

Создание и поддержание эффективной концентрации ионов лития в крови пациентов с помощью таблетированной формы препарата

Д. Г. Макаревич¹, О. А. Гребенчиков^{2,3}, М. Я. Ядгаров^{2*},
Л. Б. Берикашвили^{2,3}, К. К. Каданцева^{2,4}, В. В. Лихванцев^{2,5}

¹ Городская клиническая больница им. В. П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 109263, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4.

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

⁴ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

⁵ Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для цитирования: Д. Г. Макаревич, О. А. Гребенчиков, М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили, К. К. Каданцева, В. В. Лихванцев. Создание и поддержание эффективной концентрации ионов лития в крови пациентов с помощью таблетированной формы препарата. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (1): 27–33. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2307> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Михаил Яковлевич Ядгаров, mikhail.yadgarov@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение возможности достижения и поддержания эффективной концентрации ионов лития в крови пациентов в периоперационном периоде при выполнении каротидной эн-дартерэктомии (КЭАЭ) с помощью приема препарата, содержащего лития карбонат (Lithium carbonate).

Материалы и методы. Провели проспективное исследование, которое являлось подготовительным этапом мультицентрового РКИ «BINOS» (NCT05126238). Объем выборки составил 15 пациентов, которым выполняли плановую КЭАЭ. В рамках исследования пациенты получали *per os* препарат, содержащий лития карбонат, 900 мг в сутки в течение 4-х периоперационных суток: 2-е предоперационных суток, день операции и 1-е послеоперационные сутки. Концентрацию ионов лития в крови оценивали каждые 24 ч в течение 4-х сут с начала приема препарата.

Результаты. Выявили увеличение концентрации ионов лития в крови через 48 часов (0,68 ммоль/л [0,53–0,84], $p = 0,004$) и 72 ч (0,68 ммоль/л [0,62–0,90], $p < 0,001$), в сравнении с исходными значениями (0,14 ммоль/л [0,11–0,17]). В период между 48 и 72 часами от начала приема данного препарата у 100% пациентов плазматическая концентрация ионов лития находилась в терапевтическом диапазоне (0,4–1,2 ммоль/л).

Заключение. Прием препарата, содержащего лития карбонат — 900 мг/сутки *per os* в течение 2-х предоперационных дней обеспечил эффективную и безопасную концентрацию лития в крови у 100% пациентов, вошедших в исследование.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия; литий; фармакокинетика; схема приема препарата; концентрация лития в плазме крови

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Achieving and Maintaining Effective Plasma Concentration of Lithium After Oral Administration

Dmitry G. Makarevich¹, Oleg A. Grebenchikov^{2,3}, Mikhail Ya. Yadgarov^{2*},
Levan B. Berikashvili^{2,3}, Kristina K. Kadantseva^{2,4}, Valery V. Likhvantsev^{2,5}

¹ Demikhov City Clinical Hospital, Moscow City Health Department, 4 Shkulev Str., 109263 Moscow, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute 61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

⁴ A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Department of Health, 86 Enthusiasts Highway, 111123 Moscow, Russia

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study. To study the achievability and contingency to maintain an effective plasma lithium concentration in the perioperative period in patients undergoing carotid endarterectomy (CEAE) with oral intake of lithium carbonate pills.

Materials and methods. It was a prospective study, as a preparatory stage of the multicenter «BINOS» (NCT05126238) RCT. The sample included 15 patients undergoing elective CEAE. In the course of this study, patients were administered oral lithium carbonate, 900 mg per day during 4 perioperative days: two days before the procedure, in the day of surgery and in the 1st postoperative day. Plasma lithium concentration was monitored every 24 hours during all 4 days from the onset of treatment.

Results. Increased plasma lithium concentrations were found in blood samples taken at 48 hours (0.68 mmol/l [0.53–0.84], $P = 0.004$) and 72 hours (0.68 mmol/l [0.62–0.90], $P < 0.001$), as compared with the initial values (0.14 mmol/l [0.11–0.17]). While during the period between 48 and 72 hours from the onset of treatment the plasma lithium concentration remained in the therapeutic range (0.4–1.2 mmol/l) in 100% of patients.

Conclusion. Oral intake of lithium carbonate pills at a dose of 900 mg/day during 2 preoperative days provided an effective and safe plasma lithium concentration in 100% of patients enrolled in the study.

Keywords: *carotid endarterectomy; lithium; pharmacokinetics; drug administration regimen; plasma lithium concentration*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Ежегодно в мире регистрируется порядка 10,3 миллиона случаев инфаркта головного мозга (ИГМ), примерно 80% приходится на долю ишемического ИГМ [1, 2]. В РФ инфаркт головного мозга ежегодно фиксируется более чем у 450 000 человек, а 30-дневная летальность составляет более 25%. В последующие 12 мес. умирает примерно половина из оставшихся больных, что составляет более 200 000 человек [3]. Последствиям инсульта принадлежит первое место среди причин первичной инвалидности [4].

Едва ли не основной причиной всех ИГМ является атеросклероз с преимущественным поражением сонных артерий [2]. В этой связи каротидная эндартерэктомия рассматривается современными рекомендациями как основной метод профилактики и лечения ИГМ [5, 6]. Однако, несмотря на совершенные методы диагностики и техники выполнения хирургических вмешательств на каротидных артериях, ишемические инсульты головного мозга в периоперационном периоде все еще остаются значимой проблемой. Считается, что частота тяжелого ишемического инсульта после КЭАЭ составляет 2–2,5%, а частота развития МАССЕ (композитный исход: смерть + инфаркт миокарда + острое нарушение мозгового кровообращения) 5–7% [7, 8].

Еще одной серьезной проблемой послеоперационного периода являются когнитивные расстройства, которые могут протекать в форме послеоперационного делирия или послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [9, 10]. В некоторых случаях послеоперационный делирий является наиболее ранним, а иногда и единственным проявлением скрытого ИГМ [11]. Последствия послеоперационного делирия и ПОКД далеко не так безобидны, как казалось еще совсем недавно. Послеоперационный делирий ассоциирован с двукратным увеличением летальности и продленным пребыванием в ПИТ и стационаре [12], тогда как ПОКД приводит к необходимости длительной медицинской и социальной реабилитации [13].

Препараты солей лития более 50 лет применяются в психиатрии и до настоящего времени являются «золотым стандартом» в лечении маниакально-депрессивных психозов и биполярных расстройств [14–16]. Однако только недавно исследователи обратили внимание на снижение риска развития инсульта у пациентов с биполярными расстройствами, принимающих литий, в сравнении с пациентами, у которых для лечения применялись современные антидепрессанты, антипсихотики и антиконвульсанты [17]. Данное наблюдение было подтверждено результатами двух независимых РКИ, продемонстрировавшими более быстрое восстановление после ИГМ пациентов, получавших препараты лития в сравнении с плацебо [18, 19]. В обоих исследованиях целевой концентрацией ионов лития в крови считалась 0,4–0,8 ммоль/л [18, 19]. Тем не менее, в настоящее время не существует единого мнения о терапевтической концентрации препаратов лития в плазме крови. Так, в обзоре литературы, направленном на выявление терапевтической концентрации ионов лития, было сделано заключение о том, что наиболее приемлемым диапазоном является 0,4–1,2 ммоль/л [20]. В немецких рекомендациях терапевтический диапазон также составляет от 0,4 до 1,2 ммоль/л [21]. В то же время в канадских рекомендациях терапевтической концентрацией считается 0,8–1,2 ммоль/л, но при этом у пожилых пациентов нижняя граница данного диапазона снижается до 0,4 ммоль/л [22].

Более широкому использованию солей лития, особенно в анестезиологии (для профилактики ИГМ при КЭАЭ) и реаниматологии (для лечения ИГМ), мешает отсутствие растворимой формы препарата. Однако создание и поддержание эффективной концентрации солей лития в крови с использованием таблетированной формы препарата в острой ситуации хотя и представляется достаточно проблематичным, но не является невозможным, исходя из теоретических предположений. По крайней мере, такая возможность никем и никогда не исследовалась.

Цель исследования — изучение возможности достижения и поддержания эффективной концентрации ионов лития в крови пациентов в периоперационном периоде при выполнении КЭАЭ с помощью приема *per os* препарата, содержащего лития карбонат (Lithium carbonate).

Материал и методы

Данное исследование являлось подготовительным этапом мультицентрового РКИ «BINOS» (NCT05126238). Проведение исследования было одобрено ЛЭК ФНКИЦ РР (протокол № 3/21/6 от 27.06.2021 г.).

Критерия включения: возраст 18 и более лет, добровольное информированное согласие, положительное решение консилиума врачей о необходимости назначения препарата «Седалит», содержащего лития карбонат (Lithium carbonate).

Критериями исключения: известная аллергия на препараты лития, наличие нервно-мышечных заболеваний, включенных в МКБ-11, эпилепсии, лейкоза в анамнезе, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², фракция изгнания левого желудочка менее 30%, хроническая сердечная недостаточность 3–4 класса по NYHA, известная беременность на момент включения в исследование.

Первичной конечной точкой исследования являлась концентрация солей лития в крови пациентов в день операции и на следующие сутки после нее.

Последовательно, 15 пациентам, поступившим в стационар ГКБ № 68 для выполнения плановой КЭАЭ и удовлетворяющим критериям соответствия, предлагали принять участие в исследовании. Пациентам, подписавшим добровольное информированное согласие и получившим положительное решение консилиума врачей, выполняли первое взятие пробы крови, после которого назначали прием препарата «Седалит» по схеме 300 мг 3 раза в сут (суточная доза составляла 900 мг) за 2 дня до операции. Прием препарата продолжали в послеоперационном периоде сразу после разрешения приема твердой пищи в течение дня операции и 1-х послеоперационных сут.

Для исследования содержания ионов лития в крови, пробу крови в объеме 6,0 мл брали из вены локтевого сгиба утром, перед приемом очередной дозы препарата «Седалит». Каждую пробирку с кровью подвергали центрифугированию, по результатам которого из каждой пробы крови брали 2,0 мл плазмы для анализа концентрации ионов лития. В рамках исследования у каждого пациента забирали пробы крови в 5-ти временных точках: 1 — период между включением пациента в исследование и началом приема препарата «Седалит», 2 — 24 ч после начала приема препарата «Седалит», 3 — 48 ч после начала приема препарата «Седалит», 4 — 72 ч после начала приема препарата «Седалит», 5 — 96 ч после начала приема препарата «Седалит». Временная точка 1 отражала исходную концентрацию ионов лития в крови пациентов, в то время как остальные точки

отражали процесс накопления ионов лития в крови пациентов при приеме препарата «Седалит». Временная точка 3 отражала также концентрацию ионов лития в крови пациентов перед оперативным вмешательством.

Концентрацию лития в плазме крови определяли на анализаторе электролитов AVL 9180 Roche Diagnostics в Московском научно-исследовательском институте — филиале ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В рамках исследования анализ данных проводили по принципу «as treated». Таким образом, если пациент прекращал прием препарата «Седалит», последующие результаты анализов крови исключали из статистического анализа, так как они не отражали процесс накопления ионов лития в крови.

Оценку распределения данных проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представили в виде медианы и квартилей с указанием размаха, а также 5, 10 и 90 процентилей, частоты представили в процентах. Для оценки статистической значимости различий в динамике применяли ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок с оценкой апостериорного теста Неманьи для решения проблемы множественных сравнений. Диаграммы «box-plot» построили для визуализации данных. Все статистические тесты проводили в программном пакете IBM SPSS Statistics 26.0. Для визуализации использовали систему Tableau Desktop Software 2019.1. Уровень значимости выбрали равным 0,05.

Результаты

Всего в исследование включили 15 пациентов (рис. 1). Средний возраст 57,5 (66; 81) лет, из них 7 (46,7%) женщин.

Включенные в исследование пациенты имели в анамнезе сопутствующие заболевания и принимали препараты, распределение которых представили в табл. 1.

При проведении исследования один пациент отказался от приема препарата «Седалит» через 24 ч после начала исследования, по причинам, не связанным с побочными эффектами препарата лития. Еще у одного пациента в процессе центрифугирования получили гемолиз пробы крови на 3 сут (точка 4 — 72 ч), что не позволило провести оценку концентрации лития в данной пробе.

Результаты изменения концентрации ионов лития в крови пациентов представили в табл. 2.

Динамика временных изменений, согласно непараметрическому критерию Фридмана, являлась статистически значимой ($p < 0,001$). По результатам оценки апостериорных тестов выявлено, что пациенты имели большие концентрации лития в крови на 2-е сут (0,68 [0,53–0,84] против 0,14 [0,11–0,17], $p = 0,004$), 3-и сут (0,68 [0,62–0,90] против 0,14 [0,11–0,17], $p < 0,001$)

Таблица 1. Распределение пациентов по частоте сопутствующих заболеваний и приема препаратов.

Хронические заболевания		Лекарственная терапия	
Нозология	Число пациентов n (%)	Группа препаратов	Число пациентов n (%)
ИБС	1 (6,67)	β-блокаторы	4 (26,67)
Инфаркт миокарда	3 (20,00)	ИААПФ	2 (13,33)
Инсульт	2 (13,33)	БРА	6 (40)
Стенокардия	2 (13,33)	БКК	2 (13,33)
ФП	1 (6,67)	Антиагреганты	1 (6,67)
ХСН	2 (13,33)	Антикоагулянты	1 (6,67)
АГ	13 (86,67)	Статины	5 (33,33)
Сахарный диабет	5 (33,33)	Антиаритмики	1 (6,67)
Астма	1 (6,67)	Диуретики	1 (6,67)
ХОБЛ	1 (6,67)	Инсулин	1 (6,67)
ХБП	2 (13,33)	Др. ГП	4 (26,67)
		α-адреноблокаторы	1 (6,67)
		Корректоры НМК	2 (13,33)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ЭКС — наличие электрокардиостимулятора; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина-II; БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДР; ГП — другие гипогликемические препараты, корректоры НМК — корректоры нарушения мозгового кровообращения.

Таблица 2. Концентрация ионов лития в крови пациентов в разные временные точки.

Параметры	Исходно	Сутки			
		1-е	2-е	3-и	4-е
n	15	15	14	13	14
Медиана (ммоль/л)	0,14	0,49	0,68	0,68	0,79
Минимум (ммоль/л)	0,00	0,31	0,47	0,55	0,55
Максимум (ммоль/л)	0,19	0,81	0,94	1,10	1,77
Процентили					
5	0,00	0,31	0,47	0,55	0,55
10	0,00	0,36	0,48	0,57	0,57
25	0,11	0,45	0,53	0,62	0,67
50	0,14	0,49	0,68	0,68	0,79
75	0,17	0,61	0,84	0,90	1,15
90	0,19	0,73	0,91	1,08	1,66



Рис. 1. Блок-схема включения пациентов в исследование.

и 4-е сут (0,79 [0,67–1,15] против 0,14 [0,11–0,17], $p < 0,001$) в сравнении с исходными результатами (табл. 2, 3). Кроме того, увеличение концентрации ионов лития было статистически значимым на 3-и ($p = 0,043$) и 4-е сут ($p = 0,002$) в сравнении с 1-ми сут (табл. 3).

На рис. 2 изображены динамику изменения концентрации ионов лития в крови пациентов в разные временные точки с указанием минимальной эффективной концентрации (0,4 ммоль/л), минимальной токсической концентрации (1,2 ммоль/л) и терапевтического коридора (0,4–1,2 ммоль/л).

Таблица 3. Парные сравнения концентрации лития в крови пациентов в разные временные точки (апостериорный тест Немени).

Парные сравнения	Статистика критерия	p
Исходно 1-е сутки	1,231	0,472
Исходно 2-е сутки	2,192	0,004*
Исходно 3-и сутки	3,000	<0,001*
Исходно 4-е сутки	-3,577	<0,001*
1–2-е сутки	-0,962	1,000
1–3-и сутки	-1,769	0,043*
1–4-е сутки	-2,346	0,002*
2–3-е сутки	-0,808	1,000
2–4-е сутки	-1,385	0,256
3–4-е сутки	-0,577	1,000

Примечание. * — различия статистически значимы.

Таблица 4. Число и доля пациентов относительно минимальной эффективной и минимальной токсической концентрации ионов лития в крови.

Параметры	Исходно, <i>n</i> (%)	Сутки, <i>n</i> (%)				Всего, <i>n</i> (%)
		1-е	2-е	3-и	4-е	
Ионов лития в крови, ммоль/л						
<0,4	15 (100)	2 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (23,9)
0,4–1,2	0 (0,0)	13 (86,7)	14 (100)	13 (100)	12 (85,7)	52 (73,2)
>1,2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	2 (2,8)
Всего	15	15	14	13	14	71

В табл. 4 представили результаты сравнения долей пациентов относительно минимальной эффективной и минимальной токсической концентрации ионов лития в крови.

Как следует из результатов анализа, с позиций фармакокинетики оптимальным периодом являются 2–3 сут (48–72 ч) после начала приема препарата «Седалит» по схеме 300 мг 3 раза в сут, так как 100% пациентов имели значения концентрации лития в пределах терапевтического коридора, и ни один пациент не имел значения ниже минимальной эффективной концентрации (0,4 ммоль/л) или выше минимальной токсической концентрации (1,2 ммоль/л).

Обсуждение

Недавнее исследование O. V. Forlenza и соавт. показало, что длительный прием лития в течении 2 лет в дозе от 150 мг до 600 мг в сутки и достижением его концентрации в плазме (0,25–0,5 ммоль/л) ослабляет когнитивные и функциональные нарушения у пожилых пациентов с амнестическими умеренными когнитивными расстройствами, которые связаны с высоким риском развития болезни Альцгеймера.

В исследовании S. E. Mohammadianinejad и соавт. целевой концентрацией ионов лития в плазме крови пациентов являлась 0,4–0,8 ммоль/л. При этом важно отметить, что верхней границей считалась концентрация в 1,2 ммоль/л, которая в обсуждаемом исследовании выступала критерием пострандомизационного исключения. Данные значения концентрации ионов лития в плазме крови полностью соотносятся с теми границами, которые использовали в настоящем исследовании.

Режим назначения препаратов лития в исследовании S. E. Mohammadianinejad и соавт. отличается от режима дозирования настоящего исследования и представляет собой назначение 300 мг карбоната лития 2 раза в сутки. Вероятно, более низкая суточная доза препарата явилась причиной того, что средние концентрации ионов лития в плазме крови в исследовании S. E. Mohammadianinejad и соавт. достигались только на 5-е сутки. Режим дозирования, который использовали S. E. Mohammadianinejad и соавт., хорошо показал себя при длительном приеме у пациентов с инфарктом головного мозга, но

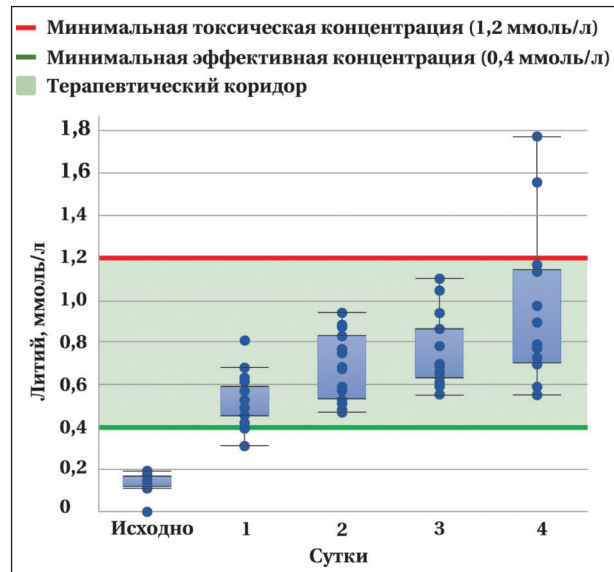


Рис. 2. Динамика изменения концентрации ионов лития в крови пациентов на этапах исследования (диаграмма boxplot).

из-за очень продолжительного периода достижения целевой концентрации использование такого режима затруднительно в периоперационной медицине. Режим дозирования, отраженный в настоящем исследовании, позволяет быстрее достичь терапевтической концентрации и поддерживать данную концентрацию в периоперационном периоде.

В другом исследовании, проведенном Y. R. Sun и соавт., целевой концентрацией ионов лития в плазме крови также было значение 0,4–0,8 ммоль/л. Важной особенностью этой работы является сравнение режимов дозирования лития. Так, было показано, что использование суточной дозы карбоната лития «300 мг и более» в сравнении с дозировкой «менее 300 мг» в сутки коррелирует с улучшением когнитивных функций.

Главным результатом настоящего исследования является то, что целевой терапевтической концентрации удалось достичь у 100% пациентов на вторые и третьи сутки при суточной дозе лития карбоната 900 мг. Причем, ни у одного из пациентов концентрация лития в крови не была ниже 0,4 ммоль/л — минимально эффективной концентрации препарата согласно литературным данным [20, 21]. Более того, ни у одного пациента

не достигалась минимальная токсическая концентрация, указанная в немецких и канадских рекомендациях [21, 22].

Ограничения

В целом, исследование выполнено согласно всем правилам надлежащей клинической практики и доказательной медицины. Возможно, следовало бы изучить особенности фармакокинетики препарата «Седалит» у пациентов с почечной и сердечной недостаточностью. Однако, учитывая характер данной работы как подготовительной к основному исследованию, а также сами критерии включения/исключения этого основного исследования, авторы посчитали подобную детализацию излишней.

Литература

1. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B., Shiue L., Ng M., Estep K., Cercy K., Murray C.J.L., Forouzanfar M.H., Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (9): 913–924. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4. PMID: 27291521.
2. Jusufovic M., Skagen K., Krohg-Sørensen K., Skjelland M. Current medical and surgical stroke prevention therapies for patients with carotid artery stenosis. *Curr Neurovasc Res.* 2019; 16 (1): 96–103. DOI: 10.2174/1567202616666190131162811. PMID: 30706783.
3. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Рыбаков А.Г., Макеев Д.А. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2019; 2 (50): 112–132. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-11. [Machinsky P.A., Plotnikova N.A., Ulyanov V.E., Rybakov A.G., Makeev D.A. Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke morbidity indicators in Russia. *University Proceedings. Volga region. Medical sciences/Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Povoljskiy Region. Meditsinskiye Nauki.* 2019; 2 (50): 112–132. (in Russ.). DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-11].
4. Пирадов М.А., Крылов В.В., Белкин А.А., Петриков С.С. Инсульты. В кн.: Гельфанд Б.Р., Заболотский И.Б. (ред.) Интенсивная терапия. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 288–309. [Piradov M.A., Krylov V.V., Belkin A.A., Petrikov S.S. Strokes. In: Gelfand B.R., Zabolotsky I.B. (ed.). Intensive care. National Guidelines. 2nd ed., reprint. and add. M.: GEOTAR-Media; 2017: 288–309. (in Russ.)].
5. Bonati L.H., Dobson J., Featherstone R.L., Ederle J., van der Worp H.B., de Borst G.J., Mali W.P. Th.M., Beard J.D., Cleveland T., Engelter S.T., Lyrer P.A., Ford G.A., Dorman P.J., Brown M.M.; International Carotid Stenting Study investigators. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet.* 2015; 385 (9967): 529–538. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61184-3. PMID: 25453443.
6. Featherstone R.L., Dobson J., Ederle J., Doig D., Bonati L.H., Morris S., Patel N.V., Brown M.M. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): a randomised controlled trial with cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2016; 20 (20): 1–94. DOI: 10.3310/hta20200. PMID: 26979174.
7. Kuhan G., Abidia A.F., Wijesinghe L.D., Chetter I.C., Johnson B.F., Wilkinson A.R., Renwick P.M., McCollum P.T. POSSUM and P-POSSUM overpredict mortality for carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23 (3): 209–211. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1557. PMID: 11914006.
8. Relander K., Hietanen M., Nuotio K., Ijäs P., Tikkala I., Saimanen E., Lindsberg P.J., Soinne L. Cognitive dysfunction and mortality after carotid endarterectomy. *Front Neurol.* 2021; 11: 593719. DOI: 10.3389/fneur.2020.593719. PMID: 33519678.
9. Feliziani F.T., Polidori M.C., De Rango P., Mangialasche F., Monastero R., Ercolani S., Raichi T., Cornacchiola V., Nelles G., Cao P., Mecocci P. Cognitive performance in elderly patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting: a twelve-month follow-up study. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 30 (3): 244–251. DOI: 10.1159/000319066. PMID: 20664257.
10. Jiang H. Y. «The relationship between carotid artery stenosis and cognitive dysfunction». *Chinese Journal of Gerontology*, vol. 34, pp. 77–79, 2014.
11. Orena E.F., King A.B., Hughes C.G. The role of anesthesia in the prevention of postoperative delirium: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2016; 82 (6): 669–683. PMID: 26822815.
12. Migirov A., Chahar P., Maheshwari K. Postoperative delirium and neurocognitive disorders. *Curr Opin Crit Care.* 2021; 27 (6): 686–693. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000882. PMID: 34545028.
13. Evered L.A., Silbert B.S. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2018; 127 (2): 496–505. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003514. PMID: 29889707.
14. Tondo L., Alda M., Bauer M., Bergink V., Grof P., Hajek T., Lewitka U., Licht R.W., Manchia M., Müller-Oerlinghausen B., Nielsen R.E., Selo M., Simhandl C., Baldessarini R.J., International Group for Studies of Lithium (IGSLi). Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers *Int J Bipolar Disord.* 2019; 7 (1): 16. DOI: 10.1186/s40345-019-0151-2. PMID: 31328245.
15. Baldessarini R.J., Tondo L., Davis P., Pompili M., Goodwin F.K., Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006; 8 (5 Pt 2): 625–629. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x PMID: 17042835.
16. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Скулачев М.В., Зоров Д.Б. Соли лития — простые, но магические (обзор). *Биохимия.* 2014; 79 (8): 932–943. DOI: 10.1134/S0006297914080021. [Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Zorova L.D., Pevsner I.B., Yankauskas S.S., Zorov S.D., Babenko V.A., Skulachev M.V., Zorov D.B. Lithium salts — simple but magic (review). *Biochemistry (Moscow).* 2014; 79 (8): 932–943. DOI: 10.1134/S0006297914080021. PMID: 25365484].
17. Lan C.-C., Liu C.-C., Lin C.-H., Lan T.-Y., McInnis M.G., Chan C.-H., Lan T.-H. A reduced risk of stroke with lithium exposure

- in bipolar disorder: a population-based retrospective cohort study. *Bipolar Disord.* 2015; 17 (7): 705–714. DOI: 10.1111/bdi.12336. PMID: 26394555.
18. Mohammadianinejad S.E., Majdinasab N., Sajedi S.A., Abdollahi F., Moqaddam M., Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol.* 2014; 37 (3): 73–78. DOI: 0.1097/WNF.000000000000028. PMID: 24824661.
 19. Sun Y.R., Herrmann N., Scott C.J.M., Black S.E., Swartz R.H., Hopyan J., Lanctôt K.L. Lithium carbonate in a poststroke population: exploratory analyses of neuroanatomical and cognitive outcomes. *J Clin Psychopharmacol.* 2019; 39 (1): 67–71. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000981. PMID: 30566418.
 20. Severus W.E., Kleindienst N., Seemüller F., Frangou S., Möller H.J., Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder — a review? *Bipolar Disord.* 2008; 10 (2): 231–237. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2007.00475.x. PMID: 18271901.
 21. Kupka R., Goossens P., Van Bendegeem M., Daemen P., Daggen-voorde T., Daniels M., Dols A., Hillegers M., Hoogelander A., ter Kulve E., Peetoom T., Schulte R., Stevens A., van Duin D. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen, derde herziene versie. Utrecht, the Netherlands: Trimbos Instituut; 2015. ISBN: 9789058982759. Available at: <https://www.nvvp.net/stream/richtlijn-bipolaire-stoornissen-2015>.
 22. Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V., Schaffer A., Bond D.J., Frey B.N., Sharma V., Goldstein B.I., Rej S., Beaulieu S., Alda M., MacQueen G., Milev R.V., Ravindran A., O'Donovan C., McIntosh D., Lam R.W., Vazquez G., Kapczinski F., McIntyre R.S., Kozicky J., Kanba S., Lafer B., Suppes T., Calabrese J.R., Vieta E., Malhi G., Post R.M., Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018; 20 (2): 97–170. DOI: 10.1111/bdi.12609. PMID: 29536616.

Поступила 28.07.2022

Принята в печать 20.12.2022