu ievadīja 24 h laikā pēc

210 miegpilnām naktīm

Tagad vēl efektīvāks, vēl izdevīgāks



Tikai 1
pūtiens 20 min.
pirms gulēt
iešanas



IZDEVĪGS

210 miegpilnām naktīm



EFEKTĪVS

Uzņemot vismaz 1 mg melatonīna, tas palīdz samazināt iemigšanai nepieciešamo laiku



INOVATĪVS

Izsmidzināms zem mēles

Sastāvs 1 devā: Melatonīns 1.95mg,
Pasifloras šķidrās ekstrakts (1:5) 20mg.

insulta, turpinot mēnesi, novēroja neironu bojājumu mazināšanos, kas nozīmē mazāk kustību un koordinācijas traucējumu;

- **priekšlaikus dzimuši bērni** – ņemot vērā melatonīna spēju šķērsot hematoencefālisko barjeru un nodrošināt pretiekaisuma un antioksidatīvu darbību, tas tika pētīts CNS komplikāciju mazināšanā pēc priekšlaicīgam dzemdībām. Zināms, ka priekšlaikus dzimušiem bērniem 8–9 mēnešus saglabājas zema melatonīna koncentrācija organismā (melatonīna izdales aizture). Lielbritānijā un Francijā šobrīd notiek pētījumi, kuros melatonīnu saņem grūtnieces ar augstu priekšlaicīgu dzemdību risku, lai samazinātu komplikācijas priekšlaikus dzimušiem bērniem;
- **Parkinsona un Alcheimera slimība** – iespējams, melatonīnam piemīt neiroprotektīva darbība. Slikta miega kvalitāte un miega traucējumi palielina atmiņas pasliktināšanās risku, jo miegā notiek atmiņas konsolidācija.
- **cukura diabēts** – pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka melatonīns var uzlabot perifērisku jutību pret insulīnu un insulīna izdalīto aizkuņģa dziedzera, mazināt glikozes producēšanu aknās;
- **astma un hroniska obstruktīva plaušu slimība** – iespējams, melatonīns var veicināt bronhodilatāciju un mazināt iekaisumu bronhos;
- **osteoporoze** – iespējams, 10 mg/kg melatonīna var novērst ar vecumu saistītu kaulu masas zudumu;
- **hroniska nieru mazspēja** – antioksidatīvas darbības dēļ melatonīns, iespējams, var pasargāt nieres no brīviem radikāļiem, kavējot slimības progresēšanu;
- **Ebola vīrusa infekcija** – melatonīns, iespējams, var novērst vīrusa ietekmi organismā – koagulopātiju, endotēlija disfunkciju un iekaisumu, un, iespējams, tam piemīt pretvīrusu darbība;
- **Covid-19 infekcija** – pētīts profilaktiskā lietošanā, lai mazinātu pēc tam iegūtas Covid-19 infekcijas smagumu.

BLAKNES

Melatonīns ir labi panesams, biežāk blaknes rodas, lietojot lielāku devu (tas ir ļoti individuāli, jo pat 20–100 mg dienā daudzi pacienti panes ļoti labi) vai ilgstošas darbības preparātus. Pacienti jutuši vairāk blakņu dienas laikā (4–6, 8). Vienā pētījumā novērots, ka blaknes – nogurums un miegainība dienā – biežāk izpaužas tiem pacientiem, kas lietojuši melatonīnu vēlu naktī (9).

Visbiežākās blaknes ir krāsaini sapņi, murgi, nogurums un miegainība dienas laikā, galvassāpes, reibonis, pazemināta ķermeņa temperatūra, gremošanas trakta kairinājums – spazmas, caureja, slikta dūša (4, 5, 9–12).

Lietojot ilgstošas darbības melatonīna preparātus, nav novēroti atmiņas traucējumi, kas ir parasta klasisku miega zāļu blakne (7).

Lietojot ilgstoši, nav novērots, ka melatonīns nomāc dabiskā melatonīna izdalīto vai aizkavē dzimumattīstību pusaudžiem (9, 10, 13). Nav datu, ka melatonīna preparāti izraisa atkarību vai atcelšanas sindromu (2, 5, 10).

Pacientiem, kam ir problēmas ar reproduktīvo funkciju vai dzimumdzīvi, īpaši ja ir laboratoriski pierādīts dzimumhomonu deficīts, labāk melatonīnu nelietot, jo nav zināms tā drošums šādā gadījumā (11).

Melatonīna lietošana grūtniecēm (pat lielā devā – 10 mg) neliecināja par toksisku ietekmi auglim vai grūtniecības norisei (4).

Pētījumos ar dzīvniekiem lietoja 800 mg/kg melatonīna, un nenovēroja akūtu intoksikāciju [10]. Liela deva – 200 mg/kg katru dienu – gestācijas periodā neradīja negatīvu ietekmi uz augļa attīstību un nepalielināja augļa mirstību (10).

Aprakstīts klīniskais gadījums ar melatonīna pārdozēšanu 66 gadus vecam pacientam, saņemot 24 mg/kg melatonīna. Pārdozēšana izpaudās ar letarģiju un dezorientāciju, bet pacients veiksmīgi atveseļojās (4).

MIJEDARBĪBA

Melatonīns metabolizējas CYP P450 sistēmā, CYP1A2 enzīmam ir galvenā nozīme

melatonīna inaktivācijā un, ietekmējot šā enzīma darbību, var mainīties preparāta efektivitāte vai toksiskums (9–12).

CYP1A2 inhibitori var palielināt melatonīna koncentrāciju organismā, piemēram, tricikliskie antidepresanti, fluvoksamīns, ciprofloksacīns, kofeīns, perorālās kontracepcijas līdzekļi (9–12).

CYP1A2 induktori var samazināt melatonīna koncentrāciju organismā, pastiprinot metabolismu – karbamazepīns, omeprazols, rifampicīns un smēķēšana (10–12).

Vienlaicīga lietošana ar citiem sedatīviem vai miega līdzekļiem pastiprina melatonīna darbību un palielina blakņu risku dienas laikā (11).

Vēres

1. Arendt J. Melatonin: countering chaotic time cues. *Front. Endocrinol.*, 2019; 10: 391. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00391>.
2. Masters A., Pandi-Perumal S. R., Seixas A., Girardin J.-L., McFarlane S. I. Melatonin, the hormone of darkness: from sleep promotion to Ebola treatment. *Brain Disord Ther.*, 2014; 4 (1): 1000151.
3. Tordjman S., Chokron S., Delorme R. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr. Neuropharmacol.*, 2017 Apr; 15 (3): 434–443.
4. Meng X., Li Y., Li S., Zhou Y., Gan R.-Y., Xu D.-P. Dietary sources and bioactivities of melatonin. *Nutrients*, 2017 Apr; 9 (4): 367.
5. Savage R. A., Zafar N., Yohannan S., Miller J.-M. M. Melatonin. *StatPearls*, 2021.
6. Xie Z., Chen F., Li W. A., Geng X., Li C., Meng X., Feng Y., Liu W., Yu F. A review of sleep disorders and melatonin. *J. of Progress in Neurosurgery, Neurology and Neurosciences*, 2017.
7. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.*, 2018 Aug; 175 (16): 3190–3199.
8. Vural E. M. S., van Munster B. C., de Rooij S. E. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging*, 2014; 31: 441–451.
9. Besag F. M. C., Vasey M. J., Lao K. S. J., Wong I. C. K. Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review. *Springer Nature Switzerland AG*, 2019.
10. Andersen L. P. H., Gogenur I., Rosenberg J., Reiter R. J. *The Safety of Melatonin in Humans. Clin. Drug Investig.*, 2015.
11. Melatonin. *Dynamed*, sk. 9.11.2021.
12. Neubauer D. N. *Pharmacotherapy for insomnia in adults. UpToDate*, sk. 8.11.2021.
13. Owens J. A. *Pharmacotherapy for insomnia in children and adolescents. UpToDate*, sk. 8.11.2021.
14. Melatonin. *ClinicalKey. Drug monograph*, sk. 9.11.2021.