

# Влияние антидепрессантов разных классов на регуляцию процессов сна и бодрствования при депрессии

Усов Г.М., Коломыцев Д.Ю., Ломиашвили Л.М.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск  
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

*Проблемы со сном широко распространены среди пациентов, страдающих психическими расстройствами. Нарушения сна, прежде всего инсомния, особенно часто встречаются при депрессии. Пациенты с депрессией предъявляют разнообразные жалобы на расстройства сна, которые часто подтверждаются при полисомнографическом исследовании. Большинство антидепрессантов ухудшают сон, поэтому препараты, способствующие его восстановлению, представляют особую ценность для клинической практики. Агомелатин (вальдоксан) обладает способностью быстро улучшать ночной сон у пациентов с депрессией, что проявляется в облегчении засыпания, увеличении общей продолжительности сна, длительности быстрого (REM) и медленноволнового (SWS) сна, а также улучшении дневного функционирования.*

**Ключевые слова:** депрессия; расстройства сна; антидепрессанты; агомелатин.

**Контакты:** Григорий Михайлович Усов; [usovgm@list.ru](mailto:usovgm@list.ru)

**Для ссылки:** Усов ГМ, Коломыцев ДЮ, Ломиашвили ЛМ. Влияние антидепрессантов разных классов на регуляцию процессов сна и бодрствования при депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):82–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-82-88

## *Impact of different classes of antidepressants on sleep and wakefulness regulation in depression*

Usov G.M., Kolomytsev D.Yu., Lomiashvili L.M.

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk  
12, Lenin St., Omsk 644099, Russia

*Sleep disturbances are common in patients with mental disorders. Sleep disturbances, in particular insomnia, are widespread in depression. Depressed patients have a lot of sleep complaints that are often confirmed by polysomnography. Most antidepressants impair sleep, so drugs that help to restore sleep are of particular value in clinical practice. Agomelatine (valdoxan) rapidly improves sleep in depressed patients by making it easier to fall asleep, increasing total sleep time, duration of rapid eye movement (REM), and slow-wave sleep (SWS), and improving functioning during the day.*

**Keywords:** depression; sleep disorders; antidepressants; agomelatine.

**Contact:** Grigoriy Mikhaylovich Usov; [usovgm@list.ru](mailto:usovgm@list.ru)

**For reference:** Usov GM, Kolomytsev DYU, Lomiashvili LM. Impact of different classes of antidepressants on sleep and wakefulness regulation in depression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(1):82–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-82-88

Расстройства сна формально относятся к психическим и поведенческим расстройствам и включены в две основные психиатрические классификации: Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) и раздел F Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [1, 2]. Однако диссомнические нарушения встречаются в практике врача любой специальности. S. Wilson и D. Nutt [3] указывают, что «до 40% всех пациентов, обращающихся к врачам первичного звена, имеют те или иные нарушения сна, а в психиатрической практике этот показатель растёт; почти у каждого пациента, страдающего депрессией, наблюдаются расстройства сна разной интенсивности» [3].

*Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(1):82–88

Проблемы со сном относятся к числу типичных клинических проявлений многих психических расстройств, при этом инсомния является наиболее частым нарушением [4, 5]. При мании и депрессии инсомния практически всегда наблюдается в развернутой стадии заболевания, а также часто встречается на этапе продрома, являясь важным предвестником надвигающегося обострения [6–8]. Помимо инсомнии, при психических расстройствах отмечается повышенная частота парасомний, расстройств циркадианного ритма и гиперсомнии. Например, наличие циркадианной дизритмии при шизофрении и деменции значительно снижает реабилитационный потенциал больных [9–13]. В связи с этим вопросы о продолжительности и качестве сна должны быть обязательной частью оценки психического состояния пациента.

### Расстройства сна при депрессии

В соответствии с МКБ-10 диагноз депрессивного эпизода устанавливается на основании трех основных и семи дополнительных критериев [2]. Наличие у пациента определенного количества этих критериев позволяет верифицировать факт наличия диагностически значимой депрессии, а также оценить тяжесть текущего эпизода расстройства настроения. Среди десяти указанных критериев только один дополнительный определенно связан с нарушениями цикла сна и бодрствования: «расстройства сна» без каких-либо дополнительных уточнений. Кроме того, МКБ-10 позволяет диагностировать наличие или отсутствие соматического синдрома в рамках депрессивного эпизода легкой или средней степени тяжести. Он верифицируется при наличии как минимум четырех из восьми соматических симптомов, два из которых относятся к типичным для депрессии расстройствам регуляции ритма сна и бодрствования: пробуждение по утрам на 2 ч и более раньше обычного времени, а также усиление тяжести депрессии по утрам. Таким образом, можно утверждать, что расстройства сна не играют значительной роли в современной модели диагностики депрессии.

Несмотря на то что расстройства сна отводится весьма скромная роль в диагностике депрессий, в реальной клинической практике диссомнические нарушения служат одними из наиболее частых ее проявлений. Инсомния часто является самостоятельной причиной, по которой пациенты с депрессией обращаются за помощью, а улучшение сна обычно способствует повышению приверженности антидепрессивной терапии [14–16]. До 80% пациентов с депрессией жалуются как минимум на одно из следующих нарушений сна: затрудненное засыпание, фрагментированный сон (ночные пробуждения), беспокоящие сновидения, ранние пробуждения, сокращение продолжительности сна, отсутствие чувства отдыха после сна с повышенной сонливостью и утомляемостью в дневное время [17, 18]. У незначительной части пациентов (5–10%)

продолжительность сна при депрессии увеличивается [19, 20], что характерно для атипичной и биполярной депрессии [21, 22].

Объективные данные однозначно указывают на наличие типичных нарушений архитектуры сна при депрессии. Наряду с повышением уровня кортизола в ранние утренние часы эти изменения являются наиболее характерными биологическими маркерами депрессии. Именно поэтому полисомнографические изменения при аффективных расстройствах на протяжении многих лет активно изучаются как потенциальные индикаторы ответа на лечение и начинающегося обострения. Расстройства сна при депрессии имеют прогностическое значение, так как существуют убедительные доказательства меньшей эффективности психотерапии у пациентов с изменениями на полисомнограмме [23, 24]. Точной корреляции между жалобами пациентов на расстройства сна и объективными сомнографическими проявлениями, как правило, не наблюдается, поэтому при оценке состояния пациента в клинической практике необходимо использовать оба этих подхода [25].

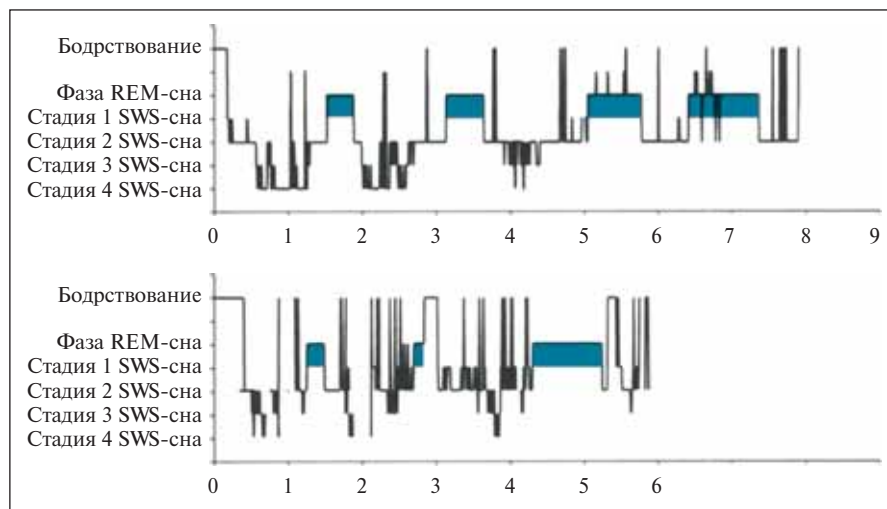
В 1981 г. D. Kupfer выделил четыре основных полисомнографических признака депрессии [26]:

- сокращение латентного периода фазы быстрого движения (rapid eye movement, REM) сна до менее чем 60 мин (у здоровых людей время от момента засыпания до начала первой фазы быстрого сна составляет около 80 мин);
- сокращение общей продолжительности медленно-волнового (slow-wave sleep, SWS) сна, особенно его III стадии (дельта-сон);
- увеличение продолжительности REM-фазы и частоты движения глаз, особенно в первый цикл сна;
- прерывистость сна (частые пробуждения) и меньшая его эффективность: отмечается большое количество ночных пробуждений, а также полное пробуждение ото сна раньше, чем обычно (см. рисунок).

### Влияние антидепрессантов на сон

Регуляция цикла «сон — бодрствование» осуществляется широким спектром нейротрансмиттеров и мозговых рецепторов. Любые лекарственные средства, воздействующие на эти системы, будут оказывать влияние на сон. Гипнотические свойства существующих снотворных препаратов определяются их агонизмом к ГАМК-А-рецепторам и мелатониновым MT<sub>1</sub>- и MT<sub>2</sub>-рецепторам либо антагонизмом к H<sub>1</sub>-гистаминовым, 5HT<sub>2A</sub>-серотониновым, M<sub>1</sub>-холинергическим, OX<sub>1</sub>- и OX<sub>2</sub>-орексиновым, а также NK<sub>1</sub>-тахикининовым рецепторам [3, 27, 28].

Большинство антидепрессантов обладают выраженным влиянием на архитектуру сна, особенно на REM-сон, поскольку их основные и вторичные фармакологические



Полисомнографическая картина сна у здорового человека (вверху) и при депрессии (внизу) [3]  
Polysomnography of sleep pattern in a healthy person (above) and in depression (below) [3]

свойства реализуются посредством влияния на нейромедиаторные системы. Некоторые антидепрессанты также вызывают дневную сонливость. Оба этих эффекта выражены в одинаковой степени и у больных депрессией, и у здоровых добровольцев, т. е. являются маркерами прямого фармакологического действия препаратов. Однако антидепрессанты также влияют на медленный сон и на субъективное восприятие качества сна, которое более выражено у больных депрессией, поскольку отражает терапевтическое действие препаратов. Эффекты антидепрессантов на сон реализуются через их влияние на нейромедиаторные системы мозга, прежде всего за счет увеличения синаптической концентрации моноаминов. Наибольшее число применяемых сегодня антидепрессантов обладают способностью блокировать обратный захват серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — СИОЗС) или серотонина и норадреналина (трициклические антидепрессанты — ТЦА и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина — СИОЗСН). Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) также повышают уровень серотонина и норадреналина, подавляя процесс их разрушения данным ферментом. Некоторые антидепрессанты (миансерин, миртазапин) блокируют ауторецепторы, ответственные за поддержание уровня моноаминов в синаптической щели по механизму отрицательной обратной связи, подавление которой сопровождается усилением высвобождения норадреналина и серотонина из пресинаптической терминали. Многие антидепрессанты также обладают дополнительным действием (обычно — блокирующим) на другие рецепторы: М-холинергические,  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренергические,  $H_1$ -гистаминовые и серотониновые, — которое также может оказывать влияние на регуляцию процессов сна и бодрствования [27–29].

СИОЗС оказывают существенное влияние как на быстроволновой, так и на медленноволновой сон. Выделяют два основных эффекта СИОЗС на быстрый сон: сокращение общей продолжительности REM-сна в течение ночи и удлинение периода времени до наступления первой фазы быстрого сна. Оба этих эффекта принято обозначать общим термином «REM-супрессия», она свойственна всем СИОЗС и в наибольшей степени выражена в начале терапии. По мере увеличения длительности курса терапии продолжительность REM-сна несколько увеличивается, тогда как период до наступления первой фазы REM-сна остается удлиненным на протяжении всего времени приема антидепрессанта. REM-супрессия, вызванная СИОЗС, объясняется увеличением синаптической концентрации серотонина, приводящей к чрезмерной стимуляции серотониновых 5HT<sub>1</sub>-рецепторов, расположенных в регионах ствола головного мозга, ответственных за инициацию REM-сна. Изменения медленного сна и поддержание непрерывности сна на фоне терапии СИОЗС также выражены в одинаковой степени у больных депрессией и здоровых лиц. Они проявляются увеличением продолжительности поверхностного сна (1-я и 2-я стадии SWS-сна) и частыми ночными пробуждениями. Фрагментация сна, обусловленная активацией 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов, может быть серьезной проблемой для пациентов, требующей дополнительного назначения снотворных с целью уменьшения выраженности лекарственной инсомнии

[29–31]. Положительное влияние некоторых СИОЗС на сон с первых дней терапии может быть объяснено их значимыми вторичными фармакологическими свойствами, например седативным действием [32] или способностью блокировать биodeградацию мелатонина [33].

Влияние ТЦА на REM-сон подобно таковому СИОЗС. Кломипрамин и имипрамин, являясь мощными блокаторами обратного захвата серотонина, вызывают наиболее выраженную REM-супрессию, в то время как тримипрамин практически не оказывает данного эффекта, поскольку является слабым блокатором реаптейка. ТЦА также различаются между собой по влиянию на засыпание, поддержание непрерывности сна и медленноволновой сон. Кломипрамин, дезипрамин и имипрамин ухудшают сон в первые дни терапии, увеличивая количество ночных пробуждений, однако через несколько недель данный эффект исчезает у больных депрессией, но сохраняется у здоровых добровольцев. Амитриптилин и дотепин, напротив, быстро улучшают сон у здоровых людей, но не у больных депрессией. Тримипрамин обладает выраженной способностью облегчать засыпание, повышать эффективность сна и увеличивать его продолжительность и у больных, и у здоровых. Медленный сон активизируется после назначения большинства ТЦА, но подавляется кломипрамином и имипрамином. Не оказывают влияния на медленный сон у пациентов с депрессией дезипрамин, нортриптилин и амитриптилин. Различное влияние на сон препаратов данного класса объясняется их различиями в степени блокады обратного захвата моноаминов, а также наличием или отсутствием вторичных фармакологических свойств (блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов,  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, 5HT<sub>2A</sub>-серотониновых рецепторов и др.) [29–31].

Большинство других антидепрессантов также подавляют REM-сон и SWS-сон. Помимо СИОЗС и некоторых ТЦА, данные свойства демонстрируют необратимые и обратимые ИМАО, СИОЗСН. Таким образом, в большинстве случаев назначение антидепрессанта не улучшает сон у больного депрессией, а усугубляет имеющиеся инсомнические нарушения. Однако по мере развития антидепрессивного эффекта и уменьшения тяжести депрессии происходит постепенная нормализация сна, т. е. на смену ранним фармакологическим эффектам препарата приходит его терапевтическая эффективность. Вследствие этого при купирующей терапии депрессии потребность в дополнительном назначении гипнотиков максимальна в начале приема антидепрессанта, после чего она снижается [3, 29–31].

Несмотря на общие закономерности влияния антидепрессантов на сон, существуют препараты данного класса, которые не оказывают на него существенного влияния. Например, ребоксетин — блокатор обратного захвата норадреналина, дополнительно обладающий непрямым действием на серотониновую передачу. Он в значительно меньшей степени, чем ТЦА и СИОЗС, подавляет REM-сон и не оказывает значимого действия на продолжительность сна. Бупропион обладает способностью блокировать обратный захват дофамина и норадреналина. Препараты, усиливающие дофаминовую трансмиссию, не оказывают влияния на REM-сон, что отмечается и у бупропиона. Тианептин является стимулятором обратного захвата серото-

нина, т. е. не повышает его уровень в синаптической щели и не вызывает чрезмерной стимуляции постсинаптических серотониновых рецепторов, ответственных за подавление быстрого и медленного сна [3, 29–31]. Вортиоксетин компенсирует повышение уровня серотонина, вызванное блокадой его обратного захвата, антагонизмом к серотониновым рецепторам [34].

Наибольший интерес для практикующих врачей представляют антидепрессанты, оказывающие положительное влияние на сон, т. е. способствующие облегчению засыпания, поддержанию непрерывности сна и восстановлению его нормальной архитектуры. На сегодняшний день в России доступно четыре таких препарата, причем гипнотическое действие трех из них (тразодон, мirtазапин, флувоксамин) связано со вторичными фармакологическими свойствами и только у одного антидепрессанта (агомелатин) — с основным механизмом действия. Тразодон является слабым блокатором обратного захвата серотонина, что определяет отсутствие у него грубого влияния на быстрый и медленный сон, обусловленного чрезмерной стимуляцией серотониновых рецепторов. Снотворное действие тразодона связано с его способностью блокировать 5HT<sub>2A</sub>-рецепторы и  $\alpha_1$ -адренорецепторы, вследствие чего в низких дозах (до 100 мг/сут) он применяется в качестве корректора расстройств сна, связанных с приемом СИОЗС. Однако тразодон имеет достаточно длительный период полувыведения, поэтому многие пациенты предъявляют жалобы на дневную сонливость на фоне приема препарата [27, 28].

Миртазапин и его предшественник миансерин блокируют пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы, что приводит к опосредованному повышению синаптической концентрации серотонина и норадреналина за счет подавления отрицательной обратной связи. Миртазапин вызывает минимальную задержку наступления REM-сна, но обладает отчетливой и длительно сохраняющейся способностью увеличивать продолжительность сна у пациентов с депрессией. Эта способность реализуется через блокаду серотониновых 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов и гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов [27, 28].

Среди СИОЗС единственным препаратом, улучшающим сон у пациентов с депрессией, является флувоксамин. Данный эффект антидепрессанта обусловлен его способностью блокировать процесс биотрансформации мелатонина в печени. Исследования показали, что мелатонин метаболизируется преимущественно цитохромом 1A2 при минимальном участии цитохрома 2C19. Обе реакции мощно подавляются флувоксаминем, что приводит к повышению ночной концентрации мелатонина в крови [27, 28, 33] и улучшению сна в различных популяциях больных депрессией [35–37].

#### **Агомелатин и его влияние на инсомнию при депрессии**

В отличие от трех перечисленных антидепрессантов, снотворный эффект агомелатина непосредственно обусловлен его основным механизмом действия. Агомелатин (вальдоксан) сочетает в себе свойства агониста мелатониновых MT<sub>1</sub>- и MT<sub>2</sub>-рецепторов и антагониста серотониновых 5HT<sub>2C</sub>-рецепторов. Каждый из двух этих механизмов по отдельности способствует нормализации нарушенных цирка-

дианных (суточных) ритмов и улучшению сна. Кроме того, синергетическое влияние на названные рецепторы активирует каскад вторичных нейротрансмиттерных и нейротрофических процессов, в том числе усиление высвобождения норадреналина и дофамина в префронтальной коре, обеспечивающее антидепрессивные свойства агомелатина [27, 28, 38, 39]. Особенности антидепрессивного профиля и хорошей переносимости агомелатина определяют высокую степень удовлетворенности терапией как пациентов, так и врачей [40, 41].

Открытое исследование влияния агомелатина на архитектуру сна при депрессии показало, что прием на ночь 25 мг препарата на протяжении 6 нед сопровождается повышением эффективности сна, а также увеличением его общей продолжительности и длительности SWS-сна. Удлинение фазы медленноволнового сна отмечалось преимущественно в первом цикле, что является важным маркером нормализации архитектуры сна. На фоне терапии агомелатином не наблюдалось удлинения латентного периода до наступления первой фазы REM-сна и изменения общей длительности быстроволнового сна [42]. Сравнительная оценка влияния 24-недельного курса терапии агомелатином (25–50 мг/сут) и эсциталопрамом (10–20 мг/сут) на полисомнографические параметры пациентов с депрессией была выполнена в мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании. На фоне приема агомелатина отмечалось значимое сокращение длительности периода засыпания при отсутствии изменений продолжительности REM-латентного периода, что обуславливало сохранение исходного числа циклов сна. Терапия эсциталопрамом, напротив, сопровождалась значимым увеличением длительности REM-латентного периода и сокращением числа циклов сна. Нормализация ночного сна на фоне приема агомелатина ассоциировалась с улучшением самочувствия после пробуждения и значительно менее выраженной дневной сонливостью, чем у пациентов, получавших эсциталопрам [43].

В самом масштабном пострегистрационном исследовании агомелатина ХРОНОС (более 6 тыс. пациентов) были подтверждены его высокая эффективность и хорошая переносимость в терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня. Наряду с выраженным антидепрессивным действием агомелатин способствовал быстрой (к 7-му дню терапии) и качественной нормализации ночного сна во все временные периоды (засыпание, поддержание непрерывности сна, утреннее пробуждение), уменьшая выраженность ранней, средней и поздней инсомнии. Улучшение качества сна сопровождалось улучшением показателей дневной активности при отсутствии седативного эффекта и поведенческой токсичности. По мнению автора статьи, несмотря на методологические ограничения исследования, большой объем выборки и ее стандартизация с помощью жестких критериев включения/исключения позволили получить убедительные данные об эффективности агомелатина в терапии данных депрессивных состояний и широком спектре его фармакологической активности [44].

Для оценки эффективности антидепрессивного и нормализующего сон эффектов агомелатина в реальной клинической практике на большой выборке пациентов было выполнено 6-недельное обсервационное исследова-

ние РИТМ, дизайн которого не предполагал использования жестких критериев исключения [45]. Было показано, что на фоне быстрой (к концу 1-й недели терапии) и значимой редукции депрессивной симптоматики отмечалось существенное улучшение показателей эффективности и качества сна. Оценка динамики показателей инсомнии по трем пунктам Шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS-17) продемонстрировала улучшение сна с очень большой степенью статистической значимости ( $p \leq 0,0001$ ) уже на 1-й неделе терапии (особенно это касалось показателей, отражающих трудности засыпания и пробуждение в ночное время), с практически полной нормализацией сна через 4 нед терапии. К концу исследования исходный общий балл индекса инсомнии уменьшился с  $4,8 \pm 1,4$  до  $1,3 \pm 1,4$ . Динамика средних баллов по субшкалам субъективной оценки сна Лидского опросника для оценки сна (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, LSEQ) показала, что в ходе терапии не только уменьшалась выраженность инсомнии, но и одновременно улучшалось постсомническое состояние (самочувствие в дневное время, ролевая активность, координация движений после пробуждения). Еще одним важным результатом исследования было доказательство положительного влияния агомелатина на сон вне зависимости от тяжести депрессии.

В ходе открытого мультицентрового исследования эффективности и безопасности агомелатина ВИВАЛЬДИ динамика состояния пациентов оценивалась с помощью клинических и полисомнографических методов. Статистически значимая редукция тяжести депрессии была отмечена к концу 1-й недели терапии, а к концу 6-й недели 49,5% пациентов достигли асимптоматической ремиссии. Параллельно со снижением тяжести депрессивной симптоматики отмечалось улучшение субъективных показателей сна у обследуемых с 12,2 до 19,8 балла наряду с уменьшением выраженности дневной сонливости по шкале Epworth's 6,7 до 4,3 балла. По данным полисомнографии, на фоне приема агомелатина наблюдалось увеличение общей продолжи-

тельности сна, длительности фаз быстрого и медленного сна, а также увеличение количества циклов сна и доли пациентов с нормальным числом этих циклов (от 4 до 6) в течение ночи [46].

### Заключение

Расстройства сна — одно из наиболее частых клинических проявлений депрессии, встречающееся почти у всех пациентов. Диссомнические нарушения оказывают выраженное неблагоприятное влияние на самочувствие больных депрессией, нередко выступая на первый план в клинической картине и жалобах пациента. Большинство зарегистрированных антидепрессантов (СИОЗС, СИОЗСН, многие ТЦА, ИМАО) обладают способностью усугублять имеющиеся нарушения сна в силу своих фармакологических свойств (прежде всего, за счет усиления серотониновой трансмиссии). Лишь четыре антидепрессанта (тразодон, мirtазапин, флувоксамин и агомелатин) сочетают в себе тимоаналептические свойства со способностью улучшать сон у больных депрессией, причем у первых трех препаратов гипнотический эффект обусловлен вторичными фармакологическими свойствами, а у агомелатина (вальдоксана) он напрямую связан с основным механизмом действия. Результаты исследований и опыт практического применения агомелатина однозначно свидетельствуют о выраженном антидепрессивном действии препарата, которое развивается с конца 1-й недели терапии и сопровождается способностью быстро нормализовать нарушенную при депрессии регуляцию циркадианных ритмов. Наиболее типичными эффектами агомелатина на сон у пациентов с депрессией являются увеличение общей продолжительности сна, сокращение времени засыпания и количества ночных пробуждений, на фоне которых уменьшается выраженность дневной сонливости и улучшается социальное функционирование. Полученные данные позволяют рекомендовать агомелатин (вальдоксан) в качестве антидепрессанта первого выбора при депрессиях с диссомническими нарушениями вне зависимости от их тяжести.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5<sup>th</sup> ed.). doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
2. Дмитриева ТБ, Голланд ВБ, Казаковцева БА, редакторы. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в РФ. Москва: РИО ГНЦ ССП им. В.П. Сербского; 1998. 360 с. [Dmitrieva TB, Holland VB, Kazakovtseva BA, editors. *Psikhicheskiye rasstroystva i rasstroystva povedeniya (F00–F99). Klass V MKB-10, adaptirovanny dlya ispol'zovaniya v RF* [Mental and behavioral disorders (F00–F99). Class V ICD-10, adapted for use in the Russian Federation]. Moscow: RIO GNTs SSP im. V.P. Serbskiy; 1998. 360 p. (In Russ.)].
3. Wilson S, Nutt D. (2013–09). Sleep Disorders (Oxford Psychiatry Library). Oxford, UK: Oxford University Press; 2013. Available from: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199674558.001.0001/med-9780199674558> (accessed 26.07.2021).
4. Полуэктов МГ. Расстройства сна в практике психиатра. *Современная терапия психических расстройств*. 2012;(4):11–6. [Poluektov MG. Sleep disorders in psychiatric practice. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2012;(4):11–6 (In Russ.)].
5. Голенков АВ. Нарушения сна при психических расстройствах. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства»*. 2014;(2):22–9. [Golenkov AV. Sleep disorders in mental disorders. effective pharmacotherapy. *Nevrologiya i psikhiiatriya. Spetsvypusk "Son i yego rasstroystva"*. 2014;(2):22–9 (In Russ.)].
6. Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG. Prevalence and clinical correlates of co-occurring insomnia and hypersomnia symptoms in depression. *J Affect Disord*. 2014;167:93–7. doi: 10.1016/j.jad.2014.05.060. Epub 2014 Jun 6.
7. Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Sep;72(9):673–82. doi: 10.1111/pcn.12688. Epub 2018 Jul 4.
8. Hensch T, Wozniak D, Spada J, et al. Vulnerability to bipolar disorder is linked to sleep and sleepiness. *Transl Psychiatry*. 2019 Nov 11;9(1):294. doi: 10.1038/s41398-019-0632-1
9. Cipriani G, Lucetti C, Danti S, et al. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics*. 2015 Mar;15(1):65–74. doi: 10.1111/psyg.12069. Epub 2014 Dec 16.

10. Wennberg AMV, Wu MN, Rosenberg PB, et al. Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Semin Neurol*. 2017 Aug;37(4):395-406. doi: 10.1055/s-0037-1604351. Epub 2017 Aug 24.
11. Cosgrave J, Wulff K, Gehrman P. Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: where we are and where we need to go. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 May;31(3):176-82. doi: 10.1097/YCO.0000000000000419
12. Ferrarelli F. Sleep disturbances in schizophrenia and psychosis. *Schizophr Res*. 2020 Jul;221:1-3. doi: 10.1016/j.schres.2020.05.022. Epub 2020 May 26.
13. Li P, Gao L, Gaba A, et al. Circadian disturbances in Alzheimer's disease progression: a prospective observational cohort study of community-based older adults. *Lancet Healthy Longev*. 2020 Dec;1(3):e96-e105. doi: 10.1016/s2666-7568(20)30015-5. Epub 2020 Nov 12.
14. Левин ЯИ. Депрессия и сон. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000;2(1):20-3. [Levin YaI. Depression and sleep. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2000;2(1):20-3 (In Russ.)].
15. Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(433):104-15. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.00968.x
16. Fang H, Tu S, Sheng J, et al. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019 Apr;23(4):2324-32. doi: 10.1111/jcmm.14170. Epub 2019 Feb 7.
17. Lacruz ME, Schmidt-Pokrzywniak A, Dragano N, et al. Depressive symptoms, life satisfaction and prevalence of sleep disturbances in the general population of Germany: results from the Heinz Nixdorf Recall study. *BMJ Open*. 2016 Jan 4;6(1):e007919. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007919
18. Pandi-Perumal SR, Monti JM, Burman D, et al. Clarifying the role of sleep in depression: A narrative review. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113239. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113239. Epub 2020 Jun 16.
19. Hawkins DR, Taub JM, van de Castle RL. Extended sleep (hypersomnia) in young depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1985 Aug;142(8):905-10. doi: 10.1176/ajp.142.8.905
20. Lopez R, Barateau L, Evangelista E, Dauvilliers Y. Depression and Hypersomnia: A Complex Association. *Sleep Med Clin*. 2017 Sep;12(3):395-405. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.03.016. Epub 2017 May 26.
21. Lojko D, Rybakowski JK. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Sep 20;13:2447-56. doi: 10.2147/NDT.S147317. eCollection 2017.
22. Grigolon RB, Trevizol AP, Cerqueira RO, et al. Hypersomnia and Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis of proportion. *J Affect Disord*. 2019 Mar 1;246:659-66. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.030. Epub 2018 Dec 18.
23. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):473-81. doi: 10.31887/DCNS.2008.10.4/plfranzen
24. Murphy MJ, Peterson MJ. Sleep Disturbances in Depression. *Sleep Med Clin*. 2015 Mar;10(1):17-23. doi: 10.1016/j.jsmc.2014.11.009. Epub 2014 Dec 12.
25. Steiger A, Pawlowski M, Kimura M. Sleep electroencephalography as a biomarker in depression. *Chrono Physiol Ther*. 2015;5:15-25 doi: 10.2147/CPT.S41760
26. Kupfer DJ. The application of EEG sleep in the treatment of depression. In: Mendlewicz J, van Praag HM, editors. *Advances in Biological Psychiatry*. Basel, Switzerland: S. Karger; 1981. P. 87-93.
27. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. 4th ed. Cambridge University Press; 2013.
28. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide. 5th ed. Cambridge University Press; 2014.
29. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs*. 2005;65(7):927-47. doi: 10.2165/00003495-200565070-00003
30. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol*. 2005 Dec;20(8):533-59. doi: 10.1002/hup.726
31. Wichniak A, Wierzbicka A, Walecka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Aug 9;19(9):63. doi: 10.1007/s11920-017-0816-4
32. Мосолов СН. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. Москва: Артинфопаблишинг; 2007. С. 29-30. [Mosolov SN. *Trevozhnyye i depressivnyye rassstroystva: komorbidnost' i terapiya* [Anxiety and depressive disorders: comorbidity and therapy]. Moscow: ArtinfoPublishing; 2007. P. 29-30 (In Russ.)].
33. Hartter S, Wang X, Weigmann H, et al. Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Apr;21(2):167-74. doi: 10.1097/00004714-200104000-00008
34. Baldwin DS, et al. Poster presented at the 13th International Forum on Mood and Anxiety Disorders (IFMAD), November 20-22, 2013. Monaco; 2013.
35. Sunami E, Usuda K, Nishiyama Y, et al. A Preliminary Study of Fluvoxamine Maleate on Depressive State and Serum Melatonin Levels in Patients after Cerebral Infarction. *Intern Med*. 2012;51(10):1187-93. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6699. Epub 2012 May 15.
36. Смулевич АБ, Ильина НА, Читлова ВВ. Место флувоксамина в лечении депрессии в России: открытое неконтролируемое рандомизированное многоцентровое обсервационное исследование. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016;18(1):4-10. [Smulevich AB, Ilyina NA, Chitlova VV. Fluvoxamine in Treatment of Depression in Russian Patients: An Open-Label Uncontrolled and Randomized Multicenter Observational Study. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2016;18(1):4-10 (In Russ.)].
37. Hao Y, Hu Y, Wang H, et al. The Effect of Fluvoxamine on Sleep Architecture of Depressed Patients with Insomnia: An 8-Week, Open-Label, Baseline-Controlled Study. *Nat Sci Sleep*. 2019 Nov 4;11:291-300. doi: 10.2147/NSS.S220947. eCollection 2019.
38. Волеель БА. Вальдоксан (агомелатин): инновационный механизм действия. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2008;10(3):35-9. [Volel BA. Valdoxan (agomelatine): an innovative mechanism of action. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2008;10(3):35-9 (In Russ.)].
39. Иванов СВ. Агомелатин (вальдоксан) — первый мелатонинергический антидепрессант. В кн.: Мосолов СН, редактор. *Хронобиологическая теория аффективных расстройств*. Москва: АВАНПОРТ; 2014. С. 218-65. [Ivanov SV. Agomelatine (Valdoxan) is the first melatonergic antidepressant. In: Mosolov SN, editor. *Chronobiologicheskaya teoriya affektivnykh rasstroystv* [Chronobiological theory of affective disorders]. Moscow: AVANPORT; 2014. P. 218-65 (In Russ.)].
40. Медведев ВЭ, Ретюнский КЮ, Овчинников АА и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 [Medvedev V, Retyunskiy KYu, Ovchinnikov AA, et al. The differences in the estimation of depression severity by psychiatrists and patients during the combined treatment with agomelatine (a multicenter study "EMOTIA"). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(11):26-34. doi: 10.17116/jnevro201611611126-34 (In Russ.)].
41. Medvedev V, Retyunskii K, Ovchinnikov A, et al. Differences in Assessment of the Severity of Depression by Doctors and Patients during Combined Therapy with Agomelatine (the EMOTION multicenter trial). *Neurosci Behav Physiol*. 2018;48:367-76. doi: 10.1007/s11055-018-0572-x
42. Quera-Salva MA, Vanier B, Laredo J, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Oct;10(5):691-6. doi: 10.1017/S1461145707007754. Epub 2007 May 4.

43. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 Sep;26(5):252-62. doi: 10.1097/YIC.0b013e328349b117
44. Иванов СВ. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования «ХРОНОС»). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009;11(6):14-7. [Ivanov SV. Valdoxan (agomelatine) in the treatment of moderate and severe non-psychotic depression in outpatient and hospital practice (results of the Russian multicenter study "CHRONOS"). *Psichiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2009;11(6):14-7 (In Russ.)].
45. Смулевич АБ, Андриященко АВ, Бескова ДА. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (Вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования «РИТМ». *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010;12(4):4-11. [Smulevich AB, Andryushchenko AV, Beskova DA. Treatment of non-psychotic depression with the antidepressant agomelatine (Valdoxan): results of the RITM observational multicenter study. *Psichiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2010;12(4):4-11 (In Russ.)].
46. Полуэктов МГ, Левин ЯИ. Результаты российского мультицентрового открытого observationalного несравнительного исследования эффективности и безопасности вальдоксана (агомелатин) при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством и нарушениями сна (исследование ВИВАЛЬДИ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12):39-44. [Poluektov MG, Levin YaI. The results of the Russian multicenter open observational non-comparative study on the efficacy and safety of valdoxan (agomelatine) in the treatment of patients with major depressive disorder and insomnia (the VIVALDI study). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(12):39-44 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
12.11.2021/25.12.2021/10.01.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сервье». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Servier. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Усов Г.М. <https://orcid.org/0000-0002-7619-1179>  
Коломыцев Д.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-9330-4438>  
Ломиашвили Л.М. <https://orcid.org/0000-0003-0251-5545>