Междисциплинарный подход к выбору местного обезболивания у пациентов с бронхиальной астмой (обзор литературы)

И.В. ГОЛОБОРОДОВА*, к.м.н., доцент
Н.С. СМЕТНЕВА*, к.м.н., ассистент
Г.А. ФИЛАТОВА**, к.м.н., ассистент
Ю.Л. ВАСИЛЬЕВ***, к.м.н., доцент
*Кафедра факультетской терапии и профболезней
**Кафедра клинической иммунологии и аллергологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ
***Кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

Interdisciplinary approach to the choice of local anesthesia in patients with bronchial asthma (literature review)

I.V. GOLOBORODOVA, N.S. SMETNEVA, G.A. FILATOVA, Yu.L. VASILYEV

Резюме

Статья посвящена обзору возможных реакций на применение сульфитсодержащих анестетиков и способам выявления и профилактики аллергических реакций в стоматологической практике. Около 7% всех людей, страдающих бронхиальной астмой, имеют повышенную чувствительность к сульфитам. На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе чувствительности к сульфитам, остаются неясными, хотя был предложен ряд потенциальных механизмов, включая генетическую предрасположенность. Несомненно, для оптимального подбора местного анестетика для пациентов с отягощенным аллергоанамнезом потребуется адекватная диагностика возможной лекарственной аллергии, совместное ведение подобных пациентов врачом-стоматологом и аллергологом.

Ключевые слова: **местная анестезия, стоматология, бронхиальная астма, аллергия, сульфиты, местные анестетики.**

Abstract

The article is devoted to the review of possible reactions to the use of sulfite-containing anesthetics and ways to detect and prevent allergic reactions in dental practice. About 7% of all people suffering from bronchial asthma have an increased sensitivity to sulfites. To date, the mechanisms that underlie susceptibility to sulfites remain unclear, although a number of potential mechanisms have been proposed, including genetic predisposition. Undoubtedly, optimal selection of a local anesthetic for patients with weighed allergic anamnesis will require adequate diagnosis of possible drug allergies, joint management of such patients by a dentist and an allergist.

Key words: **local anesthesia, dentistry, bronchial asthma, allergy, sulfites, local anesthetics.**

Актуальность

С внедрением высокоэффективных лекарственных средств в клиническую практику существенно расширяются возможности лечения различных заболеваний. Но наряду с достижениями фармакотерапии, растет и распространенность лекарственных осложнений. Отмечено, что побочные реакции на лекарственные средства встречаются у 1/10 населения планеты и у 20% больных, госпитализированных в стационары. Такая побочная реакция, как лекарственная аллергия, является серьезной жизнеугрожающей проблемой и связана со значительным уровнем смертности. Так, лекарственные препараты могут быть причиной до 20% случаев смерти в результате анафилаксии. При этом только 10% от всех побочных реакций обусловлено лекарственной гиперчувствительностью [17].

В последнее время, в связи с широким использованием местных анестетиков (МА) в клинической практике, особенно в стоматологии, увеличивается процент больных лекарственной аллергией на эти препараты. Действительно, ни одна стоматологическая практика не обходится без применения местных анестетиков. Так было подсчитано, что около 200 млн флаконов стоматологических местных анестетиков используются в

год в Соединенных Штатах Америки, 370 млн ежегодно в Великобритании и 11 млн в Австралии [21].

Аллергические реакции на МА при проведении стоматологических вмешательств представляют собой достаточно известную и сложную проблему. Именно их подозревают при развитии любых нежелательных явлений, возникших во время местной анестезии. При этом большая сложность заключается в отсутствии утвержденных междисциплинарных клинических рекомендаций по диагностике неблагоприятных реакций на лекарства.

Тем не менее, истинные аллергические реакции в ответ на местные анестетики встречаются достаточно редко. В худшем случае они составляют около 1% от всех нежелательных явлений, возникающих при введении этих препаратов [24, 3].

Чаще всего нежелательные реакции связаны со страхом или тревожностью пациента, случайным внутрисосудистым введением МА, токсической реакцией на передозировку препарата или идиосинкразией [21].

Для безопасной анестезии врачу необходимо заранее выявить такие состояния, как фобии, связанные с инъекциями, а также тяжелую почечную или печеночную недостаточность [19]. Кроме того, необходимо строго соблюдать рекомендованные схемы дозирования препарата, не превышая максимально допустимые дозировки, и соблюдать протоколы безопасного проведения анестезии. Важно учесть возможность лекарственных взаимодействий, если больной получает какую-либо терапию на момент посещения врача-стоматолога. В такой ситуации самый надежный способ выявить риск нежелательных реакций – тщательный сбор анамнеза перед стоматологическим вмешательством.

Повышенная тревожность больного имеет большое значение в стоматологии. Она способствует развитию множества психогенных реакций, которые становятся наиболее частой причиной плохого самочувствия пациента в кабинете стоматолога. Именно психогенные реакции обычно ошибочно расценивают как проявление аллергической реакции. Фобии, связанные с инъекциями, панические атаки и вазовагальные обмороки связаны с повышенной тревожностью и могут сопровождаться уртикарной сыпью, местным отеком, бронхоспазмом и потерей сознания. В подобных ситуациях могут появиться такие симптомы, как гипервентиляция, тошнота, рвота, нарушения сердечного ритма и артериального давления. Поэтому очень важно отличать аллергическую реакцию от подобных состояний.

Лекарственная аллергия к МА может протекать по различным механизмам: анафилактическому, цитотоксическому, иммунокомплексному, клеточно-опосредованному и псевдоаллергическим механизмам [3]. В случае истинных аллергических реакций наиболее частыми реакциями являются анафилактическая реакция типа I и типа IV с гиперчувствительностью замедленного типа. Реакции немедленной гиперчувствительности типа I являются наиболее серьезными и могут угрожать жизни пациента [21, 22].

Большой проблемой для врача-стоматолога является подбор МА у пациента с отягощенным аллергологическим анамнезом. Так, по данным отечественных авторов, среди 289 пациентов с лекарственной непереносимостью реакции на МА наблюдались у 14,5% [10].

Среди аллергических заболеваний бронхиальная астма (БА) занимает особое место в связи с ее широким распространением и тяжестью течения. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 235 млн человек, страдающих этим заболеванием, и с каждым годом эта цифра будет только расти [3].

Так, из 83 пациентов с атопической и смешанной БА, находившихся на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении ГКБ им. Е.О. Мухина в период с 27.03.2017 г. по 27.06.2017 г., у 25 были выявлены признаки лекарственной аллергии/непереносимости. При этом непереносимость местных анестетиков (новокаин, лидокаин) встречалась у каждого пятого из них (что составило около 6% от общего числа больных с БА).

По данным Успенской К. С. (2008), среди больных атопической БА с латексной аллергией у 10% выявлен клеточно-опосредованный тип лекарственной аллергии к МА [8].

Выбор анестетика у астматиков весьма затруднителен. Очень важно знать, какие виды анестезии можно делать при БА, а какие – строго противопоказаны.

По химической структуре местные анестетики подразделяют на две группы:

— первая группа — сложные эфиры, производные параамино- и бензойной кислоты (кокаин, прокаин, ларокаин, минокаин, тетракаин, бенкаин, цегновокаин);

— вторая группа — амиды (лидокаин, мепивакаин, артикаин, бупивакаин, ропивакаин) и другие (прамокоин, диклонина гидрохлорид).

Первая группа обладает наибольшей аллергенностью, наибольшими вазодилатирующими свойствами, что требует высоких концентраций вазоконстриктора, поэтому использование препаратов новокаина у пациентов группы риска нежелательно [1]. По данным Всесоюзного центра по изучению побочного действия ЛС, частота анафилактического шока на новокаин составляет 5,6% [6]. Поэтому предпочтение при БА отдается препаратам из второй группы. Так, метаболиты артикаина не являются иммуногенными, следовательно, препарат крайне редко вызывает побочные аллергические реакции [14], 90% действующего вещества гидролизуется в кровяном русле, что значительно снижает степень его биотрансформации в печени [25].

Известен факт, что перекрестные реакции между двумя группами анестетиков не встречаются [6]. Однако эти реакции могут отмечаться внутри группы между препаратами, имеющими сходную химическую структуру. Так, производные бензойной кислоты могут перекрестно реагировать с другими препаратами, содержащими парааминогруппу (табл. 1) [5].

Аллергические реакции могут провоцировать не только сами анестетики (сложные эфиры и амиды), но и консерванты, входящие в состав раствора для местной анестезии.

Добавление вазоконстрикторов, в частности адреналина и эпинефрина, позволяет продлить время действия МА и ограничить его системную токсичность. Это позволяет проводить длительные стоматологические вмешательства без возникновения болевого синдрома во время лечения и необходимости в повторной анестезии.

Однако вазоконстрикторы могут окисляться при хранении, поэтому для предотвращения раннего окисления в состав анестетика необходимо добавлять консерванты. Самыми распространенными веществами, использующимися для увеличения сроков

Таблица 1. **Перекрестное реагирование в группах местных анестетиков**

Парааминогруппа	• Новокаин (прокаин гидрохлорид). • Другие эфиры бензойной кислоты: анестезин (анесталгин, этил аминобензоат, бензокаин, топаналгин и др.), дикаин (тетракаин и пр.), кокаин, бутамбен, пропаракаин (алкаин). • Комбинированные лекарственные средства, содержащие эфиры бензойной кислоты(меновазин, анестезол, алмагель А). • Новокаинамид. • Сульфаниламиды (стрептоцид, фталазол, сульфасалазин, сульфацил-натрий (альбуцид)). • Сульфанилмочевины (букарбан). • ПАБК и ее производные. • ПАСК и ее производные. • Этакридиналактат(риванол)
Лидокаин (ксилокаин) и другие амидные производные)	• Другие амидные производные: мепивакаин, (скандонест), прилокаин, бупивакаин (маркаин), артикаин (ультракаин, убистезин, септонест). • Комбинированные лекарственные средства, содержащие лидокаин (проктогливенол, отипакс, инстиллагель, амистад гель, стрепсилс плюс и др.).

хранения растворов с МА, являются сульфитные соединения.

Сульфиты широко известны и распространены не только в фармацевтической, но и в косметической и пищевой промышленности. Ингредиентами, которые содержат сульфиты, являются: диоксид серы, бисульфит калия, метабисульфит калия, гидросульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия. Диоксид серы, некоторые сульфиты, бисульфиты и пиросульфиты разрешены практически во всех странах для консервирования многих продуктов питания (в основном растительных) и маркируются кодом с Е-220 по Е-228.

Эти сульфиты часто входят в состав лекарств и таких пищевых продуктов, как картофельные чипсы, креветки, сухофрукты, пиво и вино (причем именно к вину отмечается наибольшая чувствительность), и нередко причастны к развитию тяжелых обострений БА. В случае доказанной аллергии на пищевой продукт или пищевую добавку исключение этого продукта может привести к снижению частоты обострений БА [13].

Около 7% всех людей, страдающих БА, имеют повышенную чувствительность к сульфитам [26]. Имеются сведения о том, что местное, пероральное или парентеральное воздействие сульфитов вызывает ряд неблагоприятных клинических эффектов у чувствительных людей, начиная от дерматита, крапивницы, гиперемии кожного покрова, гипотонии, боли в животе и диареи, до угрожающих жизни анафилактических и астматических реакций. На сегодняшний день механизмы, лежащие в основе чувствительности к сульфитам, остаются неясными, хотя был предложен ряд потенциальных механизмов, включая генетическую предрасположенность. Так сульфит-ион способен вызывать у детей с атопической БА и атопическим дерматитом высвобождение медиаторов аллергического воспаления в отсутствие IgE-зависимой реакции. Это может приводить к появлению приступов БА или явлений дерматита в отсутствие аллергена и к усилению ответа на аллерген при действии сульфитных соединений. Кожные пробы у этих больных, как правило, отрицательны, поэтому диагноз можно установить лишь при соответствующем тесте [11].

Как правило, нежелательные эффекты от воздействия сульфитов возникают при потреблении продуктов и напитков, содержащих эти добавки, однако подобные эффекты могут возникнуть также при применении фармацевтических продуктов. Чаще всего реакция на сульфитные добавки возникает при нанесении местнодействующих лекарственных средств. Тем не менее, кожные реакции также могут возникать после приема внутрь или парентерального ведения сульфитов. В большинстве исследований сообщается о 3-10% чувствительных к сульфитам больных БА [23].

При этом степень тяжести этих реакций значительно варьируется, и серьезному риску, в большей степени, подвергаются стероид-зависимые астматики, имеющие выраженную гиперреактивность дыхательных путей, пациенты с тяжелыми аллергическими реакциями и дети с БА.

Однако необходимо учитывать, что доза сульфитов, способная вызвать обострение БА, варьирует от 5 до 200 мг [9]. Как правило, подобные дозы сульфитов больные получают с продуктами питания и напитками. Например, в 100 мл фруктового сока содержится 30 мг сульфитов, в 100 мл белого десертного вина – до 40 мг, а в 100 г сухофруктов содержится 370 мг вещества. К тому же ежедневно организм человека производит около 1 г эндогенных сульфитов. Концентрация же их в составе раствора МА — всего 0,375-0,5 мг/мл (т.е. не более 1 мг сульфитов в 2 мл анестетика). Сказанное выше позволяет утверждать, что применение МА, содержащих сульфиты даже у больных с тяжелой БА или лекарственной аллергией, обусловлено довольно низким риском развития тяжелых нежелательных реакций или обострения астматического заболевания.

Но даже относительно низкий риск необходимо учитывать, и для таких пациентов связь пищевой аллергии и БА может явиться причиной возможного развития нежелательной реакции на анестетик с сульфитными консервантами.

Сегодня существует большое количество безсульфитных анестетиков, однако эти препараты отличаются достаточно коротким периодом действия (табл. 2).

Таким образом, врачу-стоматологу необходимо всесторонне оценивать как анамнез больного, так и предполагаемый объем и длительность предстоящего вмешательства.

С одной стороны, у больных с тяжелым течением БА, множественными аллергическими реакциями и пищевой аллергией необходимо рассмотреть возможность применения безсульфитных анестетиков без вазоконстриктора. С другой стороны, применение анестетиков с вазоконстриктором позволяет уменьшить общую дозу анестетика за счет уменьшения кратности введения препарата при длительном стоматологическом лечении и, тем самым, снижает риск превышения максимально допустимой дозировки.

Также необходимо учитывать возможность развития нежелательных лекарственных реакций на МА, как результат аллергии на латекс, содержащийся в резиновых изделиях медицинского назначения, резиновых пробках и других стоматологических материалах [16].

Таблица 2. **Примерная длительность анестезии с применением и без применения вазоконстриктора**

Название анестетика	Длительность анестезии (мин.)	
	Без вазоконстриктора	С вазоконстриктором
Новокаин	15-30	30-40
Лидокаин	30-60	120-130
Мепивакаин	45-90	120-360
Прилокаин	30-90	120-360
Атрикаин	60	180
Бупивакаин	120-240	180-240

Кроме того, потенциальными аллергенами могут быть, например, синие красители или оксид этилена, используемые в стерилизации, а также антисептики, которые используются при обработке кожи и слизистых перед хирургическим вмешательством, такие как, например, хлоргексидин. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) 2 февраля 2017 г. выпустило сообщение, предупреждающее о том, что при применении безрецептурных кожных антисептических препаратов на основе хлоргексидина глюконата были зарегистрированы случаи серьезных аллергических реакций. Управлению известно о 52 случаях анафилаксии при использовании предназначенных для нанесения на кожу препаратов хлоргексидина глюконата за 46 лет с января 1969 г. по начало июня 2015 г. В случаях подтвержденной или подозреваемой аллергии на хлоргексидина глюконат в анамнезе медицинским работникам надлежит рассматривать альтернативные антисептики, например, спирты, бензалкония хлорид или парахлорометаксиленол [12].

Диагностика лекарственной аллергии является одной из самых сложных проблем современной клинической иммунологии и аллергологии. Информативных тестов для диагностики лекарственной аллергии на местные анестетики in vitro не существует.

В последние годы в клинической практике наиболее часто для диагностики ЛА используется ТТЕЭЛ (тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов in vivo), который отличается простотой выполнения, высокой информативностью, не требует дорогостоящего оборудования, может применяться как в условиях стационара, так и в поликлинике, выполняется врачом аллергологом-иммунологом [7, 8]. Зарубежные авторы рекомендуют проводить тесты в контексте дозирующего тестирования [15]. С 15-минутным интервалом проводят кожный прик-тест с неразведенным анестетиком, если результат отрицательный, то вводят 1 мл разведенного 1:100 препарата подкожно, если нет местной реакции, то вводят 0,1 мл разведенного 1:10, если нет местной реакции, то вводят 1 мл и затем 2 мл неразведенного МА подкожно. Следует подчеркнуть, что в кабинете, где проводятся провокационные тесты, обязательно должен быть противошоковый набор [4].

При необходимости экстренного оперативного вмешательства, экстракции зубов и при невозможности уточнения характера имевшихся нежелательных реакций лицам с отягощенным фармакологическим анамнезом следует обязательно проводить премедикацию: за 1 час до вмешательства внутривенно капельно ввести 4 (8) мг дексазона или 30 (60) мг преднизолона на физиологическом растворе и 2 мл тавегила на физиологическом растворе или 5% глюкозе.

Таким образом, основным методом борьбы с лекарственной аллергией на МА пациентов с БА является профилактика ее развития. Для этого необходим тщательный сбор и анализ аллергологического и фармакологического анамнеза пациента с учетом его соматического состояния, возраста, сопутствующих заболеваний, а также знаний особенностей вводимого МА, его перекрестных реакций с другими лекарственными препаратами, содержания в анестетиках красителей, парабенов, консервантов, возможность аллергической реакции на другие вещества, совместно применяемые с анестетиками. Отечественными авторами [2] установлена необходимость оптимизации диагностики у больных бронхиальной астмой реакций гиперчувствительности к метабисульфиту натрия для дальнейших научных разработок алгоритма выбора безопасного местного обезболивания на амбулаторном стоматологическом приеме. Несомненно, для оптимального подбора МА для пациентов с отягощенным аллергоанамнезом потребуется адекватная диагностика возможной лекарственной аллергии, совместное ведение подобных пациентов врачом-стоматологом и аллергологом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимова Е. Н. Клиническое обоснование выбора средств для местного обезболивания при амбулаторных стоматологических вмешательствах: Автореф. дис. … канд. мед. наук. — М.: 1998. — 24 с.

Anisimova E. N. Klinicheskoe obosnovanie vybora sredstv dlja mestnogo obezbolivanija pri ambulatornyh stomatologicheskih vmeshatel'stvah: Avtoref. dis. … kand. med. nauk. — M.: 1998. — 24 s.

2. Анисимова Е. Н., Громовик М. В. Особенности безопасного местного обезболивания у пациентов с бронхиальной астмой // Стоматология. 2017. №96 (3). С. 52-54.

Anisimova E. N., Gromovik M. V. Osobennosti bezopasnogo mestnogo obezbolivanija u pacientov s bronhial'noj astmoj // Stomatologija. 2017. №96 (3). S. 52-54.

3. Информационный бюллетень №307, 2011, сайт ВОЗ, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/ru/.

Informacionnyj bjulleten' №307, 2011, sajt VOZ, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/ru/.

4. Лекарственная аллергия: метод. рекомендации для врачей / под ред. Р.М. Хаитова. — М.: Фармаруспринт медиа, 2012. — С. 51-52.

Lekarstvennaja allergija: metod. rekomendacii dlja vrachej / pod red. R.M. Haitova. — M.: Farmarusprint media, 2012. — S. 51-52.

5. Лекарственная аллергия: метод. рекомендации для врачей / под ред. Р.М. Хаитова. — Фармарус принт медиа, 2012. — С. 33.

Lekarstvennaja allergija: metod. rekomendacii dlja vrachej / pod red. R.M. Haitova. — M.: Farmarus print media, 2012. — S. 33.

6. Лопатин А. С. Лекарственный анафилактический шок. — М.: Медицина, 1983. – С. 158.

Lopatin A. S. Lekarstvennyj anafilakticheskij shok. — M.: Medicina, 1983. – S. 158.

7. Лусс Л. В. Аллергия и псевдоаллергия в клинике: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993.

Luss L. V. Allergija i psevdoallergija v klinike: Dis. ... d-ra med. nauk. — M., 1993.

8. Лусс Л. В. Проблемы диагностики и профилактики лекарственной аллергии к местным анестетикам // Практическая медицина. 2009. №35. С. 33.

Luss L. V. Problemy diagnostiki i profilaktiki lekarstvennoj allergii k mestnym anestetikam // Prakticheskaja medicina. 2009. №35. S. 33.

9. Мачарадзе Д. Ш. Аллергия на местные анестетики. Роль аллерголога // Лечащий врач. 2015. №7. С. 66.

Macharadze D. Sh. Allergija na mestnye anestetiki. Rol' allergologa // Lechashchij vrach. 2015. №7. S. 66.

10. Мясникова Т. Н. Распространенность, особенности клинического течения, диагностика лекарственной непереносимости: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.

Mjasnikova T. N. Rasprostranennost', osobennosti klinicheskogo techenija, diagnostika lekarstvennoj neperenosimosti: Dis. ... kand. med. nauk. — M., 2004.

11. Окунева Т. С., Пампура А. Н., Погомий Н. Н., Святкина О. Б., Чернова О. И. Роль сульфитных соединений в течении бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998. №6. С. 15-19.

Okuneva T. S., Pampura A. N., Pogomij N. N., Svjatkina O. B., Chernova O. I. Rol' sul'fitnyh soedinenij v techenii bronhial'noj astmy i atopicheskogo dermatita u detej // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 1998. №6. S. 15-19.

12. Сайт клиническая фармация: http://clinical-pharmacy.ru/digest/farmakonadzor/6579-fda-preduprezhdaet-hlorgeksidin-mozhet-vyzyvat-tyazhelye-allergicheskie-reakcii.html.

Sajt klinicheskaja farmacija: http://clinical-pharmacy.ru/digest/farmakonadzor/6579-fda-preduprezhdaet-hlorgeksidin-mozhet-vyzyvat-tyazhelye-allergicheskie-reakcii.html.

13. Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Белевский А. С., Бушманов А. Ю., Васильева О. С., Волков И. К., Геппе Н. А., Княжеская Н. П., Кондюрина Е. Г., Колосова Н. Г., Мазитова Н. Н., Малахов А. Б., Мещерякова Н. Н., Ненашева Н. М., Ревякина В. А., Шубин И. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. — М., 2016. — 55 с. — http://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf.

Chuchalin A. G., Ajsanov Z. R., Belevskij A. S., Bushmanov A. Ju., Vasil'eva O. S., Volkov I. K., Geppe N. A., Knjazheskaja N. P., Kondjurina E. G., Kolosova N. G., Mazitova N. N., Malahov A. B., Meshherjakova N. N., Nenasheva N. M., Revjakina V. A., Shubin I. V. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju bronhial'noj astmy. — M., 2016. — 55 s. — http://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf Ssylka aktivna na 01.12.2016.

14. Becker D. E., Reed K. L. Essentials of local anesthetic pharmacology // Anesthesia progress. 2006. Т. 53. №3. С. 98-109. – doi: 10.2344/0003-3006(2006)53.

15. Grammer L. C., Greenberger P. A. Drug allergy and protocols for management of drug allergies, 3rd ed. – Ocean Side Publications Inc., 2003. – P. 29-31.

16. Hole M., Manson A., Seneviratne S. et al. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective // BJA. 2012. №108. P. 903-911. – doi: 10.1093/bja/aes348

17. Pawankar R. et al. World Allergy Organisation (WAO) White Book on Allergy: update 2013. — Milwaukee: World Allergy Organization, 2013. – P. 64.

18. Pichler W. J. (ed.). Drug hypersensitivity. - Karger Medical and Scientific Publishers, 2007.

19. Rosenberg P. Maximum recommended doses of local anaesthetics - need for new recommendations? // Highlights in Regional Anaesthesia and Pain Therapy. XI. - Special Edition World Congress on Regional Anaesthesia and Pain Therapy - Barselona, Spain, 2002. - P. 30-34.

20. Sambrook P. J. et al. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions // Australian dental journal. 2011. Т. 56. №2. С. 148-153. – doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01316.x

21. Scott D. S., Hirschman R. Psychological aspects of dental anxiety in adults // The Journal of the American Dental Association. 1982. Т. 104. №1. С. 27-31.

22. Speca S. J., Boynes S. G., Cuddy M. A. Allergic reactions to local anesthetic formulations // Dental Clinics of North America. 2010. Т. 54. №4. С. 655-664. — doi: 10.1016/j.cden.2010.06.006

23. Vally H., Misso N. L. A., Madan V. Clinical effects of sulphite additives // Clinical & Experimental Allergy. 2009. Т. 39. №11. С. 1643-1651.

24. Yagiela J. A., Dowd F. J., Neidle E. A. (ed). Pharmacology and therapeutics for dentistry. 5-th ed. — Mosby Inc., 2004.

25. Yapp K. E., Hopcraft M. S., Parashos P. Articaine: a review of the literature // British dental journal. 2011. Т. 210. №7. С. 323-329. — doi: 10.1038/sj.bdj.2011.240

26. Asthma triggers. Asthma UK. — https://www.asthma.org.uk/advice/triggers/.

Поступила 25.07.2017

Координаты для связи с авторами:
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1