Стоматология
2020, Т. 99, №6, с. 82-88
https://doi.org/10.17116/stomat20209906182

Russian Journal of Stomatology = Stomatologiia
2020, vol. 99, no.6, pp. 82-88
https://doi.org/10.17116/stomat20209906182

Нежелательные реакции на местные анестетики при их применении в стоматологии

© А.В. МАТВЕЕВ[1, 2], А.Е. КРАШЕНИННИКОВ[1], Р.И. ЯГУДИНА[3], Е.А. ЕГОРОВА[2], Е.И. КОНЯЕВА[2]

[1]Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр Фармаконадзора», Москва, Россия;
[2]Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение нежелательных реакций (НР), возникающих при применении местных анестетиков (МА), у пациентов, проживающих на территории Республики Крым, за период 2010–2018 гг.

Материал и методы. Объектами исследования стали 122 карты-извещения о НР МА, зарегистрированные в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADe (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за соответствующий период. В большинстве случаев НР были связаны с применением местного анестетика группы амидов лидокаина — 69 случаев (56,55% от общего числа случаев НР на МА), комбинированными препаратами, содержащими МА артикаин — 34 (27,87%) случая, единичные случаи НР — при использовании новокаина (9; 7,38%), бупивакаина (8; 6,56%) и мепивакаина (2; 1,64%). Основными клиническими проявлениями НР были реакции гиперчувствительности немедленного типа (38 случаев), нарушения функции сердечно-сосудистой системы (29 случаев) и ЦНС (19 случаев). Отсутствие эффективности местных анестетиков наблюдалось у 13 (10,66%) пациентов.

Результаты. Изучение категории НР позволило выявить высокую частоту развития угрожающих жизни состояний при применении МА — 31 (25,4%) случай, что свидетельствует о серьезности НР и необходимости в отмене подозреваемого препарата и назначении медикаментозной терапии. Потребность в госпитализации или продлении сроков лечения в стационаре была наблюдалась в 7 (5,8%) случаях, а временная нетрудоспособность пациентов — в 5 (4,1%). Особое внимание обращают 2 (1,6%) случая смертельного исхода в результате развития у пациентов анафилактического шока (1 случай) и нарушений ЦНС (судороги, развитие дыхательной недостаточности).

Заключение. Высокая частота и тяжесть нежелательных последствий при применении местных анестетиков требуют от специалистов здравоохранения осуществления рационального выбора и строгого контроля безопасности пациентов при применении препаратов этой группы.

Ключевые слова: *местные анестетики, нежелательные реакции.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Матвеев А.В. — https://orcid.org/0000-0002-6636-3950
Крашенинников А.Е. — https://orcid.org/0000-0002-7791-6071
Ягудина Р.И. — https://orcid.org/0000-0002-9080-332X
Егорова Е.А. — https://orcid.org/0000-0003-4012-2523
Коняева Е.И. — https://orcid.org/0000-0001-5301-8608
Автор, ответственный за переписку: Егорова Е.А. — e-mail: elena212007@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Ягудина Р.И., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Нежелательные реакции на местные анестетики при их применении в стоматологии. *Стоматология.* 2020;99(6):82–88. https://doi.org/10.17116/stomat20209906182

Adverse drug reactions of local anesthetics used in dentistry

© A.V. MATVEEV[1, 2], A.E. KRASHENINNIKOV[1], R.I. YAGUDINA[3], E.A. EGOROVA[2], E.I. KONYAEVA[2]

[1]National Pharmacovigilance Research Center, Moscow, Russia
[2]Medical Academy n. a. S.I. Georgievsky of Vernadskjy CFU, Simferopol, Republic of Crimea, Russia;
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The aim. Study the adverse drug reactions (ADR) that occur when using local anesthetics (LA) in patients living in the Republic of Crimea and registered during the period 2010–2018.

Material and methods. The objects of the study were 122 notification forms about LA ADR recorded in the regional base (Register) of spontaneous reports called ARCADe (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database). In most cases, ADR was associated with the use of amide LA Lidocaine — 69 cases (56.55% of the total number of cases for LA ADR), less often, ADR was caused by combinations containing Articaine (34 cases, 27.87%). Rare cases of ADR were reported for Novocaine/Procaine (9 cases,

7.38%), Bupivacaine (8 cases, 6.56%) and Mepivacaine (2 cases, 1.64%). The main clinical manifestations of reactions were hypersensitivity-like reactions (38 cases), cardiac and vascular disorders (29 cases) and central nervous system disorders (19 cases). Lack of effectiveness of LA occurred in 13 cases (10.66%).

Results. A study of the outcome of ADR revealed a high incidence of life-threatening conditions associated with LA use — 31 cases (25.4%), which indicates the severity of the event and the need to cancel the suspected drug and prescribe additional medications for correction. The need for hospitalization or prolongation of hospitalization was necessary in 7 cases (5.8%), and temporary disability of patients was revealed in 5 cases (4.1%). Of particular interest are 2 cases (1.6%) of the development of a fatal outcome as a result of the suspected anaphylactic shock (1 case) and disorders of the central nervous system (convulsions, development of respiratory failure).

Conclusion. The high frequency and severity of unwanted effects resulted from the use of LA requires healthcare professionals to make rational choices and strictly monitor patient safety.

Key words: *local anesthetics, adverse reactions.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Matveev A.V. — https://orcid.org/0000-0002-6636-3950
Krasheninnikov A.E. — https://orcid.org/0000-0002-7791-6071
Yagudina R.I. — https://orcid.org/0000-0002-9080-332X
Egorova E.A. — https://orcid.org/0000-0003-4012-2523
Konyaeva E.I. — https://orcid.org/0000-0001-5301-8608
Corresponding author: Egorova E.A. — e-mail: elena212007@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Matveev AV, Krasheninnikov AE, Yagudina RI, Egorova EA, Konyaeva EI. Adverse drug reactions of local anesthetics used in dentistry. *Dentistry = Stomatologiia*. 2020;99(6):82–88. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/stomat20209906182

Местное обезболивание — один из видов анестезии, сущность которого заключается в блокаде болевых импульсов путем прерывания их нервной передачи [1]. Местная анестезия, позволяющая снять боль без выключения сознания, является наиболее удобным и безопасным методом контроля над болевыми ощущениями пациентов, благодаря чему широко используется в различных областях медицины [2]. За последние два десятилетия спектр местных анестетиков (МА), представленных на фармацевтическом рынке страны, значительно расширился, что привело к проблеме выбора наиболее эффективных и безопасных препаратов.

Изучение нежелательных последствий, возникающих при применении МА, подтверждает высокую частоту развития реакций гиперчувствительности, нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС) и центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Среди основных проявлений аллергических реакций можно выделить гиперемию кожи, зуд, отек в месте введения местного анестетика, развитие крапивницы, отека Квинке (отек века, губы, отек голосовых связок, осиплость голоса) и анафилактического шока. Все перечисленные симптомы представляют собой проявления аллергических реакций немедленного типа, прогнозировать возникновение которых у пациентов практически невозможно. Стоит отметить, что истинные аллергические реакции на МА возникают редко [3—5], значительно чаще отмечаются псевдоаллергические реакции, проявляющиеся абсолютно идентичными клиническими признаками. Отличием таких нежелательных реакций (НР) является отсутствие в патогенезе их развития иммунологической стадии [6, 7].

Анализ источников литературы позволил выявить также высокую частоту развития нежелательных реакций ССС и ЦНС. Такими проявлениями реакций ЦНС при применении местных анестетиков являются заторможенность, сонливость, головокружение, головная боль, а в случаях их относительной или абсолютной передозировки — судороги, нистагм, двигательное беспокойство, зрительные и слуховые нарушения. Нежелательные реакции ССС проявляются выраженной артериальной гипотонией, тахиаритмией, тахикардией или резко возникающими приступами загрудинной боли [3].

Цель исследования — изучение НР, возникающих при применении МА, у пациентов, проживающих на территории Республики Крым, за период 2010—2018 гг. Дополнительно было проведено изучение тяжести и предотвратимости НР, возникающих при применении перечисленной группы лекарственных препаратов, а также определение причинно-следственной связи (ПСС) между возникающей НР и применением местных анестетиков.

Материал и методы

Объектами исследования стали 122 карты-извещения о НР МА, зарегистрированные в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADe (Adverse Reactionsin Crimea, Autonomic Database) за период 2010–2018 гг.

Выбор препаратов группы МА проводили с учетом кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (АТХ-код: N01B) [8].

Серьезность НР устанавливали в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [9].

Оценку степени достоверности ПСС (определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, неклассифицируемая) осуществляли в соответствии с рекомендациями сотрудничающего центра по мониторингу безопасности препаратов ВОЗ [10].

С целью анализа тяжести зарегистрированных осложнений при применении МА использовали следующие методики: метод Карча—Лазаньи [11], критерии Хартвига—Зигеля [12] и балльную шкалу LDS (Солт-Лейк-Сити,

США) [13]. В методике Хартвига—Зигеля выделяют 7 уровней тяжести НР, при этом четвертый уровень тяжести дополнительно подразделяется на 2 подуровня — 4а и 4б. Реакция легкой степени тяжести при этом являются реакции 1-го и 2-го уровней, средней степени тяжести — 3-го, 4а и 4б уровней, а НР с уровнем 5 и выше относятся к категории тяжелых.

Балльная шкала LDS предусматривает классификацию НР по тяжести в зависимости от количества набранных баллов: набравшие от 0 до 4 баллов считаются легкими, от 5 до 7 баллов — средней степени тяжести, 8 и более — тяжелыми. Согласно методу Карча—Лазаньи, НР по силе тяжести классифицируются на малые, средней тяжести, тяжелые и летальные [11—13].

Результаты и обсуждение

С целью анализа НР из региональной базы данных НР ЛС ARCADe за период 2010—2018 гг. были отобраны 122 карты-извещения на НР препаратов, соответствующих АТХ-коду N01B: препараты, влияющие на нервную систему (N) — анестетики (N01) — местные анестетики (N01B), что составило 1,9% от общего числа случаев за представленный период (6428 карт). Стоит отметить, что среди всех представленных случаев НР в 34 (27,87%) в качестве подозреваемых лекарственных средств выступали комбинированные препараты, в 88 (72,13%) были вызваны монопрепаратами группы МА.

Классификация всех представленных случаев НР в соответствии с АТХ-кодами препаратов позволила получить следующие результаты **(рис. 1)**. Чаще всего НР были связаны с применением местного анестетика группы амидов лидокаина (N01BB02) — 69 случаев (56,55% от общего количества случаев НР на МА). Значительно реже НР были вызваны комбинированными препаратами, содержащими МА артикаин — 34 (27,87%) случая. Единичные случаи НР были зарегистрированы при использовании новокаина — 9 (7,38%), бупивакаина — 8 (6,56%) и мепивакаина — 2 (1,64%).

Изучение пола и возраста пациентов с проявлениями НР на МА позволило выявить, что у женщин НР встречаются чаще (66 случаев, 54,1%), чем у мужчин. Распределение случаев НР по возрастным категориям выявило высокую частоту развития неблагоприятных последствий при применении МА у пациентов в возрастных группах 18—30 лет (37 случаев, 30,3%) и 46—60 лет (31 случай, 25,4%).

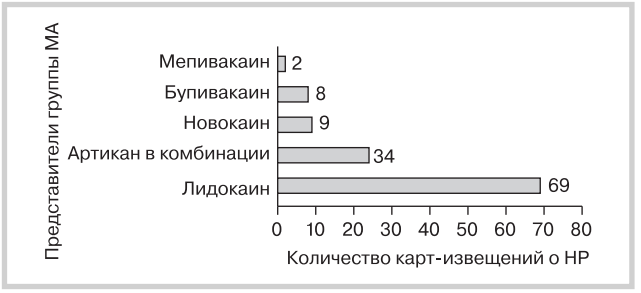


Рис. 1. **Частота развития НР при применении отдельных представителей группы МА.**

НР — нежелательные реакции; МА — местные анестетики.

Fig. 1. **Frequency of HP caused by MA.**

HP — adverse drug reactions; MA — local anesthetics.

Частота развития НР во всех возрастных категориях представлена в **таблице**.

Дальнейший анализ был посвящен изучению клинических проявлений НР и скорости их развития у пациентов. В 38 (31,1%) случаях НР у наблюдались реакции гиперчувствительности немедленного типа, среди которых стоит выделить угрожающие жизни состояния — 13 случаев развития анафилактического шока и 2 случая отека Квинке. Кроме того, частыми клиническими проявлениями НР при применении МА были реакции ССС и ЦНС — 29 (23,8%) и 19 (15,6%) случаев соответственно.

Среди основных проявлений НР со стороны ССС стоит выделить случаи резкого повышения уровня артериального давления, тахикардии и боли/тяжести в области сердца. При нарушениях ЦНС пациенты предъявляли жалобы на головокружение, головную боль, слабость, тремор и чувство беспокойства. Число гемодинамических нарушений, основными проявлениями которых были брадикардия и снижение артериального давления, достигло 20 (16,4%). Клинические проявления НР других органов и систем при применении МА представлены на **рис. 2**.

Отдельного внимания заслуживает достаточно высокая частота отсутствия эффективности местных анестетиков (13 случаев, 10,66%), что может быть связано с низким качеством лекарственных препаратов либо нерациональным выбором дозы МА.

Высокая частота реакций гиперчувствительности немедленного типа обусловила необходимость в изучении аллергологического анамнеза пациентов. Результаты анализа позволили определить, что в абсолютном большинстве случаев (109; 89,3%) аллергоанамнез был спокоен и не требовал особого внимания специалистов при назначении местных анестетиков. В 6 (4,9%) случаях у пациентов были зарегистрированы случаи лекарственной аллергии на антибиотики группы пенициллинов и анальгин, в 4 (3,3%) случаях у пациентов имелась бытовая аллергия и в 3 (2,5%) случаях пищевая.

Дальнейшим этапом анализа случаев НР было изучение скорости развития НР при применении МА. Полученные результаты свидетельствуют, что в 21 (17,2%) случае НР развивались в первые 2 мин после введения подозреваемого лекарственного препарата. В 16 (13,1%) случаях НР развивалась в течение 2—10 мин, а в 9 (7,4%) случаях — в течение первых 10—30 мин после введения МА. В течение первых ча-

Распределение случаев развития НР на МА по возрастным категориям пациентов

Age distribution of cases of adverse reactions on local anestetics

Возраст, годы	Число случаев НР	
	абс.	%
Младше 1	2	1,64
1—3	2	1,64
4—6	2	1,64
7—10	1	0,82
11—17	3	2,46
18—30	37	30,33
31—45	23	18,85
46—60	31	25,41
61—75	18	14,75
Старше 76	3	2,46

Примечание. НР — нежелательные реакции; МА — местные анестетики.

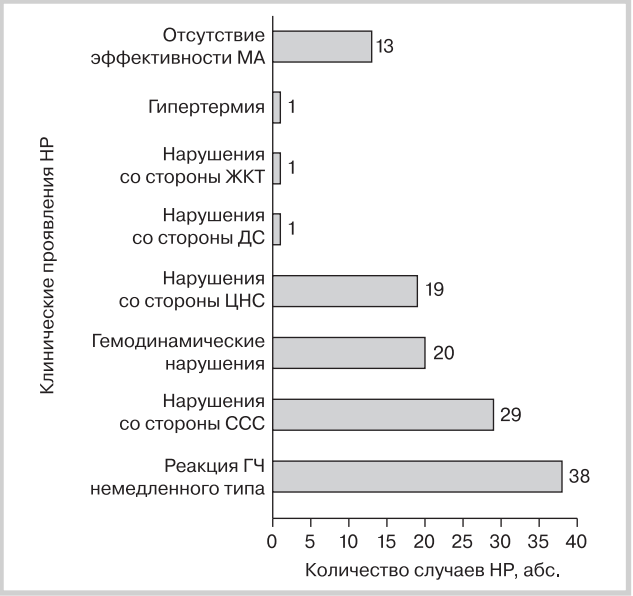


Рис. 2. **Частота клинических проявлений НР на препараты группы МА.**

НР — нежелательные реакции; ГЧ — гиперчувствительность; ССС — сердечно-сосудистая система; ЦНС — центральная нервная система; ДС — дыхательная система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Fig. 2. **Frequency of clinical manifestations of HP for MA.**

HP — adverse drug reactions; ГЧ — hypersensitivity; ССС — heart and vascular system; ЦНС — central nervous system; ДС — respiratory system; ЖКТ — gastrointestinal tract.

сов НР возникли 7 НР (5,7%) случаев. Значительно реже НР развивались в течение нескольких суток после введения препаратов (4 случая, 3,3%). В оставшихся зарегистрированных случаях НР указания на время их развития отсутствовали.

Одной из возможных причин развития НР может быть взаимодействие МА с другими лекарственными препаратами, вследствие чего следующий этап исследования был посвящен изучению количества сопутствующих ЛС, назначенных одновременно с МА. Результаты анализа позволили определить, что в абсолютном большинстве случаев (103 случая, 84,42%) МА были назначены пациентам в виде монотерапии. Распределение оставшихся случаев по количеству сопутствующих ЛС представлены на **рис. 3**. Одновременное назначение 5 ЛС и более наблюдалось в 4 случаях, что является важным для оценки причинно-следственной связи между приемом ЛС и возникающей НР и может рассматриваться как свидетельство полипразмазии и является фактором риска развития НР.

Среди всех представленных случаев НР отмена подозреваемого лекарственного препарата потребовалась в 106 (86,9%). В 6 (4,9%) случаях пациенты в отмене препаратов не нуждались, в 10 (8,2%) НР указания на отмену препарата отсутствовали. О серьезности и тяжести НР, возникающих на фоне введения МА, свидетельствует и необходимость в проведении их медикаментозной коррекции. Результаты анализа позволили определить, что коррекция НР потребовалась в 84 случаях, или 68,8% от общего количества НР. В 35 (28,7%) случаях пациенты в медикаментозной коррекции НР не нуждались, так как НР купировались самостоятельно.

Изучение категории НР позволило выявить высокую частоту развития угрожающих жизни состояний при применении МА — 31 (25,4%) случай, что свидетельствует о серьезности НР, необходимости в отмене подозреваемого препарата и назначении медикаментозной терапии. Госпитализация или продлении сроков лечения в стационаре потребовалось 7 (5,8%) пациентам, а временная нетрудоспособность — 5 (4,1%). Особое внимание обращают 2 (1,6%) смертельных исхода в результате развития у пациентов анафилактического шока (1 случай) и нарушений

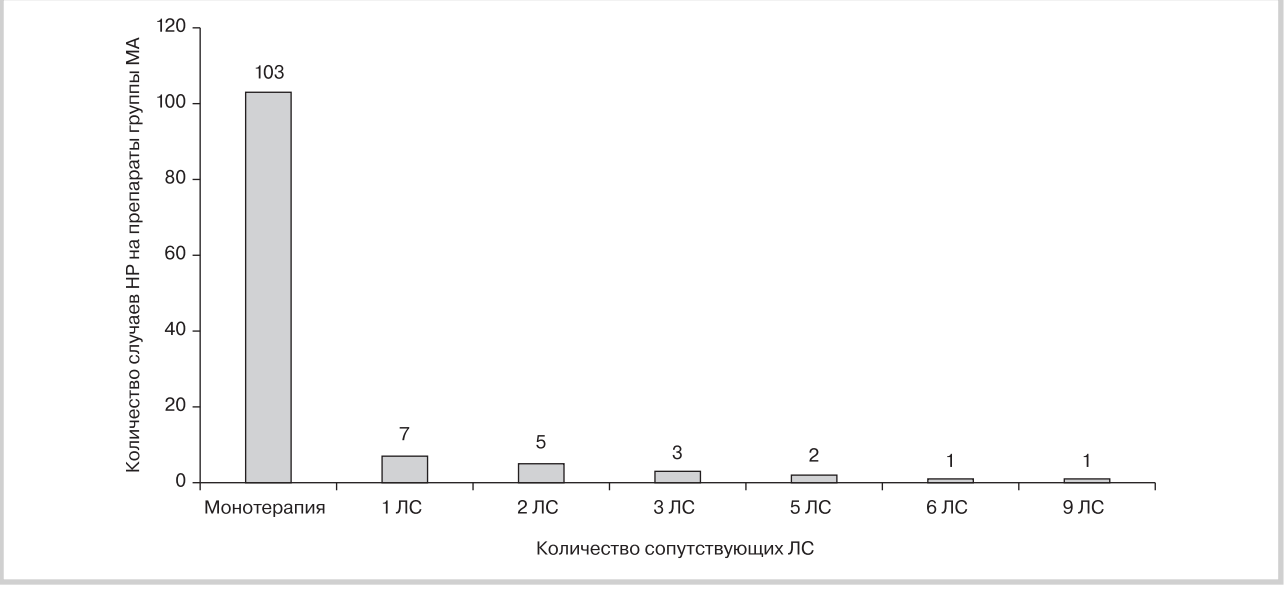


Рис. 3. **Распределение случаев НР на препараты группы МА по количеству сопутствующих ЛС.**

ЛС — лекарственные средства.

Fig. 3. **Distribution of HP of MA according to amount of concomitant drugs.**

ЛС — concomitant drugs.

ЦНС (судороги, развитие дыхательной недостаточности). Все представленные случаи НР в соответствии с Федеральным законом №61 от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств» были отнесены к категории серьезных. В остальных 77 (63,1%) случаях НР были несерьезными и не представляли угрозу жизни пациентам.

Определение причинно-следственной связи между приемом подозреваемого ЛС и возникающей НР позволило выявить, что в 1 (0,8%) случае ПСС была определенной (клинические проявления НР возникают в период приема препарата и не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов, регрессируют при отмене препаратов и возникают вновь при повторном введении препарата), в 90 (73,8%) случаях — вероятной (клинические проявления НР связаны по времени с приемом препарата, вряд ли могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов, регрессируют при отмене препаратов, однако реакция на повторное введение МА неизвестна), в 31 (25,4%) случае — возможной (клинические проявления НР связаны по времени с приемом препарата, но могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов, реакция на отмену препаратов неясна).

Заключительным этапом исследования стало изучение тяжести НР при применении препаратов группы МА в соответствии с 3 основными методиками. Изучение тяжести НР с использованием балльной шкалы LDS позволило определить, что при применениях местных анестетиков наиболее часто развивались НР легкой степени тяжести (69 случаев, 56,55%). Менее часто наблюдались НР средней (43 случая, 35,25%) и тяжелой (10 случаев, 8,2%) степени. Полное распределение тяжести НР в соответствии с балльной шкалой LDS представлено на **рис. 4**.

Результаты оценки тяжести НР МА с использованием методики Карча—Лазаньи позволили получить следующие результаты: малые НР наблюдались в 35 (28,7%) случаях, средней степени тяжести — в 43 (35,2%), тяжелые — в 42 (34,4%) и летальные — в 2 (1,7%).

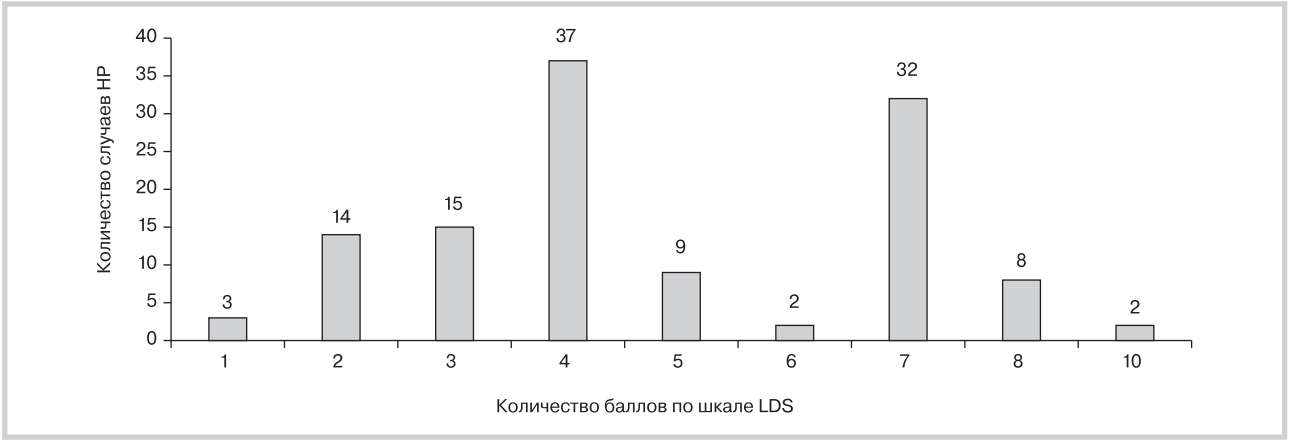


Рис. 4. **Оценка тяжести НР МА по шкале LDS в баллах.**

НР — нежелательные реакции.

Fig. 4. **Severity assessment of ADR caused by LA in LDS points.**

НР — adverse drug reactions.

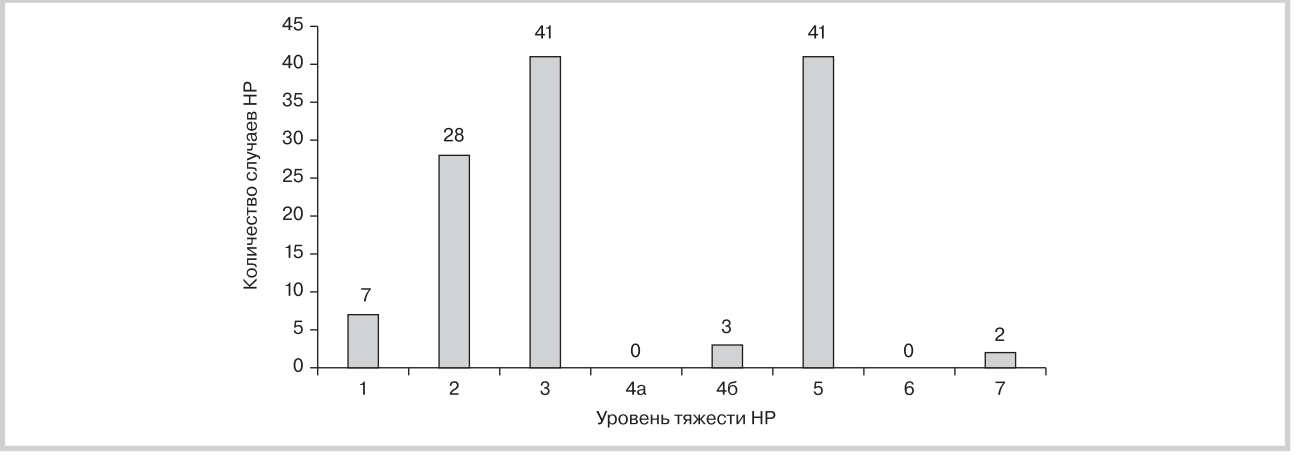


Рис. 5. **Оценка тяжести НР МА согласно методу Хартвига—Зигеля.**

НР — нежелательные реакции.

Fig. 5. **Severity assessment of ADR caused by LA according to Hartwig—Siegel method.**

НР — adverse drug reactions.

Еще одной из использованных в нашем исследовании методик являлся метод Хартвига—Зигеля. Результаты использования этого метода в нашей выборке представлены на **рис. 5**.

Представленные данные позволили классифицировать все НР на препараты МА в соответствии с методом Хартвига—Зигеля на следующие категории: легкой степени тяжести (35 случаев, 28,7%), средней степени (44 случая, 36,1%) и тяжелые НР (43 случая, 35,2%).

Сравнительный анализ результатов определения степени тяжести НР выявил, что применение метода Хартвига—Зигеля и методики Карча—Лазаньи позволило получить практически аналогичные результаты. Балльная оценка тяжести НР с использованием шкалы LDS согласовалась с представленными методами значительно хуже. Однако использование не качественной, а количественной методики, которой является метод LDS, имеет преимущество при статистических расчетах.

Результаты, полученные нами при проведении анализа карт-извещений о НР при использовании МА, сопоставимы с данными других исследований, которые подтверждают высокую частоту развития НР [14—16]. Так, опрос 272 врачей и стоматологов, использующих МА в своей практической деятельности, выявил, что основными побочными реакциями при применении МА являются гипотензия (80,63%), повышение артериального давления (75,34%), обморок (72,84%), абдоминальный дистресс (71,27%), одышка (68,83%), анафилаксия (66,95%) и анафилактический шок (65,53%) [17]. Исследования, проведенные на основании ретроспективного анализа 2780 историй болезни пациентов, обратившихся к врачу-аллергологу в связи с возникновением побочных реакций на лекарственные препараты, в том числе МА (23,4% от общего количества), позволили выявить, что с развитие НР чаще всего связано с применением препаратов группы сложных амидов: лидокаина, ультракаина, артикаина и убистезина [18]. Изучение побочных реакций на препараты группы МА, проведенное учеными Центрального научного-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (Москва), позволило выявить, что распространенность НР на МА составляет 1 случай на 448 инъекций (1:448), при этом истинные аллергические реакции были зарегистрированы в 0,1% случаев [19].

Высокая частота развития НР при применении МА, подтвержденная многочисленными исследованиями, требует от специалистов здравоохранения осуществления рационального выбора и строгого контроля безопасности пациентов при применении таких препаратов. В этом случае выбор МА должен зависеть от аллергоанамнеза, сопутствующих состояний (беременность, лактация), наличия заболеваний ССС, ЦНС и возраста пациента (детский, пожилой возраст). Наблюдение за больными стоит осуществлять с момента введения препарата до полного окончания стоматологической манипуляции, имея в своем распоряжении лекарственные препараты и приборы для оказания неотложной медицинской помощи. Индивидуально для каждого пациента необходимо определять степень риска при применении МА и ограничить использование препаратов, переносимость которых вызывает сомнения.

Заключение

Результаты ретроспективного анализа карт-извещений о нежелательных реакциях местных анестетиков позволили определить, что лидерами по частоте развития таких реакций были препараты лидокаина и комбинированные препараты, содержащие артикаин. Основными клиническими проявлениями НР были реакции гиперчувствительности немедленного типа, нарушения сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Важно отметить также высокую частоту зафиксированных в картах-извещениях случаев неэффективности местных анестетиков, что может быть связано с неправильным выбором дозы действующего вещества или индивидуальными особенностями пациента.

Изучение тяжести нежелательных реакций позволило выявить высокую частоту таких реакций тяжелой и средней степени тяжести, что требует особого внимания стоматолога при применении препаратов данной группы в повседневной практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Овечкин А.М. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии. *Регионалная анестезия и лечение острой боли*. 2013; 7(3):6-15.
Ovechkin AM. Clinical pharmacology of local anesthetics: classical concepts and new perspectives of applying in intensive therapy. *Regional'naya anesteziya i lechenie ostroi boli*. 2013;7(3):6-15. (In Russ.).
2. Карпук И.Ю. Аллергические реакции на местные анестетики: диагностика и профилактика. *Вестник ВГМУ*. 2009;8(3):15-18.
Karpuk IYu. Allergic reactions to local anesthetics: diagnosis and prevention. *Vestnik VGMU*. 2009;8(3):15-18. (In Russ.).
3. Передкова Е.В. Непереносимость местных анестетиков. Алгоритм выбора препарата. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2013;1:44-51.
Peredkova YeV. Local anestethics in tolerance. How to prevent. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya*. 2013;1: 4-51. (In Russ.).
4. Лусс Л.В. Проблемы диагностики и профилактики лекарственной аллергии к местным анестетикам. *Аллергология, иммунология, пульмонология*. 2009;3(35):32-36.
Luss LV. Problems of diagnostics and prevention of a medicinal allergy to local anesthetic drugs. *Allergologiya, immunologiya, pul'monologiya*. 2009; 3(35):32-36. (In Russ.).
5. Мачарадзе Д.Ш. Аллергия на местные анестетики. Роль аллерголога. *Лечащий врач*. 2015;7:66.
Macharadze DSh. Allergy to local anesthetics. *Lechashchii vrach*. 2015;7:66. (In Russ.).
6. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Митронин А.В., Саган Л.Г., Горчаков М.Е., Годунова М.И. Аллергические реакции на местные анестетики и методы их диагностики. *Стоматология для всех*. 2005;3:16-22.
Lebedev KA, Ponyakina ID, Mitronin AV, Sagan LG, Gorchakov ME, Godunova MI. Allergic reactions to local anesthetics and methods for their diagnosis. *Stomatologiya dlya vsekh*. 2005;3:16-22. (In Russ.).
7. Карпук И.Ю., Новиков П.Д., Захарова О.В. Анафилаксия на новокаин и препараты, применяемые при комплексной премедикации. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2009;4:62-67.
Karpuk IYu, Novikov PD, Zakharova OV. Anaphylaxis to novocaine and drugs used in complex premedication. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2009;4:62-67. (In Russ.).

8. Справочник лекарственных препаратов Видаль. Ссылка активна на 10.09.19.
Spravochnik lekarstvennykh preparatov Vidal'. (In Russ.).
https://www.vidal.ru/

9. Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств». Ссылка активна на 10.09.19.
Federal'nyizakonRossiiskoiFederatsii №61-FZ ot 12 aprelya 2010 g. «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». (In Russ.).
https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/

10. Uppsala Monitoring Centre. The use of theWHO-UMC system for standardised case causality assessment. Accessed September 10, 2019.
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHO-causality_assessment.pdf

11. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice. John Wiley & Sons, Ltd.; 2011.

12. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48: 2611-2616.

13. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1997;277:301-306.

14. Grzanka A, Wasilewska I, Sliwczynska M, Misiolek H. Hypersensitivity lo local anesthetics. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016;48(2):128-134.
https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0017

15. Malinovsky JM, Chiriac AM, Tacquard C, Mertes PM, Demoly P. Allergy to local anesthetics: Reality or myth? *La Presse Médicale*. 2016;45(9): 753-757.
https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.05.011

16. Allen G, Chan D, Gue S. Investigation and Diagnosis of an Immediate Allergy to Amide Local Anaesthetic in a Paediatric Dental Patient. *Australian Dental J*. 2017;62(2):241-245.
https://doi.org/10.1111/adj.12501

17. Kaidashev I, Digtiar N, Mormol I, Demidenko O, Granovskaya G et al. Presentation and Management of Local Anesthetic Hypersensitivity in Ukraine. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):AB41.
https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.190

18. Рахматуллина Н.М., Ахмедзянова Д.Г., Сибгатуллина Н.А. Место острых реакций лекарственной гиперчувствительности при использовании местных анестетиков в условиях многопрофильной клиники. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(5):115-118.
Rakhmatullina NM, Akhmedzyanova DG, Sibgatullina NA. The place of acute hypersensitivity drug reactions when using local anestheticsin multidisciplinary clinic setting. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2018; 11(5):115-118. (In Russ.).
https://doi.org/10.20969/vskm.2018.11(5).115-118

19. Кузин А.В., Шафранский А.П., Измайлова З.М., Ремизов Г.В. Стоматологическая помощь пациентам с риском развития побочных реакций на местные анестетики. *Стоматология*. 2018;97(6):63-66.
Kuzin AV, Shafranskii AP, Izmailova ZM, Remizov GV. Dental care for patients at risk of adverse reactions to local anesthetics. *Stomatologiya*. 2018; 97(6):63-66. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/stomat20189706163

20. Рабинович С.А., Заводиленко Л.А. Системная токсичность местных анестетиков. *Стоматология*. 2017;96(2):36-42.
Rabinovich SA, Zavodilenko LA. Sistemnaia toksichnost' mestnykh anestetikov. Systemic toxicity of local anesthetics. *Stomatologiia (Mosk)*. 2017;96(2): 36-42.
https://doi.org/10.17116/stomat201796236-42. (In Russ.).

Поступила: 24.09.2019
Received: 24.09.2019
Принята: 09.10.2019
Accepted: 09.10.2019