

Анализ эффективности и безопасности лидокаина (обзор литературы)

А.В. Матвеев^{1,2}, А.Е. Крашенинников¹, Е.А. Егорова², Е.А. Матвеева²

¹ *Национальный научный центр Фармаконадзора
127051, г. Москва, Малая Сухаревская пл., 2, корп. 2*

² *Медицинская академия им. С.И. Георгиевского,
Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7*

Резюме

Аритмии сердца, являясь осложнениями многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, достаточно часто приобретают непредсказуемое течение и могут служить причиной летального исхода. Согласно статистическим данным, нарушения ритма сердца ежегодно приводит к внезапной смерти около 200 тыс. людей в Российской Федерации. В США внезапная аритмическая смерть достигает около 400 тыс. амбулаторных и госпитальных пациентов, в Европе – около 280 тыс. пациентов. Стоит отметить, что непредсказуемость возникновения и скорость развития сердечных аритмий требуют проведения неотложных мероприятий, включающих как немедикаментозные (электрическая кардиостимуляция, электроимпульсная терапия), так и медикаментозные методы лечения. Данный обзор посвящен изучению клинических особенностей применения лидокаина у пациентов с желудочковыми тахикардиями. Представлены результаты исследований эффективности и безопасности применения лидокаина с целью терапии желудочковых тахикардий и фибрилляций желудочков (при отсутствии эффекта от электроимпульсной терапии) и их сравнение с другими антиаритмическими средствами (амиодарон, соталол, бретилий тозилат, новокаиномид), а также современные рекомендации ILCOR (Международный комитет по взаимодействию в области реанимации), АНА (Американская кардиологическая ассоциация), ECS (Европейское кардиологическое сообщество), Европейского общества по реанимации по лечению рефрактерных форм желудочковых аритмий и фибрилляций желудочков.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, фибрилляция желудочков, лидокаин, антиаритмические средства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Егорова Е.А., e-mail: elena212007@rambler.ru

Для цитирования: Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Матвеева Е.А. Анализ эффективности и безопасности лидокаина (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (6): 12–22. doi: 10.15372/SSMJ20200602

Effectiveness and safety of lidocaine use (review)

A.V. Matveev^{1,2}, A.E. Krasheninnikov¹, E.A. Egorova², E.A. Matveeva²

¹ *National Scientific Center of Pharmacovigilance
127051, Moscow, Malaya Sukharevskaya sq., 2, bldg. 2*

² *Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky, Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky
295051, Simferopol, Lenina blvd., 5/7*

Abstract

Cardiac arrhythmias are complications of many cardiovascular diseases. They quite often acquire an unpredictable course and can result in the death. According to epidemiology data, heart rhythm disorders lead to the sudden death of about 200 thousand people in the Russian Federation annually. Sudden cardiac death overtakes about 400 thousand outpatients and hospital patients in the USA and about 280 thousand patients in Europe. The unpredictability of the occurrence and the transience of cardiac arrhythmias require urgent measures, including both non-pharmacological

(electrical pacing, electrical shock therapy) and pharmacotherapeutic methods of treatment. This review is devoted to the study of the clinical features of the lidocaine infusions in patients with ventricular arrhythmias caused by an increase of the conducting cardiomyocytes automatism. The article presents the results of comparative effectiveness and safety studies of lidocaine prescribed for the treatment of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation (in the absence of the effect of electro-impulse therapy). Lidocaine is compared with other antiarrhythmic drugs such as amiodarone, sotalol, bretylium tosylate and procainamide. Recommendations of ILCOR (International Committee for Interaction in the Field of Resuscitation), AHA (American Cardiology Association), ECS (European Cardiology Society) and European Society for Resuscitation for the treatment of refractory forms of ventricular arrhythmias and ventricular fibrillation are also discussed.

Key words: ventricular arrhythmias, ventricular fibrillation, lidocaine, antiarrhythmic drugs.

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

Correspondence author: Egorova E.A., e-mail: elena212007@rambler.ru

Citation: Matveev A.V., Krashenninnikov A.E., Egorova E.A., Matveeva E.A. Effectiveness and safety of lidocaine use (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (6): 12–22. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200602

Введение

Аритмии сердца, являясь осложнениями многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, достаточно часто приобретают непредсказуемое течение и могут являться причиной летального исхода. Согласно статистическим данным, нарушения ритма сердца ежегодно приводит к внезапной смерти около 200 тыс. людей в Российской Федерации [1]. В США внезапная аритмическая смерть наступает около 400 тыс. амбулаторных и госпитальных пациентов, в Европе – около 280 тыс. пациентов [2]. Стоит отметить, что непредсказуемость возникновения и скоротечность развития сердечных аритмий требуют проведения неотложных мероприятий, включающих как немедикаментозные, так и медикаментозные методы лечения. Особенно актуальным это становится при терапии желудочковых тахикардий (ЖТ) с неэффективным сердечным выбросом, ключевым моментом оказания помощи при которых является проведение дефибрилляции желудочков. Однако это не предотвращает вероятности развития устойчивости миокарда к электрическим импульсам и риска развития рецидивов аритмий. В подобной ситуации этап восстановления чувствительности миокарда к дефибрилляции желудочков становится невозможным без использования антиаритмических препаратов [3–7], основными из которых являются лидокаин, амиодарон и дифенин.

Лидокаин как препарат, относящийся к группе местных анестетиков, достаточно давно занял свое место в арсенале противоаритмических лекарственных средств. Классификация антиаритмических средств, предложенная Vaughan-Williams в 1970 г. в соответствии с ведущими элек-

трофизиологическими эффектами препаратов, позволила отнести лидокаин к антиаритмикам класса Ib, для которых характерно блокирование медленного тока ионов натрия в кардиомиоцитах, приводящее к подавлению повышенного автоматизма эктопических участков. Препарат влияет на скорость начальной деполяризации клеток системы Гиса – Пуркинье и миокарда желудочков. Преимуществом препарата можно считать отсутствие способности к угнетению функции проводимости миокарда и отрицательного инотропного действия, а также повышение его эффективности в условиях ишемии миокарда [8]. Фармакодинамические особенности позволяют использовать лидокаин как препарат для купирования и профилактики приступов пароксизмальной ЖТ и желудочковой экстрасистолы, особенно развивающихся на фоне инфаркта миокарда.

Данный обзор посвящен изучению клинических особенностей применения лидокаина у пациентов с фибрилляцией желудочков (ФЖ) и ЖТ с неэффективным сердечным выбросом.

Изучение клинических плацебо-контролируемых исследований лидокаина. В 1981 г. выполнено одно из первых исследований, в котором изучалась эффективность болюсного введения лидокаина в дозе 100 мг при развитии внегоспитальных ЖА на догоспитальном этапе. 116 пациентов были разделены на группу контроля (54 пациента) и группу лидокаина (62 пациента). В группе лидокаина на момент госпитализации аномальный ритм наблюдался у 28 человек (45 %), 15 больных (24 %) были помещены в отделение интенсивной терапии и 7 пациентов (11 %) в последующем были выписаны из стационара. В группе контроля 25 человек (46 %) поступили в лечебно-профилактическое учрежде-

ние (ЛПУ) с признаками ЖА, 8 больных (17 %) были помещены в отделение реанимации, при этом до момента выписки дожил один участник исследования (2 %) [9]. Полученные данные позволили выявить небольшое преимущество при применении лидокаина на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи, что потребовало дальнейшего экспериментального изучения лекарственного препарата. В 1997 г. J. Herlitz et al., изучив эффективность лидокаина в 1360 случаях развития внебольничных ЖА в виде ФЖ, получили более выраженное восстановление ритма и выживаемости, чем при отсутствии вмешательств (соответственно 38 и 18 %, $p < 0,01$) [10].

В 2015 г. многочисленные разногласия в эффективности и безопасности используемых антиаритмических препаратов привели к иницированию масштабного клинического исследования ROC-ALPS. В данном многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном R.J. Kudenchuk et al., участвовали 3026 человек, которые были рандомизированы на три группы (амиодарон – 974 пациента, лидокаин – 993 пациента, плацебо – 1059 пациентов). Первичной конечной точкой исследователи считали количество выживших на момент выписки. Для группы лидокаина такой показатель составил 23,7 %, а в группе плацебо – 21,1 %. Таким образом, разница в показателях выживаемости составила 2,6 %, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) – от –1,0 до 6,3 ($p = 0,16$). Второй конечной точкой являлся показатель выживаемости пациентов с благоприятным неврологическим статусом. Результаты исследования составили 172 пациента в группе лидокаина (17,5 %) и 175 пациентов в группе плацебо (16,6 %), разница риска вторичного исхода – 0,9 % (95 % ДИ от –2,4 до 4,2; $p = 0,59$). После проведения дополнительного распределения исследуемых пациентов на подгруппы в зависимости от обстоятельств развития остановки сердечной деятельности (наличие свидетелей случившегося, обнаружение пациента в бессознательном состоянии) выживаемость пациентов, принимавших лидокаин (27,8 %), была статистически значимо выше ($p = 0,03$), чем в группе плацебо (22,7 %) [11].

Дальнейшие исследования R.J. Kudenchuk et al. были нацелены на изучение влияния антиаритмических препаратов (амиодарона и лидокаина) на выживаемость пациентов с изначально рефрактерными к дефибрилляции ЖА. К моменту выписки она составила для групп лидокаина и плацебо соответственно 11 (3,1 %) и 6 (1,9 %) человек. Обусловленное малой выборкой больных отсутствие статистической значимости результатов не помешало авторам исследования прийти к

выводу о рациональности использования лидокаина у пациентов с устойчивым к дефибрилляции состоянием, вызванным ЖА [12].

Научный интерес представляло исследование, проведенное С.-Н. Huang et al. на Тайване в 2017 г. Из Национальной базы данных медицинского страхования Тайваня были отобраны случаи развития ФЖ и ЖТ с неэффективным сердечным выбросом, потребовавшие проведения дефибрилляции или сердечно-легочной реанимации до госпитализации или в течение 6 часов после прибытия в отделения неотложной помощи. Конечной точкой исследования была оценка выживаемости пациентов в течение года после проведения реанимации, которая для лидокаина составила 7,15 % (77 из 1077 случаев), а для комбинированного применения лидокаина и амиодарона – 11,1 % (165 из 1487 случаев). При отсутствии терапии показатель выживаемости в течение одного года равнялся 3,26 % (602 из 18 440 случаев). Анализ с использованием метода множественной регрессии показал, что соотношение шансов выживания при использовании лидокаина составило 1,88 (95 % ДИ 1,40–2,53; $p < 0,0001$), а при использовании комбинации лидокаина и амиодарона – 2,18 (95 % ДИ 1,71–2,77; $p < 0,0001$). Таким образом, у пациентов с чувствительной к дефибрилляции остановкой сердца использование амиодарона и/или лидокаина увеличивало однолетнюю выживаемость в сравнении с отсутствием терапии [13].

В 2014 г. S.O. Valdes et al. проведено изучение возможности применения лидокаина у пациентов детского возраста с ЖТ с неэффективным сердечным выбросом или ФЖ в анамнезе. Из реестра американского кардиологического сообщества были отобраны 889 случаев развития ЖТ с неэффективным сердечным выбросом или ФЖ, среди которых 295 человек получали лидокаин, 171 – амиодарон, а 82 больных – комбинацию этих препаратов. Остальные дети (341 пациент) выступали в качестве группы контроля, без назначения фармакотерапии. Результаты исследования позволили определить, что только лидокаин по сравнению с группой контроля смог статистически значимо улучшить показатели восстановления ритма ($p = 0,002$) и 24-часовую выживаемость пациентов ($p = 0,01$ в сравнении с группой амиодарона и $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля) [14].

Сравнительные исследования лидокаина и других антиаритмических средств. Большой интерес кардиологов-аритмологов прикован к вопросу сравнения эффективности и безопасности лидокаина и других антиаритмических препаратов при терапии ЖА.

Сравнительное изучение лидокаина и амиодарона. Амиодарон относится к препаратам III класса антиаритмических средств и, несомненно, считается одним из самых эффективных. Основным его антиаритмическим свойством считается удлинение потенциала действия и эффективного рефрактерного периода всех отделов сердца, что позволяет использовать амиодарон при пароксизмальных нарушениях ритма, ЖА, ФЖ, суправентрикулярных аритмиях и аритмиях на фоне хронической сердечной недостаточности [15].

В 2002 г. P. Dorian et al. выполнили одно из первых исследований, посвященных сравнению эффективности амиодарона и лидокаина при терапии ЖА (ALIVE). В нем приняли участие 347 амбулаторных пациентов (средний возраст 67 ± 14 лет) с ЖА, устойчивой к электроимпульсной терапии. Исследуемые были рандомизированы на две группы: пациенты, получающие лидокаин (167 человек, доза 1,5 мг/кг массы тела внутривенно), и больные, получающие амиодарон (180 человек, доза 5 мг/кг внутривенно). Статистически значимые отличия выживаемости пациентов до момента госпитализации составили 10,8 % в пользу амиодарона (22,8 % для амиодарона, 12 % для лидокаина), однако при выписке пациентов эта разница нивелировалась (5 и 3 % соответственно). Из 41 пациента, дожившего до госпитализации после приема амиодарона, до выписки из больницы дожили 9 больных. В группе лидокаина из 20 человек смогли быть выписаны из больницы 5 пациентов, что составило 3 % от всей группы. По частоте развития осложнений терапии в виде брадикардии группы не различались, однако лидокаин показал более высокий риск формирования асистолии, чем амиодарон (соответственно 28,9 и 18,4 %; $p = 0,04$). Однако это не смогло привести к увеличению выживаемости пациентов при применении амиодарона на момент выписки из ЛПУ [16].

Полученные авторами результаты в последующем были подвергнуты критике вследствие высокого риска систематических ошибок и значительного противоречия данным других исследований, проведенных к тому времени [10, 17]. Так, ретроспективное исследование R.S. Rea et al., выполненное в трех больших медицинских центрах США по данным 605 историй болезни пациентов с внутрибольничными ЖТ с неэффективным сердечным выбросом и ФЖ, позволило сравнить выживаемость пациентов с остановкой сердца на фоне ЖА/ФЖ при назначении им лидокаина, амиодарона или комбинации этих препаратов; статистически значимых различий в показателях 24-часовой выживаемости и выживаемости на момент выписки больных не обнаружено [17].

В качестве подтверждения выраженных антиаритмических свойств лидокаина можно рассматривать исследование S.O. Valdes et al., проведенное на основании реестра кардиологического сообщества пациентов детского возраста, представленное нами ранее [14].

Неоднозначность накопленных к 2015 г. результатов ретроспективных и проспективных клинических работ стала предпосылкой для проведения тщательного анализа эффективности антиаритмических препаратов в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании ROC-ALPS, в котором 3026 пациентов с нетравматической остановкой сердца, развившейся вне стационара, с рефрактерной к дефибрилляции ЖТ с неэффективным сердечным выбросом или ФЖ были рандомизированы на три когорты: получавшие лидокаин (993 пациента), амиодарон (974 пациента) или плацебо (1059 пациентов). Первичной конечной точкой при этом являлось выживание больных до выписки из стационара, вторичной – благоприятный неврологический статус при выписке из ЛПУ. Выживаемость пациентов при выписке из больницы составила 23,7, 24,4 и 21,0 % соответственно, т.е. ни один из препаратов не показал преимуществ по сравнению с плацебо; различие с плацебо для амиодарона составило 3,2 % (95 % ДИ от -0,4 до 7,0; $p = 0,08$), для лидокаина – 2,6 % (95 % ДИ от -1,0 до 6,3; $p = 0,16$). Изучение влияния амиодарона и лидокаина на неврологический статус пациентов в момент выписки из ЛПУ позволило выявить сходные результаты (18,8 и 17,5 % соответственно).

Проведение анализа отдельных подгрупп, на которые были разделены пациенты в зависимости от обстоятельств развития остановки сердца (наличие свидетелей события и обнаружение больного в бессознательном состоянии), позволило получить различающиеся показатели выживаемости пациентов при выписке из ЛПУ. Так, для группы амиодарона они составили 27,7 %, для группы лидокаина – 27,8 %, что было статистически значимо больше ($p = 0,04$ и $p = 0,03$ соответственно), чем в группе плацебо (22,7 %). Отличиями в профиле безопасности применения отдельных препаратов можно считать более высокую частоту развития брадикардий, требовавших временных кардиостимуляций, и гипотензий при применении амиодарона по сравнению с группой лидокаина и группой плацебо [11].

Дальнейшее сравнительное изучение амиодарона и лидокаина проведено в группах пациентов исследования ROC-ALPS в 2017 г. с целью оценки эффективности препаратов при назначении их пациентам с ЖА, устойчивыми к дефи-

брилляции на первичном этапе оказания помощи, но восстанавливающими чувствительность в процессе реанимации. Первичной конечной точкой был показатель выживаемости пациентов до выписки из ЛПУ. Дополнительно проводилось изучение нежелательных реакций, возникающих у пациентов на фоне введения антиаритмических средств. Отношение шансов (OR) для выживаемости пациентов к моменту выписки из ЛПУ при применении активных препаратов превышало показатели группы плацебо практически в 2 раза (4,1 % – амиодарон, 3,1 % – лидокаин, 1,9 % – плацебо). Более 50 % выживших пациентов были функционально независимы или нуждались в минимальной медицинской помощи. Профиль безопасности представленных препаратов был сравним с группой плацебо. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения амиодарона и лидокаина в терапии пациентов с невосприимчивыми к дефибрилляции ЖТ без пульса в связи с более высокими показателями выживаемости пациентов до выписки из ЛПУ по сравнению с группой плацебо без дополнительного риска развития нежелательных реакций [12].

Научный интерес представляет также японское исследование под руководством T. Tagami et al., посвященное сравнительному изучению эффективности лидокаина и амиодарона у пациентов с внебольничной остановкой сердца и рефрактерной ФЖ на момент госпитализации. Всего в нем принял участие 3951 пациент, которые были рандомизированы на 2 группы: получавшие лидокаин (2208 человек) или амиодарон (1743 больных). Значимых различий между группами амиодарона и лидокаина по выживаемости пациентов на момент выписки из стационара не обнаружено (15,2 и 17,1 % соответственно, разница показателей 1,9 %; 95 % ДИ от –5,5 до 1,7 %). Регрессионный анализ по Коксу не выявил значимых различий между группами пациентов по показателю смертности в стационаре [18].

Возвращаясь к результатам упомянутого выше когортного исследования C. Huang, хотелось бы обратить внимание, что по сравнению с пациентами без фармакотерапии отношение шансов выживаемости в течение одного года после перенесенной остановки сердца при назначении амиодарона составило 1,84 (95 % ДИ от 1,58 до 2,13, $p < 0,0001$), лидокаина – 1,88 (95 % ДИ от 1,4 до 2,53; $p = 0,0001$), при комбинированном назначении лидокаина и амиодарона – 2,18 (95 % ДИ от 1,71 до 2,77; $p < 0,0001$). Таким образом, результаты межгруппового сравнения выживаемости пациентов при применении одного препарата (амиодарона или лидокаина) не отличались

от показателей выживаемости при применении комбинации этих средств [13].

Ретроспективное исследование, позволившее выявить преимущества применения лидокаина по сравнению с амиодароном, проведено в 2006 г. Pollak et al. на основании 374 записей об оказании неотложной помощи при развитии внебольничной ЖТ с остановкой сердечной деятельности в условиях стационара. Выживаемость после проведения реанимации на фоне введения амиодарона ($n = 36$) составила 67 %, а при введении других антиаритмиков (94 % из которых составлял лидокаин, $n = 59$) – 83 %. Выживаемость на момент выписки из стационара составила 36,1 и 55,9 % соответственно ($p = 0,06$). Таким образом, авторы исследования акцентируют внимание на меньшую приверженность кардиологов-реаниматологов к назначению амиодарона в качестве антиаритмика и отсутствие выраженного эффекта при его применении [19].

Сравнительное изучение лидокаина и соталола. Уникальный препарат соталол объединяет в себе свойства антиаритмического препарата II и III классов. Он представляет собой смесь право- и левовращающего стереоизомеров: левовращающий обладает свойствами бета-адреноблокатора и способен увеличивать продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов, правовращающий является антиаритмиком III класса. Такие фармакодинамические свойства обуславливают вероятность назначения соталола при наджелудочковых и желудочковых нарушениях ритма сердца [20].

Первые сравнительные исследования эффективности применения соталола и лидокаина были опубликованы в 1994 г. в виде небольшого двойного слепого рандомизированного исследования, проведенного с участием пациентов с устойчивой ЖТ, которая в большинстве случаев была обусловлена перенесенным инфарктом миокарда. Больные случайным слепым образом были распределены на две группы: группа соталола ($n = 16$, доза 100 мг внутривенно) и группа лидокаина ($n = 17$, доза 100 мг внутривенно). Несмотря на меньшую эффективность лидокаина, по показателю смертности пациентов ($n = 1$ в каждой из групп) и риску развития нежелательных реакций группы не различались [21].

В более объемное сравнительное исследование, выполненное в 2005 г. в Австралии, были включены пациенты с внебольничной ФЖ, устойчивые к более чем четырем разрядам дефибрилляции. Дозы применяемых лекарственных средств составили 100 мг для соталола ($n = 60$) и 100 мг для лидокаина ($n = 69$) в виде внутривенных болюсных инъекций. Полученные результа-

ты в группах соталолола и лидокаина были следующими: выживаемость до госпитализации – 7 (12 %) и 16 (23 %) соответственно ($p = 0,09$), выживаемость на момент выписки из стационара – 2 (3 %) и 5 (7 %) соответственно ($p = 0,33$). Таким образом, различий в необходимости последующей дефибрилляции желудочков не обнаружено, а выживаемость во время госпитализации и выписки пациента из стационара была выше в группе лидокаина [22].

Сравнительное изучение лидокаина и нифекаланта. Нифекалант, один из новых антиаритмических препаратов III класса, реализует свой фармакологический эффект за счет селективной блокады калиевых каналов и увеличения времени реполяризации миокарда. Он был разработан и в настоящее время используется только в Японии для лечения желудочковых тахикардий [23]. Сравнительные исследования для представленного препарата не так многочисленны, однако некоторые из них будут представлены ниже.

В проспективном наблюдательном исследовании с участием госпитализированных пациентов с устойчивыми к дефибрилляции формами ЖА/ФЖ сравнивалась эффективность нифекаланта ($n = 27$) и лидокаина ($n = 28$). Несмотря на лучшие показатели восстановления ритма при назначении нифекаланта, выживаемость пациентов в течение месяца для обеих групп была одинаковой [24]. Аналогичные результаты получены в ретроспективном анализе Y. Tahara et al. 120 историй болезни пациентов с внебольничной остановкой сердца, устойчивой к трем разрядам дефибрилляции; в 65 случаях использовался лидокаин, в 55 – нифекалант. Если выживаемость на момент госпитализации и по прошествии 24 часов была лучшей в группе нифекаланта, то на момент выписки не различалась [25].

Сравнительное изучение лидокаина и бретилия тозилата. Бретилия тозилат, антиаритмический препарат III класса, блокирует калиевые каналы и удлиняет потенциал действия и эффективный рефрактерный период. Подобно амиодарону, бретилия тозилат оказывает антиадренергическое действие и удлиняет потенциал действия кардиомиоцитов [26].

Одно из первых исследований, посвященных сравнительному изучению эффективности лидокаина и бретилия тозилата, выполнено в США в 1981 г. В рандомизированное слепое исследование были включены 146 пациентов с ФЖ, развившейся в условиях стационара. Восстановления ритма сердца удалось достигнуть у 89 и 93 % пациентов, а стабильный постоянный ритм был установлен у 58 и 60 % человек, принимавших бретилия тозилат и лидокаин соответственно.

С целью восстановления ритма сердца больным, принимавшим бретилия тозилат, потребовалось 2,8 сеанса дефибрилляции желудочков, а пациентам группы лидокаина – 2,4 сеанса. При этом выживаемость на момент выписки из стационара составила 34 и 26 % соответственно. Таким образом, заключают исследователи, никаких преимуществ бретилия тозилата перед лидокаином, равно как и недостатков препаратов, не обнаружено [27].

Научный интерес представляет также проспективное исследование, проведенное тремя годами позже с целью сравнительного изучения эффективности бретилия тозилата и лидокаина у пациентов с рефрактерной ЖА на догоспитальном этапе лечения. Авторами установлено, что в группе лидокаина (2–3 мг/кг) ритм восстановился у 81 % пациентов, пульс обнаруживался у 56 %, что позволило успешно реанимировать и доставить в больницу 23 % больных, из которых 10,4 % впоследствии выжило. Эти показатели были лучше, чем в группе бретилия тозилата. Авторы также обращают внимание, что лидокаин был более эффективным средством помощи пациентам, принимающим сердечные гликозиды (препараты наперстянки). Из 24 человек, принимавших сердечные гликозиды, в группе лидокаина было реанимировано 41 % пациентов (5 из 12), в то время как в группе бретилия тозилата – только 16 % (2 из 12) [28]. Об эффективности лидокаина как средства помощи при отравлении кардиотоксическими препаратами сообщалось и в других публикациях, описывающих отдельные клинические случаи [29].

Сравнительное изучение лидокаина и других антиаритмиков. В контексте изучения эффективности использования лидокаина в сравнении с другими антиаритмическими препаратами заслуживает внимания исследование 1995 г., проведенное в г. Оттава под руководством I.G. Stiell. В данной работе, которая продолжалась 2 года и включала 529 пациентов, при помощи мультифакторного анализа и логистической регрессии изучали факторы, благоприятно влияющие на выживаемость пациентов с остановкой сердечной деятельности, наблюдаемой как вне, так и внутри больниц, в сроки от одного часа до момента выписки из стационара. Время восстановления сердечной деятельности зависело от времени назначения атропина и лидокаина ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Успех реанимационных мероприятий, кроме других факторов, зависел от использования атропина (OR = 1,2; 95 % ДИ 1,0–1,3), бретилия (OR = 0,4; 95 % ДИ 0,1–1,1), препаратов кальция (OR = 0,8; 95 % ДИ 0,2–2,4), лидокаина (OR = 0,9; 95 % ДИ 0,7–1,1), новока-

инамида (OR = 21,0; 95 % ДИ 5,2–84,0) и натрия бикарбоната (OR = 1,2; 95 % ДИ 1,0–1,6). Только лидокаин и бретилюм смогли показать свою полезность при использовании в качестве средств первой помощи у пациентов с остановкой сердца [30].

Систематические обзоры и метаанализы эффективности и безопасности применения лидокаина в качестве антиаритмического средства. В одном из первых систематических обзоров, посвященных использованию лидокаина при остановке сердечной деятельности, обусловленной ФЖ и ЖТ с неэффективным сердечным выбросом, проанализированы данные десяти рандомизированных клинических исследований и семи наблюдательных исследований, опубликованных в англоязычной специализированной литературе с 1948 г. по октябрь 2012 г. К этому моменту критериям включения отвечали только несколько исследований эффективности лидокаина [9, 10, 16, 17, 24, 25, 28, 31]. Хотя добиться убедительных доказательств преимущества лидокаина перед другими антиаритмическими средствами не удалось, авторы рекомендовали назначение лидокаина на этапе проведения реанимации для увеличения выживаемости пациентов на момент их госпитализации (относительный риск (RR) = 1,90; 95 % ДИ, 1,16–3,11) [13].

В канадский метаанализ S. McLeod et al. были включены данные, опубликованные с 1948 г. по март 2017 г. Авторы отобрали восемь рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению сравнительной эффективности антиаритмических препаратов при проведении реанимационных процедур на догоспитальном этапе у лиц старше 18 лет. Проведенный анализ продемонстрировал преимущество лидокаина перед плацебо (RR = 1,15; 95 % ДИ 1,03–1,28) и бретилия тозилатом (RR = 1,61; 95 % ДИ 1,00–2,63) в отношении восстановления циркуляции. И амиодарон (RR = 1,18; 95 % ДИ 1,08–1,30), и лидокаин (RR = 1,18; 95 % ДИ 1,07–1,30) увеличивали выживаемость пациентов на момент госпитализации в сравнении с группой плацебо, но преимуществ друг перед другом не имели. Располагая данными клинических исследований, завершающихся к моменту проведения метаанализа, авторы не смогли продемонстрировать убедительных преимуществ лидокаина (RR = 1,11; 95 % ДИ 0,95–1,30) и амиодарона (RR = 1,15; 95 % ДИ 0,99–1,34) по частоте выживаемости на момент выписки из стационара, в том числе пациентов с сохраненным неврологическим статусом. В разделе обсуждения и выводов канадские исследователи соглашались с тем, что оба препарата в равной степени заслуживают быть включенными в клинические рекомендации

благодаря их способности увеличивать выживаемость пациентов на догоспитальном этапе [5].

К аналогичным выводам об отсутствии преимуществ использования амиодарона и/или лидокаина и увеличении препаратами кратковременной выживаемости (на момент госпитализации) пришли и авторы метаанализа 2017 г., проведенного в Австралии [32].

Систематический обзор эффективности антиаритмических лекарственных средств при чувствительной к дефибрилляции остановке сердца был проведен M.U. Ali et al. с целью подготовки новых рекомендаций ILCOR 2018 г. Как и предыдущие авторы, они не обнаружили преимуществ какого-либо препарата во влиянии на выживаемость на момент выписки, в том числе на сохранение нормального неврологического статуса, но подтвердили более выраженную по сравнению с плацебо эффективность лидокаина в отношении восстановления нормальной гемодинамики (RR = 1,16; 95 % ДИ 1,03–1,29; $p = 0,01$). Стоит заметить, что одной из целей проведения обзора M.U. Ali et al. являлся поиск новых исследований эффективности антиаритмиков в педиатрии, однако кроме работы S. Valdes et al. [18] новых данных обнаружено не было [33].

Среди систематических обзоров, не включающих метаанализ, следует отметить статью T. Tagami, в выводах которой авторы рекомендуют использование лидокаина в случае отсутствия ответа на дефибрилляцию желудочков у пациентов с внебольничной остановкой сердца [18].

В заключение данного раздела нельзя не упомянуть систематический обзор и метаанализ S.U. Khan et al. [34]. Отличительной особенностью данного исследования послужило использование не только традиционного подхода, но и байесовской логики проведения метаанализа, что выгодно отличает его от рассмотренных выше аналогичных работ. Авторы поставили перед собой цель оценить эффективность трех антиаритмических препаратов – амиодарона, лидокаина, магния сульфата – в сравнении друг с другом и с плацебо на основании данных 11 отобранных исследований (5200 пациентов с остановкой сердца вследствие развития ЖТ с неэффективным сердечным выбросом и ФЖ; 7 рандомизированных клинических исследований, 2 проспективных и 2 ретроспективных исследования). Анализ выживаемости на момент выписки из стационара показал, что в группе амиодарона она составила 21 % (329 из 1526 человек), в группе лидокаина – 36 % (541 из 1470 человек), т.е. максимальное значение среди выбранных препаратов, в группе магния сульфата – 9 % (21 из 214 человек) и 18 % (329 из 1801 человека) в группе плацебо. Байе-

совский подход позволил установить преимущество лидокаина по этому показателю перед всеми остальными группами сравнения: группой амиодарона (OR = 2,18; 95 % ДИ 1,26–3,13), группой магния сульфата (OR = 2,03; 95 % ДИ 0,74–4,82) и группой плацебо (OR = 2,42; 95 % ДИ 1,39–3,54). Анализ вероятности (probability analysis) подтвердил эти выводы, в отличие от классического подхода, который не обнаружил различий между амиодароном и лидокаином.

Выживаемость на момент госпитализации, а также 24-часовая выживаемость (как обозначено в некоторых проанализированных авторами публикациях) составила 43 % (666 из 1530 человек) в группе амиодарона, 41 % (613 из 1470 человек) в группе лидокаина, 25 % (55 из 214 человек) в группе магния сульфата, 36 % (664 из 1804 человек) в группе плацебо. Статистически значимых различий между группами амиодарона и лидокаина (OR = 1,05; 95 % ДИ 0,75–1,46) и магния сульфата и плацебо (OR = 0,98; 95 % ДИ 0,58–1,64) не обнаружено. Байесовский подход позволил установить преимущество лидокаина (SUCRA (surface under the cumulative ranking, площадь под кумулятивной ранговой кривой) – 82 %) по сравнению с амиодароном (72 %), магния сульфатом (25 %) и плацебо (20 %) в выживаемости на момент госпитализации.

У 37 % пациентов (396 из 1049 человек) в группе амиодарона удалось достичь восстановления нормальной сердечной деятельности, в то время как в группе лидокаина их оказалось 41 % (479 из 1167 человек), а в группе магния сульфата – 32 % (69 из 214 человек). В группе плацебо этот показатель составил 35 % (537 из 1492 человек). Байесовский анализ не смог продемонстрировать преимуществ использования амиодарона и магния сульфата перед плацебо, и только назначение лидокаина сопровождалось статистически значимым увеличением восстановления кровообращения по сравнению как с плацебо (OR = 1,51; 95 % ДИ 1,06–2,37), так и с амиодароном (OR = 1,43; 95 % ДИ 0,98–2,42) и магния сульфатом (OR = 1,51; 95 % ДИ 0,86–2,88). Вероятностный анализ также показал преимущества лидокаина (SUCRA – 95 %) перед амиодароном (40 %) и магния сульфатом (33 %) в восстановлении нормальной гемодинамики.

Заключение

Основным преимуществом назначения лидокаина с целью проведения фармакотерапии ФЖ и ЖТ с неэффективным сердечным выбросом является достаточно высокий профиль его безопасности. Среди основных клинических прояв-

лений нежелательных реакций при применении лидокаина стоит выделить нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, однако частота их развития невысока [35]. Диспепсические расстройства как побочный эффект лидокаина предположительно обусловлены превышением его максимальных терапевтических доз. Преимуществом применения лидокаина при ЖТ без ритма и/или ФЖ можно также считать способность препарата восстанавливать спонтанное кровообращение. В исследовании ROC-ALPS частота спонтанного восстановления сердечного ритма при внутривенном введении лидокаина для лечения желудочковых аритмий была значительно выше по сравнению с плацебо-контролем [11]. Особого внимания заслуживает возможность профилактического введения лидокаина для предупреждения возможного рецидива ФЖ или ЖТ в некоторых ситуациях: например, во время транспортировки в автомобиле скорой медицинской помощи, где лечение желудочковой аритмии может оказаться сложным (класс IIb; уровень доказательности C-LD) [36].

Описанные особенности лидокаина позволили уравнивать его в уровне предпочтений с амиодароном, что зафиксировано в обновленных рекомендациях ILCOR CoSTR, Американской кардиологической ассоциации и ECR (European Resuscitation Council) по лечению пациентов (2018 г.) [6, 36]. Таким образом, дальнейшее подтверждение эффективности и безопасности использования лидокаина в качестве антиаритмического средства с целью проведения фармакотерапии ФЖ и ЖТ с неэффективным сердечным выбросом на данный момент достаточно актуально.

Список литературы / References

1. Думанский Ю.В., Кабанова Н.В., Верхулецкий И.Е., Синепупов Н.А., Осипов А.Г., Синепупов Д.Н. Острые нарушения кровообращения. *Мед. неотлож. состояний*. 2012; (2): 71–87.
Dumanskii Yu.V., Kabanova N.V., Verkhuletskii I.E., Sinepupov N.A., Osipov A.G., Sinepupov D.N. Acute circulatory disorders. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii = Emergency Medicine*. 2012; (2): 71–87. [In Russian].
2. Шульман В.А., Никулина С.Ю., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. Первичные аритмии: учебное пособие. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2009; (1): 51–52.
Shul'man V.A., Nikulina S.Yu., Kuzhel' D.A., Matyushin G.V. Primary arrhythmias: a training manual. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2009; (1): 51–52. [In Russian].

3. Koster R.W., Walker R.G., Chapman F.W. Recurrent ventricular fibrillation during advanced life support care of patients with prehospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008; 78 (3): 252–257. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.03.231
4. Link M.S., Berkow L.C., Kudenchuk P.J., Halperin H.R., Hess E.P., Moitra V.K., Neumar R.W., O'Neil B.J., Paxton J.H., Silvers S.M., White R.D., Yannopoulos D., Donnino M.W. Part 7: Adult advanced cardiovascular life support. *Circulation*. 2015; 132 (18): 444–464. doi: 10.1161/CIR.0000000000000261
5. McLeod S.L., Brignardello-Petersen R., Worster A., You J., Iansavichene A., Guyatt G., Cheskes S. Comparative effectiveness of antiarrhythmics for out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and network meta-analysis. *Resuscitation*. 2017; 121: 90–97. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.10.012
6. Soar J., Nolan J.P., Bottiger B.W., Perkins G.D., Lott G., Carli P., Pellis T., Sandroni C., Skrifvars M.B., Smith G.B., Sunde K., Deakin Ch.D., Adult advanced life support section Collaborators. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015. Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015; 95: 100–147. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.016
7. White R.D., Russell J.K. Refibrillation, resuscitation and survival in out-of-hospital sudden cardiac arrest victims treated with biphasic automated external defibrillators. *Resuscitation*. 2002; 55 (1): 17–23. doi: 10.1016/S0300-9572(02)00194-6
8. Бунин Ю.А. Особенности лечения нарушений ритма сердца при беременности: эффективность и безопасность. *Кардиосоматика*. 2013; 2 (4): 81–91.
9. Bunin Yu.A. Treatment for cardiac arrhythmias in pregnancy: efficiency and safety. *Cardiosomatika = Cardiosomatics*. 2013; 2 (4): 81–91. [In Russian].
10. Harrison E.E. Lidocaine in prehospital counter-shock refractory ventricular fibrillation. *Ann. Emerg. Med.* 1981; 10 (8): 420–423. doi: 10.1016/S0196-0644(81)80309-5
11. Herlitz J., Ekstrom L., Wennerblom B., Axelsson A., Bang A., Lindkvist J., Persson N.G., Holmberg S. Lidocaine in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it improve survival? *Resuscitation*. 1997; 33 (3): 199–205. doi: 10.1016/S0300-9572(96)01018-0
12. Kudenchuk P.J., Brown S.P., Daya M., Rea T., Nichol G., Morrison L.J., Leroux B., Vaillancourt C., Wittwer L., Callaway C.W., Christenson J., Egan D., Ornato J.P., Weisfeldt M.L., Stiell I.G., Idris A.H., Aufderheide T.P., Dunford J.V., Colella R.M., Vilke G.M., Brienza A.M., Desvigne-Nickens P., Gray P.C., Gray R., Seals N., Straight R., Dorian P. Resuscitation outcomes consortium investigators. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1711–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1514204
13. Kudenchuk P.J., Leroux B.G., Daya M., Rea T., Vaillancourt C., Morrison L.J., Callaway C.W., Christenson J., Ornato J.P., Dunford J.V., Wittwer L., Weisfeldt M.L., Aufderheide T.P., Vilke G.M., Idris A.H., Stiell I.G., Colella M.R., Kaye T., Egan D.A., Desvigne-Nickens P., Gray P., Gray R., Straight R., Dorian P. and the Resuscitation outcomes consortium investigators. Antiarrhythmic drugs for non-shockable-turned-shockable out-of-hospital cardiac arrest: The amiodarone, lidocaine or placebo study (ALPS). *Circulation*. 2017; 136 (22): 2119–2131. doi:10.1161/circulationaha.117.028624
14. Huang C.H., Yu P.H., Tsai M.S., Chuang P.Y., Wang T.D., Chiang C.Y., Chang W.Ti., Ma M.H.M., Tang C.H., Chen W.J. Acute hospital administration of amiodarone and/or lidocaine in shockable patients presenting with out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2017; 227: 292–298. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.101
15. Valdes S.O., Donoghue A.J., Hoyme D.B., Hammond R., Berg M.D., Berg R.A., Samson R.A. American heart association get with the guidelines-resuscitation investigators. Outcomes associated with amiodarone and lidocaine in the treatment of in-hospital pediatric cardiac arrest with pulseless ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2014; 85 (3): 381–386. doi: 10.1016/j.resuscitation.2013.12.008
16. Гайсёнок О.В. Особенности применения амиодарона в клинической практике: к вопросу о побочных эффектах препарата. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (6): 823–827.
17. Gaisenk O.V. The use of amiodarone in clinical practice: the problem of side effects. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6 (6): 823–827. [In Russian].
18. Dorian P., Cass D., Schwartz B., Cooper R., Gelaznikas R., Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (12): 884–890. doi: 10.1056/NEJMoa013029
19. Rea R.S., Kane-Gill S.L., Rudis M.I., Seybert A.L., Oyen L.J., Ou N.N., Stauss J.L., Kirisci L., Idrees U., Henderso S.O. Comparing intravenous amiodarone or lidocaine, or both, outcomes for inpatients with pulseless ventricular arrhythmias. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1617–1623. doi: 10.1097/01.CCM.0000217965.30554.D8
20. Tagami T., Matsui H., Tanaka C., Kaneko J., Kuno M., Ishinokami S., Unemoto K., Fushimi K., Yasunaga H. Amiodarone compared with lidocaine for out-of-hospital cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation on hospital arrival: a nationwide database study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2016; 30 (5): 485–491. doi: 10.1007/s10557-016-6689-7
21. Pollak P.T., Wee V., Al-Hazmi A., Martin J., Zarnke K.B. The use of amiodarone for in-hospital cardiac arrest at two tertiary care centres. *Can. J. Cardiol.* 2006; 22 (3): 199–202. doi: 10.1016/s0828-282x(06)70896-0

20. Волков В.Е. Возможности рационального применения соталола в кардиологии. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2009; (1): 22–24.
- Volkov V.E. Possibilities of rational use of sotalol in cardiology. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News*. 2009; (1): 22–24. [In Russian].
21. Ho D.S., Zecchin R.P., Richards D.A., Uther J.B., Ross D.L. Double-blind trial of lignocaine versus sotalol for acute termination of spontaneous sustained ventricular tachycardia. *Lancet*. 1994; 344 (8914): 18–23. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91048-0
22. Kooroor P., Love A., Hall J., Kruit R., Sadick N., Ho D., Adelstein B.A., Ross D.L. Randomized double-blind trial of sotalol versus lignocaine in out-of-hospital refractory cardiac arrest due to ventricular tachyarrhythmia. *Intern. Med. J.* 2005; 35 (9): 518–525. doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00896.x
23. Pantazopoulos I.N., Troupis G.T., Pantazopoulos C.N., Xanthos T.T. Nifekalant in the treatment of life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *World J. Cardiol.* 2011; 3 (6): 169–176. doi: 10.4330/wjc.v3.i6.169
24. Shiga T., Tanaka K., Kato R., Amino M., Matsudo Y., Honda T., Sagara K., Takahashi A., Katoh T., Urashima M., Ogawa S., Takano T., Kasanuki H. Refractory VT/VF, Prospective evaluation to differentiate lidocaine efficacy from nifekalant (RELIEF) study investigators. Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation or tachycardia. *Resuscitation*. 2010; 81 (1): 47–52. doi: 10.1016/j.resuscitation.2009.09.027
25. Tahara Y., Kimura K., Kosuge M., Ebina T., Sumita S., Hibi K., Toyama H., Kosuge T., Moriwaki Y., Suzuki N., Sugiyama M., Umemura S. Comparison of nifekalant and lidocaine for the treatment of shock-refractory ventricular fibrillation. *Circ. J.* 2006; 70 (4): 442–446. doi: 10.1253/circj.70.442
26. Кулик В.Л., Бурда И.Ю., Макиенко Н.В., Власенко О.А., Савченко В.Н. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов III класса. *Вісн. Харк. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Сер. Медицина*. 2010; (19): 104–107.
- Kulik V.L., Burda I.Yu., Makienko N.V., Vlasenko O.A., Savchenko V.N. The clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs class III. *Visnyk Kharkivs'koho natsional'noho universytetu imeni Vasylia Nazarovycha Karazina. Seriya «Medytsyna» = The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2010; (19): 104–107. [In Russian].
27. Haynes R.E., Chinn T.L., Copass M.K., Cobb L.A. Comparison of bretylium tosylate and lidocaine in management of out of hospital ventricular fibrillation: A randomized clinical trial. *Am. J. Cardiol.* 1981; 48 (2): 353–356. doi: 10.1016/0002-9149(81)90619-6
28. Olson D.W., Thompson B.M., Darin J.C., Milbrath M.H. A randomized comparison study of bretylium tosylate and lidocaine in resuscitation of patients from out-of-hospital ventricular fibrillation in a paramedic system. *Ann. Emerg. Med.* 1984; 13 (9): 807–810. doi: 10.1016/s0196-0644(84)80444-8
29. Суворов М.А., Суворов А.В., Кауров Я.В., Гнелицкий Г.И. Лечение нарушений ритма и проводимости сердца при острых отравлениях кардиотоксическими веществами. *Здоровье и образование в XXI в.* 2013; 15 (1–4): 232–233.
- Suvorov M.A., Suvorov A.V., Kaurov Ya.V., Gnelitsky G.I. Treatment of violations of rhythm and conductivity of heart at sharp poisoning of cardiotoxic substances. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke = Health and Education in the 21st Century*. 2013; 15 (1–4): 232–233. [In Russian].
30. Stiell I.G., Wells G.A., Hebert P.C., Laupacis A., Weitzman B.N. Association of drug therapy with survival in cardiac arrest: limited role of advanced cardiac life support drugs. *Acad. Emerg. Med.* 1995; 2 (4): 264–273. doi: 10.1111/j.1553-2712.1995.tb03220.x
31. Igarashi M., Fujino T., Toyoda M., Sugino K., Sasao K., Sasamoto S., Otsuka T., Kobayashi K., Okano Y., Yosiwara K., Koyama N. Defibrillation effects of intravenous nifekalant in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28 (1): 155–157. doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.00043.x
32. Chowdhury A., Fernandes B., Melhuish T.M., White L.D. Antiarrhythmics in cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2018; 27 (3): 280–290. doi: 10.1016/j.hlc.2017.07.004
33. Ali M.U., Fitzpatrick-Lewis D., Kenny M., Raina P., Atkins D.L., Soar J., Nolan J., Ristagno G., Sherifali D. Effectiveness of antiarrhythmic drugs for shockable cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation*. 2018; 132: 63–72. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.08.025
34. Khan S.U., Winnicka L., Sallem M.A., Rahman H., Rehman N. Amiodarone, lidocaine, magnesium or placebo in shock refractory ventricular arrhythmia: A Bayesian network meta-analysis. *Heart Lung.* 2017; 46 (6): 417–424. doi: 10.1016/j.hrtlng.2017.09.001
35. Suzuki M., Nagahori W., Mizukami A., Matsumura A., Hashimoto Y. A multicenter observational study of the effectiveness of antiarrhythmic agents in ventricular arrhythmias: A propensity-score adjusted analysis. *J. Arrhythm.* 2016; 32 (3): 186–190. doi: 10.1016/j.joa.2016.01.004
36. Panchal A.R., Berg K.M., Kudenchuk P.J., Rios M.D., Hirsch K.G., Link M.S., Kurz M.C., Chan P.S., Cabañas J.G., Morley P.T., Hazinski M.F., Donnino M.W. 2018 American heart association focused update on advanced cardiovascular life support use of antiarrhythmic drugs during and immediately after cardiac arrest: An update to the American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and em. *Circulation*. 2018; 138 (23): 740–749. doi: 10.1161/CIR.0000000000000613

Сведения об авторах:

Александр Васильевич Матвеев, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6636-3950, e-mail: avmcsmu@gmail.com

Анатолий Евгеньевич Крашенинников, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-7791-6071,

e-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru

Елена Александровна Егорова, к.фарм.н., ORCID: 0000-0003-4012-2523, e-mail: elena212007@rambler.ru

Елена Александровна Матвеева, ORCID: 0000-0001-7339-060X, e-mail: elena0matveeva@gmail.com

Information about the authors:

Aleksandr V. Matveev, candidate of medical sciences, ORCID 0000-0002-6636-3950, e-mail: avmcsmu@gmail.com.

Anatoliy Ye. Krashennnikov, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID 0000-0002-7791-6071,

e-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru

Elena A. Egorova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID 0000-0003-4012-2523,

e-mail: elena212007@rambler.ru

Elena A. Matveeva, ORCID 0000-0001-7339-060X, e-mail: elena0matveeva@gmail.com

Поступила в редакцию 13.06.2020

После доработки 16.07.2020

Принята к публикации 15.08.2020

Received 13.06.2020

Revision received 16.07.2020

Accepted 15.08.2020