

Ламотриджин и фолиевая кислота при биполярном расстройстве — несовместимая комбинация? Клинические случаи

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 65–72.
DOI: 10.48612/psyph/khh7-grev-1zr9

Т.В. Жияева^{1, 2}, Т.В. Богданова¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Ламотриджин является антиконвульсантом, широко используемым в схемах лечения различных форм эпилепсии, а также в схемах лечения психических расстройств (при биполярном расстройстве — в качестве терапии первого выбора при лечении биполярной депрессии и для поддерживающей терапии). При этом известно, что противоэпилептические препараты, в том числе ламотриджин, влияют на метаболизм фолатов, поэтому при их применении широко рекомендуется дополнительное назначение фолатов, а именно фолиевой кислоты. В 2016 году в журнале *Lancet Psychiatry* была опубликована статья, авторы которой в результате двойного слепого рандомизированного исследования применения ламотриджина при биполярной депрессии пришли к выводу, что «фолиевая кислота, по-видимому, сводит на нет эффект ламотриджина» (Geddes et al., 2016). Однако дальнейших исследований, посвященных теме взаимодействия фолатов и ламотриджина, в доступной литературе (на май 2025 года) не было обнаружено. До сих пор не проведено ни одного исследования по оценке взаимодействия других форм фолатов, не фолиевой кислоты (например, метилфолата) с ламотриджином. Кроме того, данные о снижении эффекта ламотриджина на фоне приема фолиевой кислоты были получены в выборке пациентов с биполярной депрессией, поэтому результаты исследований Geddes et al. (2016) преждевременно экстраполировать на пациентов с другими психическими и неврологическими расстройствами, поскольку механизмы эффекта ламотриджина могут различаться при разных состояниях. Представленные в статье два клинических случая демонстрируют актуальность дальнейшего изучения возможных нежелательных эффектов взаимодействия ламотриджина с фолиевой кислотой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ламотриджин, фолиевая кислота, метилфолат, биполярное аффективное расстройство

КОНТАКТЫ: Жияева Татьяна Владимировна, bizet@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-6155-1007

Богданова Татьяна Владимировна, tbgdnv@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-9338-7185

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Жияева Т.В., Богданова Т.В. Ламотриджин и фолиевая кислота при биполярном расстройстве — несовместимая комбинация? Клинические случаи // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 65–72. — DOI: 10.48612/psyph/khh7-grev-1zr9

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lamotrigine and Folic Acid in Bipolar Disorder — An Incompatible Combination? Clinical Cases

T.V. Zhilyaeva^{1, 2}, T.V. Bogdanova¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Lamotrigine is an anticonvulsant widely used in the treatment of various forms of epilepsy, as well as in the treatment of mental disorders (bipolar disorder — as a first-line treatment for bipolar depression and for maintenance therapy). At the same time, antiepileptic drugs, including lamotrigine, are known to affect folate metabolism, so supplementation with folate, namely folic acid, is widely recommended when using them. In 2016, an article was published in the *Lancet Psychiatry* in which the authors concluded, as a result of a double-blind, randomized trial of the use of lamotrigine in bipolar depression, that “folic acid appears to nullify the effect of lamotrigine” (Geddes et al., 2016). However, no further studies on the interaction of folates and lamotrigine were found in the available literature (May 2025); no studies have yet been conducted to assess the interaction of other forms of folates other than folic acid (e.g. methylfolate) with lamotrigine. Moreover, the results on the decrease in the effect of lamotrigine against the background of folic acid intake were obtained in a sample of patients with bipolar depression, so it is premature to extrapolate the data of Geddes et al. (2016) to patients with other mental and neurological disorders, as the mechanisms of action of lamotrigine may vary in different conditions. The two clinical cases presented in this article demonstrate the relevance of further study of possible adverse effects of the interaction of lamotrigine with folic acid.

KEYWORDS: lamotrigine, folic acid, methylfolate, bipolar affective disorder

CONTACTS: Zhilyaeva Tatiana Vladimirovna, bizet@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-6155-1007

Bogdanova Tatiana Vladimirovna, tbgdnv@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-9338-7185

CITATION: Zhilyaeva T.V., Bogdanova T.V. Lamotrigine and folic acid in bipolar disorder — an incompatible combination? Clinical cases // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 2. — Pp. 65–72. — DOI: 10.48612/psyph/khh7-grev-1zr9 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Ламотриджин является антиконвульсантом, широко использующимся в схемах лечения различных форм эпилепсии, а также психических расстройств (при биполярном расстройстве — в качестве терапии первого выбора при лечении биполярной депрессии и для поддерживающей терапии) [1, 2]. Офф-лейбл ламотриджин применяется в психиатрии для лечения синдрома деперсонализации-дереализации [3, 4], шизоаффективного расстройства [5], пограничного расстройства личности [6], длительного расстройства восприятия, вызванного галлюциногенами [7], резистентного обсессивно-компульсивного расстройства [8] и ряда других состояний [1, 9]; в неврологии — для лечения периферической невропатии, невралгии тройничного нерва, кластерных головных болей, мигрени, нейропатической боли [10–12]. Благоприятный профиль переносимости и относительно малое количество нежелательных эффектов этого препарата по сравнению с другими антиконвульсантами, нормотимиками и психотропными препаратами других классов (отсутствие влияния на вес, когнитивные функции, седации), влияние его на кортикальную нейропластичность и другие патогенетические процессы открывают большие перспективы для дальнейших исследований и расширения показаний для применения этого препарата [13, 14].

В 2016 г. в высокорейтинговом журнале *Lancet Psychiatry* была опубликована статья, авторы которой в результате двойного слепого рандомизированного исследования применения ламотриджина при биполярной депрессии пришли к выводу, что «фолиевая кислота, по-видимому, сводит на нет эффект ламотриджина» [15].

В многочисленных публикациях отмечено, что противосеизмические препараты (ПЭП) влияют на метаболизм фолатов [16]. Однако число исследований о связи именно ламотриджина с метаболизмом фолатов крайне ограничено [17]. Имеются указания на то, что изначально этот препарат разрабатывался как антагонист фолатов, но этот эффект оказался слабым [18]. В исследовании на животных было показано, что у потомства крыс, получавших ламотриджин в дозах, эквивалентных таковым у людей, наблюдалась пониженная концентрация фолатов [19]. Большинство экспериментальных и клинических исследований о взаимодействии с фолатами посвящено вальпроатам и фенитоину либо оценке ПЭП в целом, применявшихся в реальной клинической практике в комбинации (2 и более ПЭП) [16]. При этом существуют вполне убедительные данные о том, что фолаты могут снижать эффект отдельных ПЭП, а именно фенитоина [20–22]. Аналогичных исследований о других ПЭП не опубликовано, поэтому в некоторых рекомендациях данные, полученные для фенитоина, экстраполируются на другие ПЭП (https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1129-0,1430-0&professional=1).

Тем не менее при применении большинства ПЭП широко рекомендуется дополнительное назначение фолатов, а именно фолиевой кислоты. Особенно это касается вальпроатов, которые и при эпилепсии,

и при биполярном расстройстве иногда назначают в комбинации с ламотриджином. В исследованиях показано, что применение фолиевой кислоты совместно с вальпроатами и другими антиконвульсантами способствует снижению их тератогенного эффекта [23]. Кроме того, фолаты можно применять для аугментации эффекта антидепрессантов при биполярной депрессии и в качестве биодобавки при целом ряде других психических расстройств [24].

Фолиевая кислота входит в состав большинства комплексных поливитаминов, а также добавляется в витаминные премиксы, используемые для обогащения пищевых продуктов в целом ряде стран [25]. Таким образом, большая доля пациентов, принимающих ламотриджин, может подвергнуться случайному или намеренному одновременному приему фолиевой кислоты и снижению эффекта препарата, если результаты и выводы Geddes et al. [15] верны.

В *Lancet Psychiatry* в 2016 году был опубликован ответ (комментарий) на статью Geddes et al. [17]. По мнению авторов ответной публикации, применение фолатов при аффективных расстройствах является важной стратегией дополнения лечения. Кроме того, фолаты снижают риск потенциального тератогенного эффекта ламотриджина, поэтому они предупреждают врачебное сообщество от отказа от фолатов на фоне приема ламотриджина, считая, что это может привести к серьезным последствиям в области общественного здоровья. Согласно Mischoulon et al. (2016), гипотетически с ламотриджином может взаимодействовать только фолиевая кислота, которая метаболизируется с ним общим ферментом — дигидрофолатредуктазой [17]. При этом другие формы фолатов, а именно L-метилфолат и фолиниевая кислота, не метаболизируются дигидрофолатредуктазой, поэтому могут не взаимодействовать с ламотриджином. В заключение Mischoulon et al. (2016) говорят о необходимости новых исследований по этой теме [17], в последующем об этой необходимости заявляют другие авторы [26], однако новых исследований на эту тему в поисковых базах данных PubMed, Cochrane, Киберленинка и Google-Scholar к настоящему времени не обнаружено (по данным на май 2025 г.).

В 2017 г. был проведен повторный анализ данных исследования Geddes et al. (2016). [15, 27] и были получены сведения о том, что фолиевая кислота не влияла на сывороточную концентрацию ламотриджина у участников исследования [27]. Таким образом, авторы заключили, что взаимодействие «фолиевая кислота — ламотриджин» не является фармакокинетическим. Кроме того, авторы показали отсутствие корреляции между сывороточной концентрацией ламотриджина и клиническим улучшением у пациентов. Они подтвердили, что фолиевая кислота действительно снижает эффект ламотриджина, особенно у носителей определенного генотипа фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT), участвующего в метаболизме моноаминов. Однако анализ был осуществлен в подгруппах с малым количеством участников. Авторы предположили, что эффект взаимодействия связан с влиянием фолатов на утилизацию гомоцистеина и, как следствие, снижение синтеза

восстановленного глутатиона, что требует дальнейшего изучения.

Исследование Geddes et al. (2016) было относительно малочисленным (всего 46 пациентов начали получать комбинацию ламотриджина с фолиевой кислотой и только 39 из них были включены в анализ по прошествии 12 недель) [15]. Гипотеза Tunbridge et al. (2017) о влиянии фолиевой кислоты на метаболизм гомоцистеина, основанная на данных генетического анализа малого числа участников [27], не согласуется с гипотезой Mischoulon et al. (2016) о том, что ламотриджин взаимодействует с фолиевой кислотой в результате метаболизма общим ферментом дигидрофолатредуктазой. Если верна первая гипотеза, то любые фолаты (в том числе метилфолат) должны снижать эффект ламотриджина, поскольку все они участвуют в метаболизме гомоцистеина. Если верна вторая гипотеза, то метилфолат, который не взаимодействует с дигидрофолатредуктазой, не будет снижать эффект ламотриджина. Наконец, нельзя исключить тот факт, что обе гипотезы верны, тогда фолиевая кислота сильнее, чем другие фолаты, может снижать эффект ламотриджина, но и другие фолаты (в том числе метилфолат) будут влиять на эффект этого препарата.

Необходимость дальнейшего изучения механизмов взаимодействия ламотриджина с фолатами обусловлена также тем, что Geddes et al. (2016) [15] в своем исследовании продемонстрировали «обнуление» эффекта ламотриджина при лечении только биполярной депрессии. Другие состояния (в частности, эпилепсия) с этой точки зрения не изучались.

Особенно актуальной эта тема является в отношении ведения беременности на фоне приема ламотриджина. Несмотря на то что препарат относится к группе наименьшего риска осложнений со стороны плода по сравнению с другими антиконвульсантами [28, 29], подавляющее большинство экспертов сходятся во мнении, что в периоде подготовки к беременности и во время беременности требуется назначение фолиевой кислоты для снижения риска врожденных пороков [28, 30], хотя до сих пор нет единого мнения о режиме дозирования фолиевой кислоты на фоне приема ламотриджина во время беременности [30]. Более того, имеются данные о том, что эффективность ламотриджина при беременности снижается, поскольку его концентрация в плазме при беременности снижается [31]. Авторы последнего систематического обзора на эту тему рекомендуют проводить оценку содержания ламотриджина в плазме при беременности для поддержания терапевтической концентрации и сообщают о необходимости дальнейших исследований для разработки соответствующих протоколов [32].

Таким образом, исследований, посвященных теме взаимодействия разных форм фолатов и ламотриджина, в доступной литературе (по данным на май 2025 года) не обнаружено, до сих пор не проведено ни одного исследования по оценке взаимодействия метилфолата с ламотриджином. В официальной инструкции к ламотриджину отсутствуют сведения о возможном неблагоприятном взаимодействии с фолиевой кислотой. Ниже представлены два кли-

нических случая, демонстрирующие возможность дестабилизации психического состояния пациента с биполярным расстройством при присоединении к ламотриджину фолиевой кислоты.

Описание клинических случаев

Клинический случай № 1

Пациентка О., 26 лет, репетитор (преподает дистанционно). Первичное обращение в сентябре 2023 г. На приеме в медицинском центре мать пациентки, пациентка приехать не смогла, так как 2 года не выходит из дома из-за страха, опасается повторения «приступов паники» (со слов пациентки), сопровождающихся деперсонализационно-дереализационной симптоматикой. Общается по видеосвязи, охотно идет на контакт.

Жалуется на приступы выраженной тревоги, страха при попытке выйти из дома («жутко», «страшно», «не могу понять, что происходит»). Сообщает о перепадах настроения «как по щелчку» — «переключается», повышается раздражительность, «все плохо, невыносимо», при этом чувствует «внутреннее бешенство», «злость». Перед засыпанием вечером отмечает «неспокойное возбужденное состояние», «взбудораженность». Ночной сон «неустойчивый», периодически трудности с засыпанием, ночные пробуждения, сон поверхностный. Помогает родителям с домашними делами, занимается дистанционной работой (репетиторство).

При осмотре многословна, эмоционально выразительна, периодически при рассказе о своем состоянии на глазах слезы, активно ищет помощи. Мышление последовательное, несколько ускоренное. Мимика и жестикуляция оживленные, голос модулированный, речь с небольшим напором. Психотической симптоматики (галлюцинаторной, бредовой, кататонической) не выявлено. На вопросы, не опасается ли, что ей кто-то пытается навредить, влиять специфическим образом, следит, отвечает отрицательно. При расспросе отмечает, что периодически отмечаются периоды, когда «загораюсь», появляется вдохновение.

Анамнез. Мать заботливая, эмпатичная, тревожится из-за состояния дочери, внимательна к любым изменениям в состоянии ее здоровья. Отец спокойный, уравновешенный. Среди близких родственников суицидов, зависимостей от психоактивных веществ, психических расстройств (обращений к психиатрам) не отмечалось. Росла единственным ребенком в семье, в условиях гиперопеки. Развивалась в соответствии с возрастом. С детства была чувствительной к любому стрессу, нагрузке, настроению и самочувствию было неустойчивым, периодически были жалобы на утомляемость, нарушения сна, головокружения.

С 15 лет обращалась к неврологам, выставляли диагноз вегетососудистой дистонии, назначали нотропы, витамины. К психиатру впервые обратилась в 2019 г. с жалобами на повышенную тревожность, «приступы паники» (первый приступ возник в магазине в окружении большого количества людей,

сопровождался страхом смерти, утраты сознания, криками о помощи, вызывали скорую медицинскую помощь). Назначали эсциталопрам 10 мг/сут, алимемазин 10 мг/сут, пропранолол 10 мг/сут, тревога усиливалась («снижалась только тогда, когда обедалась алимемазином»). В 2020 г. принимала эсциталопрам 5 мг/сут, этифоксин 50 мг/сут, метопролол (суточную дозу не помнит), алимемазин эпизодически 5–10 мг; в 2021 г. — флуоксетин 20 мг/сут, этифоксин 50 мг/сут, метопролол, алимемазин эпизодически; затем был назначен сертралин 100 мг/сут. На фоне вышеперечисленных схем лечения эффекта не отмечалось, тревога нарастала, усиливалась раздражительность, появилась «внутренняя агрессия». С осени 2021 г. перестала выходить из дома, лечение прекратила, так как «не помогает», «становится даже хуже».

Летом 2023 г. был прилив сил, энергии, мотивации, чувствовала себя бодрой, отмечалась повышенная активность (самостоятельно в одиночку сделала дома ремонт), спала примерно по 5 часов и чувствовала себя отдохнувшей, отмечала повышенное настроение, наличие «вдохновения», много общалась с друзьями по телефону, утомляла родителей повышенной говорливостью. Состояние длилось около двух недель, при этом выходить из дома по-прежнему не могла из-за выраженного усиления тревоги при попытке покинуть квартиру.

После первичной консультации выставлен *предварительный диагноз: паническое расстройство с агорафобией, циклотимия*. В соответствии с рекомендациями начала принимать ламотриджин, сначала 25 мг/сут, дозу увеличивала в 2 раза с шагом 1 раз в 2 недели до достижения 200 мг/сут, одновременно принимала габапентин 1200 мг/сут.

Через 2 месяца во время дистанционного осмотра сообщает, что на фоне приема 200 мг ламотриджина и 1200 мг габапентина начала «немного» выходить из дома — до соседних домов, но не далее. При этом сообщает, что в последние 3 недели ничего не радует, снижены интересы и удовольствие, появилась апатия, настроение «скачет»: отмечаются периоды подавленного настроения «с небольшими просветами». Отмечает, что стала набирать вес («заедаю» тревогу), «очень нервная», тревога сохраняется. Учитывая наличие в прошлом указаний на гипоманиакальный эпизод (летом 2023 года: состояние в течение двух недель с повышенным настроением, повышенной активностью, сниженной потребностью во сне, повышенной общительностью), а также наличие в течение последних трех недель жалоб на подавленность, апатию, снижение интересов и удовольствия, повышение аппетита (симптомы были представлены ежедневно большую часть времени и определялись пациенткой как не характерные для нее проявления), диагноз уточнен: *биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод депрессии легкой степени тяжести, паническое расстройство с агорафобией*. Галлюцинаторно-бредовой, кататонической симптоматики, черепно-мозговых травм, нарушений развития, эпилептиформных пароксизмов, зависимостей и злоупотребления психоактивными веществами у пациентки выявлено не было. С учетом того что в этот период пациентка уже

принимала ламотриджин (стабилизатор настроения с антидепрессивной активностью), было принято решение добавить второй препарат с наличием показаний «депрессивный эпизод при биполярном расстройстве» и низким риском набора веса: к текущей схеме лечения добавлен луразидон 80 мг вечером вместе с приемом пищи не менее 350 ккал. Через 4 месяца на дистанционной консультации отмечает, что настроение стало «просто ровное, ни весело, ни грустно», что вызывает дискомфорт («эмоции сгладились»), начала выходить из дома в ближайшие магазины, при этом сохраняются вегетативные признаки тревоги (учащается сердцебиение), страх, что «станет плохо и никто не поможет». Появилось желание вернуться к вождению автомобиля, чтобы выезжать в Нижний Новгород, погулять, пообщаться с друзьями (живет в районном центре). Однако опасается покидать дом надолго, пользоваться транспортом. Похудела на 10 кг. Отмечает периодическую дневную сонливость. С учетом того что рекомендованный режим дозирования луразидона составляет от 20 до 160 мг, текущее состояние пациентки (эмоциональная «сглаженность») было расценено как проявление избыточной блокады дофаминовых рецепторов из-за относительно высокой дозы препарата, доза луразидона снижена до 40 мг/сут, остальные препараты продолжила принимать в тех же дозах. По рекомендации врача стала читать литературу и использовать цифровые приложения для самопомощи при паническом расстройстве, начала курс психотерапии (когнитивно-поведенческой). Через 4 месяца на очном приеме отмечает, что состояние стабилизировалось, настроение хорошее, ровное, без агрессии, «взбудораженности», ночной сон около 8 часов, без пробуждений, стала выходить из дома на большие расстояния, пользоваться транспортом, ездить в областной центр, общается с друзьями очно. Работает с психологом (когнитивно-поведенческая терапия). После консультации продолжила прием ламотриджина (200 мг/сут), луразидона (40 мг/сут), габапентин начала постепенно снижать — на 300 мг/сут каждую неделю до полной отмены.

После полной отмены габапентина состояние оставалось стабильным в течение 3,5–4 мес. В начале января 2025 г. обратилась дистанционно в связи с резким ухудшением состояния, сообщила, что возобновилась повышенная тревожность, вернулся страх выходить из дома (перестала выходить), снизилось настроение, ухудшилась память (субъективно). Со слов пациентки, психотравмирующих ситуаций и других внешних триггеров не отмечалось, назначенную терапию принимала, режим питания и физической активности не меняла, алкоголь и другие психоактивные вещества не употребляла. При расспросе выяснилось, что в течение месяца до этого принимала поливитаминный препарат, в состав которого входит фолиевая кислота в дозе 400 мкг. Рекомендовано заменить препарат на аналогичный комплекс, содержащий вместо фолиевой кислоты метилфолат (содержит метилфолат 400 мкг, цианокобаламин, пиридоксин, витамин С и железа бисглицинат).

В течение недели после замены витаминного препарата почувствовала некоторое улучшение

самочувствия, начала выходить из дома («до магазина»), в феврале 2025 г., спустя 3 недели после замены фолиевой кислоты метилфолатом, сохранились остаточные проявления агорафобии (тревога нарастает при перемещении на большие расстояния от дома), фон настроения стал ближе к ровному с субдепрессивным оттенком, жалоб на когнитивные нарушения не предъявляла. В марте-апреле 2025 года состояние полностью стабилизировалось, вернулась к прежнему образу жизни: общается с друзьями очно, проблем с выходом из дома и перемещением в транспорте не испытывает, фон настроения ровный, ночной сон достаточный (в среднем около 8 часов), работает, жалоб не предъявляет.

Клинический случай № 2

Пациентка С., 30 лет, лингвист, преподает английский язык в частной школе. Первичное обращение в мае 2018 г., на прием пришла самостоятельно.

Жалобы на перепады настроения и активности: временами «все плохо, ни сил, ни энергии, подавленность», после чего «постепенно выплываю в нормальное настроение». Это сменяется эпизодами в 1–2 дня — «чувство, как будто крепко напилась, предложила другому не близко знакомому человеку встречаться, вела себя неадекватно, много говорила, меня было сложно перебить». Сообщает о повышенной тревожности («ощущение неопределенной угрозы, штиль перед бурей»), периодических опасениях, что забыла закрыть дверь, что не выдернула шнур для зарядки телефона из розетки. В последние две недели отмечает «тоскливо-раздражительный» фон настроения. Жалуется на трудности с концентрацией, проблемы с памятью, «такого давно не было, чтобы четко мыслить», бывает просто «пусто в голове». Испытывает трудности с засыпанием, сон прерывистый, с пробуждениями, есть кошмарные сновидения. В последние 2 месяца появилось ощущение, что реальность не настоящая, что на самом деле не все так хорошо, как кажется. Настроение резко меняется в ответ на критику, любое резкое слово со стороны подруги сопровождается страхом быть «брошенной».

При осмотре много и быстро говорит, с напором, громко. Периодически смеется, рассказывая о прошлых эпизодах «подъема» настроения, когда «чудила». Мимика и жестикуляция оживленные. На голове «дреды» ярко-синего цвета. Мышление ускоренное, последовательное, целенаправленное, при рассказе о себе пользуется записями, показывает «дневники настроения». Дистанцию с врачом держит. Критика к состоянию присутствует, ищет помощи. Лишний вес (при росте 165 см вес 80 кг).

Анамнез. Воспитывалась матерью-одиночкой (со слов пациентки, холодная, критикующая, в дошкольном возрасте пациентка практически не помнит ее в своей жизни, всегда была занята на работе или домашними делами), отца не знает. Среди близких родственников суицидов, зависимостей от психоактивных веществ, психических расстройств (обращений к психиатрам) не припоминает. Училась хорошо. В школе был буллинг (из-за полноты). Всегда испытывала влечение к своему полу. С мужчинами

отношений не было, с девушками отношения были неустойчивыми, интенсивными, сопровождались конфликтами с чувством покинутости и «пустоты». Отмечает наличие импульсивности и неспособности планировать.

В течение последних двух лет занималась с психотерапевтом-психоаналитиком (продолжает до сих пор), отмечает привязанность и «зависимость» от психотерапевта (бурно реагирует, когда терапевт не отвечает на сообщения, уходит в отпуск — появляются подавленное настроение, гнев, обида, пустота, ощущение «брошенности»).

Вспоминает, что весной 2016 г. «ходила примерно месяц в эйфории», что не было спровоцировано внешними ситуациями, приемом психоактивных веществ или медицинским состоянием. В этот период избыточно много общалась с друзьями, много говорила, была суетливой, из-за чего ссорилась с коллегами, мало спала (меньше 5 часов) и чувствовала себя необычно бодрой и активной, тратила много денег (брала кредиты, которые потом с трудом возвращала). Состояние отмечалось практически каждый день большую часть времени дня.

В этот период отмечался как минимум один эпизод нарушения дистанции с учениками в школе, что привело к дисциплинарным взысканиям (выговор и угроза увольнения). Сообщает, что отмечались и другие, менее заметные периоды подъемов настроения, как правило, в эти периоды появляются новые увлечения, например, изучение французского языка. Галлюцинаторно-бредовой и кататонической симптоматики ретроспективно выявлено не было. Также были отчетливые периоды, когда много спала, были приступы неконтролируемого переедания, длительные периоды «настроения по низам».

После первичной консультации, учитывая наличие указаний на перенесенный в прошлом как минимум один маниакальный эпизод (состояние эйфории на протяжении двух месяцев, не спровоцированное внешними ситуациями, приемом психоактивных веществ, медицинским состоянием, в течение которого большую часть времени практически каждый день отмечались повышенное настроение, избыточная, не характерная для пациентки активность, повышенная говорливость, избыточные траты, нарушения дистанции с окружающими), а также наличие в текущем психическом статусе не менее трех симптомов маниакального эпизода (речевой напор, экстравагантный внешний вид, ускоренное мышление, сообщения о необдуманных поступках в течение последних двух месяцев) и не менее трех симптомов депрессивного эпизода (жалобы на когнитивные нарушения, нарушения сна, тоскливо-раздражительный фон настроения в течение двух недель) выставлен *предварительный диагноз: биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод смешанного характера, эмоционально-неустойчивое расстройство личности (пограничный тип)*. На наличие эмоционально-неустойчивого расстройства личности указывали такие критерии, как заметная дисгармония в межличностных отношениях, возникшая в подростковом возрасте (отсутствие отношений с противоположным полом, неустойчивые отношения с окружающими,

в том числе с подругами и психотерапевтом), наличие дистресса по этому поводу, хронический и всеобъемлющий характер нарушений, импульсивность, неспособность планировать, резкие перепады настроения в течение суток в ответ на триггеры в отношениях, чувство пустоты и покинутости при отсутствии внимания и поддержки со стороны партнера в отношениях, а также эпизоды дереализации.

После этого наблюдалась амбулаторно, в течение пяти лет принимала антипсихотики 2–3 поколения (карипразин, арипипразол, оланзапин, рисперидон, лurasидон), стабилизаторы настроения (ламотриджин, вальпроевая кислота, лития карбонат) — препараты подбирали в зависимости от преобладающего фона настроения с учетом индивидуальной переносимости и наблюдаемого эффекта. Удавалось добиться периодов ремиссии на несколько месяцев (от 2 до 12), после чего развивалась новая фаза. Осенью 2023 г. с учетом преобладания в смешанных фаз в периоде наблюдения с 2018 г. была подобрана терапия: зипразидон 60 мг/сут, ламотриджин 200 мг/сут, лития карбонат 300 мг/сут, на которой в течение года отмечалось состояние медикаментозной ремиссии. Параллельно получала психотерапию (психоаналитическую, категорически отказывалась от диалектической поведенческой терапии, поскольку не хотела менять психотерапевта).

Подобранную осенью 2023 года терапию, со слов пациентки, тщательно соблюдала в течение 2024 года, образ жизни, физической активности, питания не меняла, других лекарственных назначений не получала (в том числе соматотропных), психоактивных веществ не употребляла. В сентябре 2024 г. начала принимать комплексные поливитамины, в состав которых входит фолиевая кислота в дозе 1000 мкг/сут. На этом фоне снизилось настроение, ухудшилась концентрация, появилась апатия, повышенная сонливость.

На очередном приеме (октябрь 2024) оценка по шкале депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D) — 26 баллов (легкая депрессия). Было рекомендовано заменить комплексные поливитамины метилфолатом в дозе 200 мкг/сут. В течение недели пациентка отметила повышение активности, мотивации, улучшение концентрации, появились элементы гипомании (много говорила, шутила, совершала импульсивные покупки). Рекомендовано увеличить дозу лития карбоната до 600 мг/сут. На этом фоне состояние стабилизировалось, через 6 недель на приеме спокойна, уравновешена, жалоб нет («испытываю состояние дзен — жесткая стабильность»). Отмечает, что импульсивности нет, взвешенно принимает решения, снизила расходы, чтобы закрыть кредит, нашла новых студентов (работает репетитором английского языка), сон 8–9 часов, в свободное время учится играть на гитаре. При осмотре в феврале 2025 состояние без отрицательной динамики, схема лечения без изменений (зипразидон 60 мг/сут, ламотриджин 200 мг/сут, лития карбонат 600 мг/сут, метилфолат 200 мкг/сут).

Обсуждение

Представленные клинические случаи демонстрируют дестабилизацию психического состояния после присоединения к текущей схеме лечения фолиевой кислоты (поливитаминного препарата, содержащего фолиевую кислоту) у пациенток с биполярным расстройством, у которых ранее было достигнуто и в течение нескольких месяцев продолжалось состояние ремиссии. Обе пациентки получали ламотриджин в дозе 200 мг/сут. Психотравмирующих ситуаций, смены схемы терапии, изменений физической активности, характера питания, соматических заболеваний, употребления психоактивных веществ в период дестабилизации состояния не отмечалось. У обеих пациенток ранее не отмечалось сезонных аффективных колебаний. В обоих случаях нельзя исключить влияние других компонентов поливитаминных комплексов, которые пациентки начали принимать незадолго до изменения психического состояния. Однако в доступной литературе не обнаружено указаний на возможность взаимодействия других витаминов с ламотриджином, кроме фолиевой кислоты. Опубликованные Geddes et al. (2016) [15] данные свидетельствуют о нежелательном взаимодействии именно фолиевой кислоты с ламотриджином, что и наблюдалось в обоих клинических случаях. При этом замена фолиевой кислоты метилфолатом приводила к улучшению психического состояния. Это позволяет предполагать, что гипотеза Mischoulon et al. (2016) [17] об отсутствии взаимодействия других форм фолатов (не фолиевой кислоты) с ламотриджином верна. Применение метилфолата при депрессии, в том числе биполярной, может оказывать дополнительный стабилизирующий эффект и рассматривается в настоящее время как один из доказанных эффективных способов augmentation фармакотерапии [33, 34].

Ограничения

Несмотря на связь начала приема фолиевой кислоты с дестабилизацией психического состояния по времени, в обоих случаях нельзя исключить влияние других компонентов поливитаминных комплексов. Кроме того, в первом клиническом случае ухудшение состояния пациентки произошло спустя 14–16 недель после полной отмены габапентина, что не исключает возникновения рецидива по этой причине.

Заключение

Имеющиеся литературные данные и представленные клинические случаи свидетельствуют об актуальности дальнейшего изучения взаимодействия ламотриджина с разными формами фолатов для оптимизации применения этого препарата при биполярной депрессии и других психических и неврологических расстройствах.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Петрова Н.Н. Диагностика и терапия биполярного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2024. – № 2. – С. 41–51. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.005>
- Быков Ю.В., Беккер Р.А. Ламотриджин в качестве корректора ряда поведенческих нарушений при различных психических патологиях // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 39–51.
- Medford N., Sierra M., Baker D., David A.S. Understanding and treating depersonalisation disorder // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2005. – Vol. 11 (2). – Pp. 92–100. – <https://doi.org/10.1192/apt.11.2.92>
- Sierra M., Baker D., Medford N. et al. Lamotrigine as an add-on treatment for depersonalization disorder: a retrospective study of 32 cases // *Clinical Neuropharmacology*. – 2006. – Vol. 29 (5). – Pp. 253–258. – <https://doi.org/10.1097/O1.WNF.0000228368.17970.DA>
- Erfurth A., Walden J., Grunze H. Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder // *Neuropsychobiology*. – 1998. – Vol. 38 (3). – Pp. 204–205. – <https://doi.org/10.1159/000026540>
- Lieb K., Völm B., Rücker G. et al. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials // *The British Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 196 (1). – Pp. 4–12. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.062984>
- Hermle L., Simon M., Ruchow M., Geppert M. Hallucinogen-persisting perception disorder // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 2 (5). – Pp. 199–205. – <https://doi.org/10.1177/2045125312451270>
- Hussain A., Dar M.A., Wani R.A. et al. Role of lamotrigine augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a retrospective case review from South Asia // *Indian Journal of Psychological Medicine*. – 2015. – Vol. 37 (2). – Pp. 154–158. – <https://doi.org/10.4103/0253-7176.155613>
- Naguy A., Al-Enezi N. Lamotrigine uses in psychiatric practice // *American Journal of Therapeutics*. – 2019. – Vol. 26 (1). – Pp. e96–e102. – <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000535>
- Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain // *Current Pain and Headache Reports*. – 2004. – Vol. 8. – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1007/s11916-004-0054-4>
- Jensen T.S. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence // *European Journal of Pain*. – 2002. – Vol. 6. – Pp. 61–68. – <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0324>
- Pappagallo M. Newer antiepileptic drugs: Possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine // *Clinical Therapeutics*. – 2003. – Vol. 25 (10). – Pp. 2506–2538. – [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80314-4](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80314-4)
- Delvendahl I. et al. Effects of lamotrigine on human motor cortex plasticity // *Clinical Neurophysiology*. – 2013. – Vol. 124 (1). – Pp. 148–153. – <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.05.011>
- Eren I., Nazıroğlu M., Demirdaş A. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain // *Neurochemical Research*. – 2007. – Vol. 32. – Pp. 1188–1195. – <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9289-x>
- Geddes J.R. et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): A 2x2 factorial randomised trial // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (1). – Pp. 31–39. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00450-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00450-2)
- Huang H.L. et al. Effects of antiepileptic drugs on the serum folate and vitamin B12 in various epileptic patients // *Biomedical Reports*. – 2016. – Vol. 32 (4). – Pp. 413–416. – <https://doi.org/10.3892/br.2016.737>
- Mischoulon D. et al. Does folic acid interfere with lamotrigine? // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (8). – Pp. 704–705. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30167-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30167-5)
- Абаимов Д.А. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг ламотриджина: разработка фармакокинетических подходов с целью индивидуализации противосудорожной фармакотерапии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 44–48.
- Дмитренко Д.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма антиэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Т. S1. – С. 31–38.
- Steinweg D.L., Bentley M.L. Seizures following reduction in phenytoin level after orally administered folic acid // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64 (11). – Art. 1982. – <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163997.67472.C5>
- Seligmann H. et al. Phenytoin-folic acid interaction: A lesson to be learned // *Clinical Neuropharmacology*. – 1999. – Vol. 22 (5). – Pp. 268–272.
- Berg M.J. et al. Phenytoin pharmacokinetics: Before and after folic acid administration // *Epilepsia*. – 1992. – Vol. 33 (4). – Pp. 712–720. – <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02352.x>
- Umur A.S. et al. Simultaneous folate intake may prevent adverse effect of valproic acid on neurotating nervous system // *Child's Nervous System*. – 2012. – Vol. 28. – Pp. 729–737. – <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1673-9>
- Lam N.S.K. et al. The potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: A systematic review // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 146. – Art. 112541. – <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112541>
- Crider K.S., Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions // *Nutrients*. – 2011. – Vol. 3 (3). – Pp. 370–384. – <https://doi.org/10.3390/nu3030370>
- Petrova N.N. Diagnostika i terapija bipolarnogog rasstrojstva // *Sovremennaa Terapija Psihicheskikh Rasstrojstv*. – 2024. – № 2. – S. 41–51. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.005>
- Bykov Ju.V., Bekker R.A. Lamotridzhin v kachestve korrektera rjada povedencheskikh narushenij pri razlichnykh psihicheskikh patologijah // *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. – 2019. – T. 21, № 3. – S. 39–51.
- Medford N., Sierra M., Baker D., David A.S. Understanding and treating depersonalisation disorder // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2005. – Vol. 11 (2). – Pp. 92–100. – <https://doi.org/10.1192/apt.11.2.92>
- Sierra M., Baker D., Medford N. et al. Lamotrigine as an add-on treatment for depersonalization disorder: a retrospective study of 32 cases // *Clinical Neuropharmacology*. – 2006. – Vol. 29 (5). – Pp. 253–258. – <https://doi.org/10.1097/O1.WNF.0000228368.17970.DA>
- Erfurth A., Walden J., Grunze H. Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder // *Neuropsychobiology*. – 1998. – Vol. 38 (3). – Pp. 204–205. – <https://doi.org/10.1159/000026540>
- Lieb K., Völm B., Rücker G. et al. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials // *The British Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 196 (1). – Pp. 4–12. – <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.062984>
- Hermle L., Simon M., Ruchow M., Geppert M. Hallucinogen-persisting perception disorder // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 2 (5). – Pp. 199–205. – <https://doi.org/10.1177/2045125312451270>
- Hussain A., Dar M.A., Wani R.A. et al. Role of lamotrigine augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a retrospective case review from South Asia // *Indian Journal of Psychological Medicine*. – 2015. – Vol. 37 (2). – Pp. 154–158. – <https://doi.org/10.4103/0253-7176.155613>
- Naguy A., Al-Enezi N. Lamotrigine uses in psychiatric practice // *American Journal of Therapeutics*. – 2019. – Vol. 26 (1). – Pp. e96–e102. – <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000535>
- Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain // *Current Pain and Headache Reports*. – 2004. – Vol. 8. – Pp. 212–216. – <https://doi.org/10.1007/s11916-004-0054-4>
- Jensen T.S. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence // *European Journal of Pain*. – 2002. – Vol. 6. – Pp. 61–68. – <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0324>
- Pappagallo M. Newer antiepileptic drugs: Possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine // *Clinical Therapeutics*. – 2003. – Vol. 25 (10). – Pp. 2506–2538. – [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80314-4](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80314-4)
- Delvendahl I. et al. Effects of lamotrigine on human motor cortex plasticity // *Clinical Neurophysiology*. – 2013. – Vol. 124 (1). – Pp. 148–153. – <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.05.011>
- Eren I., Nazıroğlu M., Demirdaş A. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain // *Neurochemical Research*. – 2007. – Vol. 32. – Pp. 1188–1195. – <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9289-x>
- Geddes J.R. et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): A 2x2 factorial randomised trial // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (1). – Pp. 31–39. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00450-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00450-2)
- Huang H.L. et al. Effects of antiepileptic drugs on the serum folate and vitamin B12 in various epileptic patients // *Biomedical Reports*. – 2016. – Vol. 32 (4). – Pp. 413–416. – <https://doi.org/10.3892/br.2016.737>
- Mischoulon D. et al. Does folic acid interfere with lamotrigine? // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (8). – Pp. 704–705. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30167-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30167-5)
- Abaimov D.A. i dr. Terapevticheskij lekarstvennyj monitoring lamotridzhina: razrabotka farmakokineticheskikh podhodov s cel'ju individualizacii protivosudorozhnoj farmakoterapii // *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. – 2013. – T. 5, № 4. – S. 44–48.
- Dmitrenko D.V. Profilaktika vrozhennyh porokov razvitiya u ploda s uchetom farmakogeneticheskikh osobennostej metabolizma antiepilepticheskikh preparatov i nasledstvennyh narushenij folatnogo cikla // *Nevrologija, nejpopsihiatrija, psihosomatika*. – 2014. – T. S1. – S. 31–38.
- Steinweg D.L., Bentley M.L. Seizures following reduction in phenytoin level after orally administered folic acid // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64 (11). – Art. 1982. – <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163997.67472.C5>
- Seligmann H. et al. Phenytoin-folic acid interaction: A lesson to be learned // *Clinical Neuropharmacology*. – 1999. – Vol. 22 (5). – Pp. 268–272.
- Berg M.J. et al. Phenytoin pharmacokinetics: Before and after folic acid administration // *Epilepsia*. – 1992. – Vol. 33 (4). – Pp. 712–720. – <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02352.x>
- Umur A.S. et al. Simultaneous folate intake may prevent adverse effect of valproic acid on neurotating nervous system // *Child's Nervous System*. – 2012. – Vol. 28. – Pp. 729–737. – <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1673-9>
- Lam N.S.K. et al. The potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: A systematic review // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 146. – Art. 112541. – <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112541>
- Crider K.S., Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions // *Nutrients*. – 2011. – Vol. 3 (3). – Pp. 370–384. – <https://doi.org/10.3390/nu3030370>

26. Besag, F.M.C. et al. Efficacy and safety of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder across the lifespan: A systematic review // Therapeutic Advances in Psychopharmacology. – 2021. – Vol. 11. – Art. 20451253211045870. – <https://doi.org/10.1177/20451253211045870>
27. Tunbridge E.M. et al. Biochemical and genetic predictors and correlates of response to lamotrigine and folic acid in bipolar depression: analysis of the CEQUEL clinical trial // Bipolar Disorders. – 2017. – Vol. 19 (6). – Pp. 477–486. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12531>
28. Ушкалова А.В., Ушкалова Е.А., Шифман Е.М., Мосолов С.Н. Фармакотерапия психических расстройств при беременности // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 913–982.
29. Nucera B. et al. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: A practical guide // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2022. – Vol. 15. – Art. 17562864221101687. – <https://doi.org/10.1177/17562864221101687>
30. Harden C.L. et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50 (5). – Pp. 1247–1255. – <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02130.x>
31. Müffelmann B. et al. Frauen mit Epilepsie: Wie erfolgt die Beratung bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft? – Eine Fallserie aus einer spezialisierten Epilepsieambulanz [Women with epilepsy before and during pregnancy: a case series of outpatient counseling in a tertiary epilepsy center] // Der Nervenarzt. – 2022. – Vol. 93 (6). – Pp. 566–574. – <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01198-7>
32. Goo Y. et al. Dose monitoring of lamotrigine monotherapy in pregnancy: Are pregnant women with epilepsy currently optimally managed? A systematic review // Therapeutic Drug Monitoring. – 2024. – Vol. 46 (2). – Pp. 181–194. – <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001186>
33. Sarris J. et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce // The World Journal of Biological Psychiatry. – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 424–455. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>
34. Maruf A. et al. Systematic review and meta-analysis of L-Methylfolate augmentation in depressive disorders // Pharmacopsychiatry. – 2022. – Vol. 55 (03). – Pp. 139–147. – <https://doi.org/10.1055/a-1681-2047>
26. Besag, F.M.C. et al. Efficacy and safety of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder across the lifespan: A systematic review // Therapeutic Advances in Psychopharmacology. – 2021. – Vol. 11. – Art. 20451253211045870. – <https://doi.org/10.1177/20451253211045870>
27. Tunbridge E.M. et al. Biochemical and genetic predictors and correlates of response to lamotrigine and folic acid in bipolar depression: analysis of the CEQUEL clinical trial // Bipolar Disorders. – 2017. – Vol. 19 (6). – Pp. 477–486. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12531>
28. Ushkalova A.V., Ushkalova E.A., Shifman E.M., Mosolov S.N. Farmakoterapija psihicheskikh rasstrojstv pri beremennosti // Biologicheskie metody terapii psihicheskikh rasstrojstv (dokazatel'naja medicina – klinicheskoy praktike). – M.: Social'no-politicheskaja mysl', 2012. – S. 913–982.
29. Nucera B. et al. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: A practical guide // Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2022. – Vol. 15. – Art. 17562864221101687. – <https://doi.org/10.1177/17562864221101687>
30. Harden C.L. et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50 (5). – Pp. 1247–1255. – <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02130.x>
31. Müffelmann B. et al. Frauen mit Epilepsie: Wie erfolgt die Beratung bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft? – Eine Fallserie aus einer spezialisierten Epilepsieambulanz [Women with epilepsy before and during pregnancy: a case series of outpatient counseling in a tertiary epilepsy center] // Der Nervenarzt. – 2022. – Vol. 93 (6). – Pp. 566–574. – <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01198-7>
32. Goo Y. et al. Dose monitoring of lamotrigine monotherapy in pregnancy: Are pregnant women with epilepsy currently optimally managed? A systematic review // Therapeutic Drug Monitoring. – 2024. – Vol. 46 (2). – Pp. 181–194. – <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001186>
33. Sarris J. et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce // The World Journal of Biological Psychiatry. – 2022. – Vol. 23 (6). – Pp. 424–455. – <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>
34. Maruf A. et al. Systematic review and meta-analysis of L-Methylfolate augmentation in depressive disorders // Pharmacopsychiatry. – 2022. – Vol. 55 (03). – Pp. 139–147. – <https://doi.org/10.1055/a-1681-2047>

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»				
Ф.И.О.				
Место работы				
Специальность				
Почтовый адрес				
индекс		республика, край, область		
город		улица		
дом №		корп.	кв. №	
Адрес электронной почты				
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ №152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г. Дата _____ Подпись _____ Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ Нет				
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru				