



Попруженко Т.В. ✉, Быкова У.О.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Местное обезболивание на детском терапевтическом приеме. Часть I

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 19.04.2022

Принята: 16.05.2022

Контакты: tatsiana.papruzenka@gmail.com

Резюме

В статье изложены современные представления о возможностях эффективного и безопасного контроля боли во время лечения зубов. Сделан акцент на особенностях выбора метода анальгезирующего пособия, лекарственных средств и оснащения, выполнения местной анестезии различными методами, а также на организационных и психологических аспектах применения местной анестезии на детском терапевтическом приеме. В первой части обсуждаются механизмы боли и анальгезии, доступные стратегии анальгезии, полезные и нежелательные реакции на лекарственные средства для местной анестезии, во второй части – технологические и организационные аспекты применения местной анестезии в полости рта.

Ключевые слова: местная анестезия, терапевтическая стоматология, дети

Popruzenko T. ✉, Bykova U.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Local Anesthesia in Outpatient Dental Therapeutic Care for Children. Part I

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 19.04.2022

Accepted: 16.05.2022

Contacts: tatsiana.papruzenka@gmail.com

Abstract

The article outlines the modern ideas about the possibilities of effective and safe pain control during dental treatment. Emphasis is placed on the features of the choice of the method of analgesic aids, medicines and equipment, the implementation of local anesthesia by various methods, as well as on the organizational and psychological aspects of the use of local anesthesia in children's therapeutic dental treatment. In the first part, the authors describe the mechanisms of pain and analgesia, available analgesic strategies, and beneficial and adverse reactions to drugs for local anesthesia, in the second part, the



technological and organizational aspects of the practice of local anesthesia in the oral cavity are discussed.

Keywords: local anesthesia, therapeutic dentistry, children

Стоматолог, взявший на себя труд лечить детей, постоянно озабочен не только и даже не столько выполнением рутинных манипуляций с зубами, сколько созданием и сохранением условий, в которых поведение ребенка позволит выполнить техническую работу безопасно и качественно, – как минимум неподвижности рабочего поля. Известно, что дети, набор стратегий копинга которых в силу возраста обычно невелик, на разнообразные неприятности, причиняемые стоматологом, чаще всего реагируют некооперативно (протестами, агрессией, избеганием и т. д.); среди объективных причин «плохого поведения» маленького пациента безусловным лидером является боль, причиняемая врачом [14, 21]. Боль, пережитая при стоматологических манипуляциях, ложится в основу ятрогенного дентального страха и дентофобии детей и подростков [30].

Боль в современной стоматологии

Международная ассоциация изучения боли IASP определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или напоминающее таковое» и подчеркивает, что боль не сводится только к ноцицепции, но опосредуется биологическими, психологическими и социальными факторами, в том числе личным жизненным опытом [28].

Для того, кто имеет дело с детьми, важно примечание IASP о том, что неспособность рассказать о боли не исключает возможности ее существования [28] – следует не ждать жалобы от ребенка, но пристально следить за его невербальными, в т. ч. произвольными, реакциями на каждую потенциально болезненную манипуляцию [30]. Важно, однако, учитывать, что дети, равно как и тревожные пациенты разного возраста, могут негативно реагировать на любые ятрогенные тактильные, термические ощущения и даже на само состояние анестезии; предварительная пошаговая адаптация к процедурным раздражителям во многих случаях решает эту проблему [30]. С другой стороны, IASP указывает на необходимость уважительного отношения к каждому сообщению пациента о переживании им боли [28]: ребенок, кажущийся агравантом, может действительно страдать от поверхностных манипуляций врача при необычно низком пороге болевой чувствительности (так бывает с девочками в раннем подростковом возрасте [18]), в силу измененного состояния пульпы при неглубоком кариозном поражении (например, при моляро-резцовой гипоминерализации), при недостаточной эффективности стандартной анестезии как следствия особенностей анатомии зубов и челюстей, воспалительных изменений и т. д. [22].

В современных условиях боль при лечении зубов уже нельзя считать неизбежной; при планировании потенциально болезненных для ребенка процедур стоматологический персонал должен быть готов грамотно использовать современные возможности биохевиорального менеджмента и анестезиологии, в том числе интраоральной инъекционной анальгезии. Появляются хорошие новости: по мере продвижения

современных технологий в детскую стоматологию уровень негативного отношения подрастающих пациентов к лечению зубов снижается [25].

Нейрофизиология боли, возникающей при лечении зубов

Путь боли представляют как рефлекторную цепь, состоящую из рецепторов, проводящих путей и различных отделов мозга, формирующих чувство боли и ответные реакции на нее [22].

Боль, возникающую при манипуляциях в полости рта, чаще всего классифицируют как физиологическую поверхностную [13]. Формирование стартового потенциала действия в ноцирецепторах (*nocivis* (лат.) – «вредный»)*, а затем и усиление импульсного болевого потока по нервным волокнам связывают с действием химических медиаторов (алгогенов), ассоциированных с повреждением тканей, локальной гипоксией и воспалением. Полагают, что сеть ноцицепторов в тканях зуба – самая плотная в организме человека (до 750 000/см² против 200/см² в коже [13]).

Чувствительная иннервация тканей верхней челюсти осуществляется второй ветвью *n. trigeminus* (V2): после ее разветвления *n. posterior superior alveolar* (PSA) иннервирует пульпу и периодонт третьих и вторых постоянных моляров, а также небного и дистально-щечного корня первых моляров, ветви *n. middle superior alveolar* (MSA) – мезиально-щечного корня первых моляров и премоляров, ветви *n. anterior superior alveolar* (ASA) – клыков и резцов**); за чувствительность вестибулярной десны и слизистой оболочки в зоне резцов, клыков и премоляров ответственны ASA и MSA, за чувствительность тканей нёба и оральной десны в зоне резцов и клыка – *n. nasopalatinus*, в зоне премоляров и моляров – *n. palatinus major*. Иннервация зубов и периодонта нижней челюсти обеспечивается сенсорной частью третьей ветви (V3) *n. trigeminus*: чувствительность пульпы – *n. alveolaris inferior****; мягких тканей – *n. alveolaris inferior* (вестибулярная десна резцов, клыков и премоляров), *n. buccalis* (вестибулярная десна моляров) и *n. lingualis* (оральная десна всех зубов) [22].

Проведение болевого сигнала по многоступенчатому пути принято описывать теорией входных ворот (R. Melzack, P. Wall, 1965) [23], в соответствии с которой, в частности, афферентные сигналы конкурируют между собой за возможность дальнейшего проведения через так называемые промежуточные релейные нейроны, а те в свою очередь находятся под тормозящим или возбуждающим контролем высших центров. Сдерживающие механизмы входных ворот с участием таких гуморальных систем, как опиоидная, холин-ГАМК-эргическая, моноаминергическая (норадреналин, дофамин, серотонин), а также ряда гормональных продуктов (вазопрессин, окситоцин, соматостатин и др.) образуют антиноцицептивную систему, контролирующую активность ноцицептивной [13].

Тройничный путь поверхностной боли проходит путь от расположенных в зоне вмешательства тканевых ноцирецепторов через волокна дентального сплетения

* Сохраняется версия о том, что высокоинтенсивные стимулы, вызывающие боль, могут восприниматься и механо-, и терморецепторами. Кроме того, болевой сигнал могут формировать поврежденные нервы [13].

** MSA отсутствует у 30–50% людей; иннервация указанной зоны в таких случаях осуществляется PSA или, чаще, ASA [22].

*** В ряде случаев сенсорную иннервацию резцов, а также моляров нижней челюсти (чаще мезиального корня первого моляра) выполняет *n. mylohyoideus*, отделяющийся от *n. alveolaris inferior* до его входа в нижнечелюстной канал [22].



в кости челюсти по ветви тройничного нерва до первых чувствительных нейронов в гассеровом узле, следует ко вторым нейронам в стволе мозга, затем пересекает центральную линию и достигает третьих чувствительных нейронов в ядрах таламуса, вызывая там генерализованное возбуждение; сигнал, сформированный в результате взаимодействия ноци- и антиноцептивной систем, по аксонам третьих нейронов передается в зону первичной соматосенсорной коры, локализующейся в постцентральной извилине теменной доли большого полушария головного мозга – так возникает немедленное осознание точно локализованной боли в полости рта [13].

Стратегии минимизации боли при лечении ребенка

Контроль ятрогенной боли в принципе возможен на каждом этапе чувствительного тройничного пути.

В основу контроля боли в современной терапевтической стоматологии, и прежде всего в детской практике, положено предпочтение неоперативных или минимально инвазивных технологий лечения кариеса зубов, сводящих к минимуму повреждающее/аллогенное воздействие на ткани [30].

Если выполнения потенциально болезненных манипуляций не избежать, при выборе методов/средств обезболивания следует помнить о требованиях к их эффективности и безопасности. Идеальные метод/средство для анальгезии стоматологических процедур:

- демонстрируют низкую системную токсичность;
- вызывают изменения транзиторные и полностью обратимые;
- обеспечивают эффективную анальгезию на поверхности и внутри тканей;
- быстро индуцируют нужный клинический эффект;
- работают с оптимальной продолжительностью [22].

Современный арсенал методов контроля тройничного пути боли можно представить так:

- применение местных анестезирующих средств, блокирующих формирование и проведение болевого импульса на участках до первого нейрона;
- аудио-, электро-, механо-, вибро-, криовоздействие в зоне манипуляций, акупунктура для конкурентного блока проведения болевого импульса через релейные нейроны;
- назначение внутрь противовоспалительных лекарственных средств для снижения притока аллогенов в ноцицептивную систему;
- минимизация процедурных триггеров тревоги, страха ради сохранения баланса между ноци- и антиноцицептивной системами;
- легкая и умеренная седация для центрального подавления тревожных эмоций;
- глубокая седация и общая анестезия для блокады восприятия боли на уровне ЦНС.

Общая анестезия предполагает медикаментозное обратимое торможение передачи афферентных сигналов в центральной нервной системе, что обеспечивает выключение сознания и, соответственно, чувствительности, а также подавление некоторых рефлексов, снижение тонуса скелетных мышц и т. д. Глубокая седация граничит с общей анестезией, но отличается от последней сохранением спонтанного дыхания; лучшие из седативных средств обеспечивают значительное снижение тревожности и чувства боли, мышечную релаксацию и антероградную амнезию, однако они не

свободны от нежелательных эффектов и требуют госпитальных условий. Общая анестезия является единственным решением в ситуации, когда местная анестезия для обеспечения лечения зубов не может быть выполнена по объективным причинам; в остальном общая анестезия или глубокая седация ребенка может быть признана рациональной, если установлено, что он не способен / не готов (при неотложных обстоятельствах) сотрудничать со стоматологом и/или объем лечения зубов предполагает слишком большое для ребенка / его семьи количество визитов [8].

Умеренная седация с применением бензодиазепинов (веществ, синергичных ГАМК) и минимальная седация с применением смеси закиси азота и кислорода (синергичной опиоидной системе и ГАМК), широко применяемые в амбулаторной стоматологической практике, сохраняют рефлексы и сознание, более или менее значительно снижают уровень тревожных эмоций, но не исключают потребности в местной анестезии при болезненных манипуляциях (хотя и повышают шансы на ее выполнение) [30].

Эффективный средовой и бихевиоральный контроль тревожности способных к сотрудничеству детей на этапах амбулаторного стоматологического приема – важное условие сохранения баланса ноци- и антиноцицептивных систем при манипуляциях. К наиболее важным мерам контроля тревожности относят спокойную подготовку ребенка к визиту обученными родителями с устойчивой заменой привычных, но пугающих терминов (сверлить, заморозка, укол, игла, шприц) нейтральными (чистить, сонное лекарство для микробов, насос), комфорт семьи в короткий период ожидания приема, чистый воздух и неагрессивный дизайн кабинета, дружелюбное поведение персонала, фоновое присутствие кооперативного родителя при лечении ребенка, достижение информированного согласия ребенка на каждую манипуляцию в системе «говорю – показываю – делаю», отлаженность оборудования (минимальную вибрацию бора, контролируемый поток воды, надежный слюноотсос и т. д.) [30].

Существенную помощь в достижении анестезии (что особенно трудно в ситуации необратимого пульпита, острого периодонта и т. д.) могут оказать принятые внутрь за час до приема нестероидные противовоспалительные средства, снижающие уровень синтеза эндогенных простагландинов в зоне воспаления; доказан эффект оральной премедикации ибупрофеном в дозе >400 мг для взрослых [16]; для детской стоматологической практики рекомендованы ибупрофен и напроксен в дозах, рассчитанных с учетом массы тела [21].

Аудиоанальгезия – метод отвлекающего воздействия, основанный на конкуренции аудиосигналов и болевых импульсов в «системе ворот». Прослушивание приятной для пациента музыки (как и предоставление видеоряда) помогает несколько снизить уровень тревоги; для анестезии же применяют «белый шум» – динамическую смесь звуковых сигналов с равно представленными различными характеристиками частоты в диапазоне от 16 до 18 000 Гц и уровнем сигнала до 100 дБ при болевом пороге 130 дБ с эффектом перемещения в пространстве. Анальгезирующий эффект аудиоанальгезии проявляется в повышении порога болевой чувствительности зубов (с 6 до 20 мкА) и при использовании для обезболивания инъекции анестетика у детей уступает таковому TENS и виброанальгезии (см. ниже) [10].

Электронная дентальная анестезия (чрескожная стимуляция нервов TENS, Shealy, 1967) – короткоимпульсная электротерапия (сила тока 5–10 мА, частота 40–400 имп/сек), выполняемая при помощи физиотерапевтических аппаратов «Стрела-01», Trio,

Tenscaro, «МЕД-Комби» и т. д., для детей старше 12 лет в режиме самоконтроля. Электрическая цепь собирается таким образом, чтобы ток проходил через область с источником болевых импульсов; эффект наступает спустя 3–15 мин. и сохраняется около часа. Метод позволяет добиться гипоанальгезии, что может быть достаточно для безболезненного наложения кламмеров коффердама, выполнения профессиональной гигиены, но не для лечения зубов [29].

Акупунктура (асу – «игла», puncture – «прокол» (лат.)) – метод традиционной рефлексотерапии, основанный на стимулировании некоторых точек на коже различными способами: тонкой иглой, механическим давлением, звуковой, электро-, фотоэнергией и т. д. Механизмы обезболивающего эффекта акупунктуры сегодня связывают с теорией входных ворот, в т. ч. с высвобождением медиаторов антиноцицептивной системы. Сообщают, что трехминутный массаж точки LI 4 Хэ-гу, расположенной на тыльной стороне ладони в ямке между большим и указательным пальцем, выполненный с применением игл на обеих руках, уверенно снижает болезненность последующей инъекции местного анестетика для лечения зубов у детей [6], а минутное воздействие на точку LI 4 низкоинтенсивным инфракрасным лазерным светом дает у детей более выраженный эффект, чем стандартная аппликационная анестезия в месте последующей инъекции [15].

Криоанестезия. В эксперименте *in vivo* показано, что истинная анальгезирующая заморозка пульпы зуба наступает после ее прямого 5–10-минутного контакта с хладагентом, имеющим $t < -10^{\circ}\text{C}$, что приводит к необратимым изменениям в тканях. Известно, что сильное ощущение холода появляется при снижении температуры в зоне рецепторов до -22°C , а при $t < -14^{\circ}\text{C}$ наступает вазоконстрикция и нейропраксия – обратимая блокада проводимости нервных импульсов. Конкурентная импульсация от терморецепторов и нейропраксия лежат в основе современной криоанестезии, достигаемой при помощи аппликации льда ($t = 0 \dots -4^{\circ}\text{C}$) [12] или распыления орального криоанестетического спрея тетрафторэтана и диметилового эфира на слизистую оболочку полости рта [17] или обнаженный участок пульпы для анальгезии в зоне предстоящей инъекции анестетика [11]. Сообщают об объективном и субъективном превосходстве метода над медикаментозной аппликационной анестезией: 70% пациентов-детей выбрали лед [11].

Механическая стимуляция тканей в зоне внутримышечной инъекции – древний метод облегчения процедуры для пациента. Развивая эту тему на базе теории ворот, советуют не только удерживать сильное, до ишемии, локальное давление на оральные ткани в зоне инъекции в период ее выполнения, но и использовать различные вибротактильные гаджеты, повышающие обезболивающий эффект конкурирующего возбуждения механорецепторов. В исследованиях с участием детей метод получил более высокую оценку, чем медикаментозная аппликационная анестезия, предваряющая инъекцию [12, 27].

Применение лекарственных средств для местной анестезии. К категории местных анестетиков (МА) относят лекарственные средства, способные контролировать формирование и проведение потенциала действия (болевого импульса) в клеточной мембране аксона и/или свободных немиелинизированных нервных окончаний. Притом что лекарственные средства, использованные для местной анестезии, неизбежно входят в кровоток, их системные эффекты рассматриваются как нежелательные, а полезное действие имеет сугубо локальный характер: цепь болевого

сигнала размыкается только на тех участках, вблизи которых стоматолог формирует депо молекул МА – в зоне рецепторов и/или на участке волокон тройничного нерва, собирающих чувствительные импульсы из более или менее обширных, но всегда ограниченных зон [22].

Современные МА ближе каждого из перечисленных выше методов/средств минимизации ятрогенной дентальной боли к их идеальному портрету и признаны стратегическими незаменимыми лекарственными средствами. Потенциальная безопасность и высокая эффективность МА реализуются при условии их грамотного применения, что требует отдельного обсуждения в приложении к особенностям оказания стоматологической терапевтической помощи детям.

Анестезия с применением МА: полезные и нежелательные эффекты

В современной анатомо-терапевтичеко-химической классификации лекарственных средств (КАТХ)* МА, используемые в стоматологии, относят к категории N (препараты для лечения нервной системы), включающей анестетики N01, в т. ч. препараты для местной анестезии N01B: эфиры аминокислоты N01BA (прокаиин N01BA02, тетракаиин N01BA03, бензокаиин N01BA05) и амиды N01BB (бупиномиин N01BB01, лидокаиин N01BB02, мепивокаиин N01BB03, прилокаиин N01BB04, бутанилка-иин N01BB05, цинхокаиин N01BB06, этидокаиин N01BB07, артикаиин N01BB08, ропивокаиин N01BB09); отдельные коды предложены для лекарственных средств, содержащих МА в комбинации с другими препаратами [1].

По химическому строению большинство применяемых сегодня МА являются третичными аминами, в молекулах которых различают липофильный (ароматическое соединение) и гидрофильный (аминопроизводное этилового спирта или уксусной кислоты) участки, соединяемые эфиром аминокислоты (в N01BA) или амидом (в N01BB); артикаиин относят к гибридным МА, так как его молекула, имея основные признаки амидных МА, содержит дополнительную эфирную группу [22].

Полезные местные эффекты МА. Основной механизм действия большинства используемых в современной стоматологии МА (кроме бензокаиина) представляется следующим образом: неионизированные молекулы МА по градиенту концентрации диффундируют по тканевой жидкости к рецептору/аксону и проходят через липидно-белковую мембрану в аксоплазму, где ионизируются, а затем в форме катиона обратимо связываются с аминокислотными остатками четвертого трансмембранного домена натриевого канала мембраны – блокируют его в состоянии покоя и таким образом делают необходимый для деполяризации мембраны приток ионов натрия в клетку невозможным; со временем связь МА с рецепторами канала разрывается, и МА по градиенту же концентрации выходит из аксоплазмы в тканевую жидкость – эффект анестезии исчезает [22].

В рамках этой концепции для эффективной анестезии с применением МА необходимо выполнение следующих основных требований:

- 1) возможность непосредственного контакта молекул МА с нервными волокнами (создание оператором депо препарата МА вблизи рецепторов или аксона;

* Международная анатомо-терапевтичеко-химическая классификация лекарственных средств, курируемая ВОЗ, принята к использованию в странах Евразийского экономического союза в 2018 г.



достаточное количество молекул в депо и его устойчивость к «размывающим» факторам среды; способность молекул МА к диффузии через ткани; достаточное количество МА и времени для их диффузии для пенетрации МА в срединные волокна нерва);

- 2) наличие условий для входа молекулы МА в аксоплазму (химические свойства МА, облегчающие переход из катионной в основную форму (низкий рКа); благоприятные для этого перехода условия среды (близкий к нейтральному pH среды и ее буферные возможности); липофильные свойства МА);
- 3) способность молекулы МА к образованию достаточно долговременной, но обратимой связи с белковыми молекулами рецептора.

Следовательно, местный успех применения МА при лечении зубов зависит от совокупности многих факторов, с которыми сталкивается на практике каждый стоматолог: выбора конкретного лекарственного средства с МА, анатомических особенностей мишени МА и прилежащей зоны, свойств тканевой среды в зоне анестезии, техники создания депо МА в тканях и т. д.

Системные нежелательные эффекты* МА. МА, используемые для достижения сугубо местных целей, неизбежно попадают в кровоток: молекулы всех МА более или менее активно диффундируют в тканях и, будучи липофильными, пересекают сосудистую стенку. Однако системные эффекты МА при местной анестезии отнюдь не являются желательными и могут стать опасными.

МА обратимо блокируют потенциалы действия во всех возбудимых мембранах, наибольшее клиническое значение имеет влияние высоких доз МА на ЦНС и ССС. МА легко проходят гематоэнцефалический барьер и могут оказывать угнетающее избирательное действие на передачу импульсов по нейронам ЦНС: первыми признаками интоксикации может быть легкая седация, затем, по мере повышения токсичной МА, в тканях мозга блокируются тормозящие пути – и баланс смещается в сторону возбуждения (тремор, зрительные и слуховые нарушения, головокружение, невнятная речь → генерализованные тонико-клонические судороги), после чего прерывается поток импульсов и по возбуждающим нейронам – наступает генерализованное угнетение ЦНС, в т. ч. дыхательного центра. Вазодилатационный потенциал всех современных МА (прямое миорелаксирующее действие на стенки сосудов, блокада вазоконстрикторной симпатической иннервации сосудов) связан с риском их быстрой сорбции из депо в кровь и соответствующими нежелательными

* В соответствии с международным консенсусом специалистов и Законом Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств» современный термин «нежелательные лекарственные реакции» объединяет все ожидаемые фармакологические (прежде «побочные», развивающиеся при обычных дозах) и токсические (фармакологические, при передозировке) эффекты лекарственного средства, а также неожиданные, не зависящие от дозы проявления гиперчувствительности (ГЧ).

Реакции ГЧ – немедленные и отсроченные реакции как аллергического (IgE-зависимого или Т-клеточного), так и неаллергического генеза («гистаминлибераторные» [5]); предполагают, что неаллергическая ГЧ развивается при прямой стимуляции тучных клеток и базофилов причинным веществом (и потому возможна даже при первой встрече пациента с ним); клинические различия между аллергической и неаллергической ГЧ несущественны. Наиболее серьезные, опасные для жизни системные реакции ГЧ называют анафилаксией (в ее крайнем проявлении – анафилактическим шоком), разделяя аллергическую и неаллергическую (прежде «анафилактоидную») реакции [5].

Важно стремиться различать варианты нежелательных лекарственных реакций и, в частности, избегать термина «аллергическая реакция» до подтверждения ее иммунной природы, поскольку ложно информированные пациенты впоследствии необоснованно избегают применения МА [20].

системными эффектами; в токсичных дозах МА может обусловить развитие гипотензии. Угнетение проводящей системы сердца высокими дозами МА может привести к циркуляторному коллапсу [22].

Риск создания токсичной дозы МА в кровотоке определяется многими факторами и их сочетанием, в том числе:

- опасным введением МА в ткани (с высокой скоростью, в просвет сосуда, в большой дозе (табл. 1), повторно без учета эффектов предыдущего введения);
- быстрой резорбцией МА из депо в кровоток (высокая гемоперфузия зоны, вазодилатация из-за МА, при воспалении);
- длительным сохранением токсического уровня МА в крови и тканях органов-мишеней, обусловленным:
 - фармакокинетическими свойствами конкретного МА (табл. 1);
 - ростом относительной токсичности МА при высоком уровне CO_2 и низком pH в ткани;
 - неэффективным перераспределением МА при нарушениях гемодинамики у пациента;
 - замедленной биотрансформацией МА (для эфирных МА и гибридного артикаина – при генетических аномалиях псевдохолинэстеразы, для всех амидных МА – при недостаточной функции печени на уровне ASA 4–5);
 - замедленной экскрецией МА при нарушении функции почек (ASA 4–5) [22].

Метгемоглобинемия – возможный нежелательный дозозависимый эффект бензокаина, тетракаина, прилокаина и лидокаина: молекулы производных этих веществ служат донорами электронов для ионов железа, что способствует росту доли гемоглобина с Fe^{3+} (метгемоглобина), который, в отличие от Fe^{2+} в гемоглобине, не может переносить O_2 в ткани [4]; это приводит к кислородному голоданию, что при доле метгемоглобина более 10% клинически проявляется как пепельно-серый цианоз СОПР и кожи, при нарастающей тяжести состояния сопровождается тахикардией, тахипноэ, снижением артериального давления, обмороком, судорогами; в редких случаях может привести к смерти. Эффект развивается спустя 3–4 ч. после применения названных МА и сохраняется без лечения в течение 12 ч. Риск высок при применении этих МА в высоких дозах для всех пациентов и в любых дозах для детей с врожденной или приобретенной* клинической или субклинической метгемоглобинемией, а также для детей с хронической гипоксией любого генеза.

Полезные и нежелательные эффекты, связанные с дополнением МА вазоконстрикторами. Вазодилатационный потенциал МА ассоциируется с нежелательными системными эффектами, а также снижает их местный полезный эффект (расширение сосудов способствует быстрому «вымыванию» МА из депо, что делает анестезию неглубокой и непродолжительной) и затрудняет достижение гемостаза в зоне вмешательства. Необходимость найти способ противодействовать МА-вазодилатации была так очевидна, что уже спустя два года после того, как был

* Врожденная патология связана с аномальной, высокочувствительной к окислительному стрессу структурой гемоглобина или недостаточностью редуктазы, в норме удерживающей долю метгемоглобина ниже 1%; приобретенная патология в Беларуси ассоциирована с потреблением детьми раннего возраста загрязненной нитратами колодезной воды, овощей и фруктов, назначением сульфаниламидов и парацетамола, а также с контактами с анилиновыми красителями, производными бензола, цианидами.

впервые был синтезирован адреналин (А), его стали добавлять к растворам ранних МА (в 1903 г.) в качестве «химического жгута» [24].

Многие современные лекарственные средства с МА содержат компонент-вазоконстриктор, действующий как медиатор симпатической нервной системы – как правило, это соль А (эпинефрина)*. Добавление А дает возможность получить анестезию с короткой индукцией, достаточной для работы с пульпой глубины и длительности, а также контроль послеоперационной боли при помощи относительно небольшой дозы МА, т. е. существенно снизить его системные нежелательные эффекты.

К местным нежелательным эффектам А прежде всего относят риски, связанные с излишней длительностью послеоперационной анестезии мягких тканей. Для многих детей может быть проблемой необходимость отсрочки приема пищи на час-два после приема. Для пациентов с незрелой/измененной когнитивной системой (детей, пациентов с инвалидностью, пациентов, леченных в условиях легкой или умеренной седации) послеоперационная анестезия означает высокую вероятность аутоанестезиофагии: дети нередко «исследуют» ткани с необычной болевой, тактильной и проприоцептивной чувствительностью, методично прикусывая или подсасывая их; обычно поверхностное, но обширное нарушение целостности СОПР сопровождается фибринозным выпотом и/или кровоточивостью, значительным отеком губы или щеки, затрудняет прием пищи, чистку зубов и т. д., а также вынуждает откладывать на неделю-другую продолжение стоматологического лечения ребенка [30].

Системное действие А также может ассоциироваться с нежелательными эффектами, поскольку он прямо взаимодействует с α - и (предпочтительно) β -адренергическими рецепторами в дозозависимых алгоритмах**. Концентрация А в плазме после стандартной процедуры анестезии удваивается, но, благодаря быстрой фармакокинетике А, возвращается к норме спустя несколько минут без заметных изменений, однако у гиперчувствительных пациентов и/или при быстром выполнении инъекции, случайном внутрисосудистом введении и/или превышении дозы препарата МА+А развивается т. н. реакция на А (тревога, головокружение, слабость, тахикардия, сильное сердцебиение, бледность кожи, потливость), которая в редких случаях может усугубиться до аритмии и резкого повышения артериального давления, чреватого серьезными последствиями для пациентов с хронической патологией ССС. Нежелательные системные эффекты А могут быть усилены наркотическими (кокаином, метамфетаминами [26]) и лекарственными средствами (трициклическими антидепрессантами, фенотиазиновыми нейролептиками, неспецифическими β -адреноблокаторами), особая осторожность применения МА+А требуется при лечении пациента в условиях общего обезболивания ингаляционными анестетиками.

Следует также иметь в виду, что препараты МА+А обязательно содержат антиоксидант, необходимый для защиты А и, соответственно, продления срока хранения продукта. В этом качестве обычно используют бисульфиты, которые определяют

* В США и Канаде используют также левонордефрин, добавляя его к мепивакаину; прежде популярный в мире норадреналин в препаратах МА в настоящее время не поддерживается ведущими регуляторами.

** Доза вазоконстриктора определяется его концентрацией в препарате МА, обозначаемой как разведение: например, базовое разведение 1:1000 соответствует содержанию 1 г вазоконстриктора в 1000 мл раствора или 1000 мкг в 1 мл; 1:100 000 = 10 мкг/мл; 1:200 000 = 5 мкг/мл.

относительно низкую pH раствора МА+А, что негативно влияет на местные эффекты препарата: увеличивает его раздражающее действие (препарат при введении в ткань вызывает жжение, боль) и смещает баланс нейтральных и ионизированных молекул МА в сторону последних*. С бисульфитами связывают и потенциальную аллергенность МА+А [22].

Гиперчувствительность к лекарственным препаратам, содержащим МА.

Среди всех зарегистрированных случаев нежелательных реакций на препараты, содержащие МА (1:10–1:1000 процедур), Гч к МА составляет не более 1% [26] и рассматривается как маловероятная.

Аллергенный потенциал средств с МА связывают в основном с парааминобензойной кислотой – продуктом биотрансформации эфирных МА, а также консервантов-парабенов (в однодозовых упаковках МА их теперь быть не должно). Среди амидных МА чаще других установленной причиной Гч является лидокаин, затем бупивакаин и мепивакаин (сообщают об одновременной Гч к двум или трем из них), крайне редко – артикаин. Предполагается аллергенное значение бисульфитов в препаратах МА с вазоконстриктором. Доказано, что агентами, запускающими аллергические реакции в процедурах с применением МА, гораздо чаще, чем МА, служат латекс (материал для мембраны в пробке картриджа, а также для платков коффердама, перчаток и т. п.), никель (в иглах), хлоргексидин и красители [26].

Клиническая картина немедленной Гч может включать как относительно легкие изменения (крапивница, ангионевротический отек, генерализованная эритема; гипотония, тахикардия, затрудненный вдох), так и угрожающие жизни быстро нарастающие нарушения дыхания и гемодинамики (анафилаксии [5]), вплоть до острой сердечно-сосудистой недостаточности (анафилактического шока [5]).

Дифференциальная диагностика Гч от других нежелательных лекарственных реакций основывается на клинических данных (кожные реакции – необязательный, но патогномичный признак; характер пульса и изменения АД резко отличаются от таковых при адреналиновой реакции); рекомендован трехшаговый анализ крови на содержание триптазы – фермента, в основном содержащегося в тучных клетках.

Врач, столкнувшийся при использовании МА с Гч ребенка, должен направить его на аллергологическое обследование с целью определить перспективы применения для пациента «подозреваемого» МА (следует указать торговое название препарата) и, если его «вина» подтвердится, альтернативных доступных МА. Исследования проводят спустя две недели после эпизода Гч и неделю после последнего приема противоаллергических средств. Поскольку популярное в аллергологии изучение Ig E в крови в применении к МА практического смысла не имеет**, для детей старше 6 лет рекомендованы клинические кожные пробы с заявленным МА в препарате без

* В последнее десятилетие предложены методы, позволяющие повысить pH препаратов МА+А непосредственно перед их применением, привнося в стандартный картридж щелочной раствор: 0,18 мл бикарбоната натрия 8,4% просто вводят в картридж (прямой метод) или делают это после аспирации из картриджа соответствующего объема МА (метод обмена); сообщают об уменьшении болезненности введения препарата МА (в т. ч. в группе детей) и времени ожидания наступления анестезии, а также большей эффективности применения МА в условиях выраженного воспаления пульпы и т. п. [19].

** Доля немедленной Ig-E-опосредованной реакции на МА оценивается как исключительно низкая; полагают, что МА как низкомолекулярные соединения могли бы стать аллергенами только после соединения с неким неизвестным пока белком; основными механизмами аллергии к МА считают Т-клеточные, отсроченные реакции [26].

вазоконстриктора: начинают с прик-теста (укола через каплю МА), в отсутствие положительной реакции последовательно выполняют более чувствительные внутрикожные и, наконец, подкожные провокационные пробы с МА (исследования могут быть проведены только при условии доступности реанимации!). В отечественной практике часто ограничиваются безопасными исследованиями *in vitro*: так, выполняют оценку уровня дегрануляции тучных клеток (РДТК) [3] или тест активации базофилов (BAT) [3, 20] в образце крови при добавлении к ней МА, что позволяет выявить Гч пациента к МА при любом ее патогенезе. Если Гч к МА или другим компонентам препарата МА подтверждена, оценивают реакции пациента на другие доступные МА; в отсутствие приемлемой альтернативы планируют лечение с общей анестезией.

Доказано, что единственным валидным предиктором вероятности Гч к МА является эпизод Гч к МА в анамнезе пациента, поэтому предварительные пробы для пациентов без такого анамнеза не рекомендованы [20].

Выбор и применение препаратов МА для детей. Наиболее широко применяемый в практике эфирный аппликационный МА – бензокаин, обладающий приемлемым вкусом, хорошей растворимостью, малой системной абсорбцией и низким риском передозировки; в форме 5–10%-ного раствора в масле или глицерине бензокаин эффективно обезболивает СОПР перед инъекцией препарата МА [54]; бензокаин 2,5–7,5% часто включают в сложные лекарственные препараты, показаниями к применению которых служат заболевания полости рта и глотки, а также синдром прорезывания временных зубов. Тетракаин 4% служит основой некоторых гелей для анестезии СОПР (при этом известно, что тетракаин больше других МА раздражает ткани); актуальная известность этого МА связана с препаратом кованазе, используемым для интраназальной аппликационной проводниковой анестезии AMSA (см. далее) [9]. Эфирные МА в большей степени, чем амидные, ассоциированы с риском метгемоглобинемии, что в последнее время снижает их популярность в детской практике (так, бензокаин запрещен для детей младше двух лет в США) [7].

Среди амидных МА, способных в относительно невысоких/безопасных концентрациях и количествах анестезировать поверхностный слой эпителия без инъекции, в настоящее время лидирует амидный лидокаин в геле 2–5% и растворе в спрее 10% (важно учитывать, что апплицированный на СОПР до инъекции МА лидокаин быстро резорбируется в кровоток и может стать значительной частью суммарной дозы МА [22]). Известно, что прилокаин в геле 10% также эффективен для обезболивания СОПР в месте инъекции [8]. ЭМЛА – эутектическая смесь лидокаина 2,5% и прилокаина 2,5% в равных долях – имеет высокую способность проникать в неповрежденный эпидермис и СОПР; препарат описан как более эффективный, чем лидокаин, для обезболивания СОПР перед инъекцией МА у детей 6–12 лет (разрешен в США для полости рта в 2019 г.) [21]; сообщают о пользе препарата перед инъекцией МА в ткани пульпы [11].

На рынке встречаются лекарственные средства для анестезии СОПР, сочетающие несколько МА, в том числе из разных групп; применение смесей рассматривается как нежелательное и опасное* [8].

* Для помощи детям в период прорезывания временных зубов вместо гелей с МА рекомендуют системное назначение нестероидных противовоспалительных средств [7].

Наибольшим спросом на мировом рынке инъекционных стоматологических МА пользуются лидокаин 2% + адреналин 1:100 000 и артикаин 4% с адреналином 1:100 000. Метаобзоры сообщают о примерно равной эффективности этих препаратов для анестезии пульпы, есть сведения о преимуществе артикаина при непроводниковой анестезии.

Основные характеристики различных препаратов МА, предназначенных для инъекционной анестезии в ЧЛО и других областях*, приведены в табл. 1.

Доступность тех или иных МА для стоматологов регламентируется нормативными правовыми актами и варьирует по географии (так, например, в 2020 г. в США для инъекций в ЧЛО FDA разрешает артикаин 4%, лидокаин 2%, мепивакаин 2% и 3%, прилокаин 4%, бупивакаин 0,5%; в белорусском Республиканском формуляре лекарственных средств на 2022 год значатся артикаин 4% с адреналином и лидокаин 1%, 2%; прилокаин доступен только для аппликаций, бупивакаин – для интратекального введения; при этом для инфильтрационной анестезии доступен прежде популярный в стоматологии прокаин, син. новокаин 1%) и во времени (например, артикаин используется в Германии с 1976 г., в Канаде с 1983 г., в США с 2000 г.).

Правомочность применения конкретных препаратов МА на детском приеме определяется актуальными официальными клиническими протоколами (так, лидокаин 2% в США разрешен для всех детей в дозе до 7 мг/кг, в Великобритании – в дозе 3 мг/кг для детей младше 12 лет и в дозе и 4,5 мг/кг для старших, в России не рекомендован для детей младше 12 лет, во Франции и в Беларуси назван препаратом только для взрослых) и указаниями производителя лекарственного препарата в инструкции по его медицинскому применению (листке-вкладыше), которые варьируют от производителя к производителю (так, препараты артикаина французского и немецкого производства «противопоказаны для детей младше четырех лет», российского – «для детей применяются с осторожностью, до четырех лет эффективность и безопасность не определены», белорусского – «не изучены для детей младше года») и от года к году (так, лидокаин 2% выведен из белорусской педиатрической практики в 2016 г.), что требует от врача постоянной бдительности к обновлениям соответствующей информации.

Менеджмент нежелательных реакций на препараты МА. В табл. 2 приведены рекомендации, позволяющие стоматологу, информированному о медицинском статусе пациента, минимизировать риск системной токсичности МА и А, реакций Гч, а также метгемоглобинемии правильным выбором препаратов МА.

Минимизации риска нежелательных системных реакций на выбранные МА+А служат фундаментальные правила выполнения инъекций: вводить раствор медленно, избегать (по возможности) введения препарата в сосуды, ограничиваться минимальной эффективной дозой препарата.

Среди множества потенциальных нежелательных системных реакций на препараты МА в детской практике чаще других регистрируют реакцию на вазоконстрикторы. При появлении первых признаков такой реакции (см. выше) и до ее разрешения стоматолог обязан быть настороже для дифференциальной диагностики состояния

* Артикаин применяется только в стоматологии.



Таблица 1
Основные характеристики различных инъекционных препаратов местных анестетиков
Table 1
Main characteristics of different injectable preparations of local anaesthetics

Препарат анестетика	Эффективность	Токсичность	Вазодилатационная активность	Длительность анестезии (мин.)				Максимальная рекомендуемая доза*		Период полувыведения (ч.)
				при наднадкостничной на верхней челюсти		при проводниковой на нижней челюсти				
				пульпы	мягких тканей	пульпы	мягких тканей	мг/кг	мг	
Лидокаин	2	2	1					4,4	300	1,6
2% без вазоконстриктора				5	?	5–10	?			
2% + адреналин 1:50 000				60	170	85	190		500	
2% + адреналин 1:100 000				60	170	85				
Мепивакаин	2	2	0,8					4,4	300	1,9
3% без вазоконстриктора				5–25	90	20–40	165			
2% + адреналин 1:100 000				60	170	85	190			
2% + левонордефрин 1:20 000				50	130	185	185			
Артикаин	2,5	1	1					7,0	500	0,5
2% + адреналин 1:100 000				60	190	230	230			
2% + адреналин 1:200 000				45	?	?	?			
Прилокаин	2	1	0,5					6,0	400	1,6
4% без вазоконстриктора				10–15	105	40–60	190			
4% + адреналин 1:200 000				40	140	220	220			
Бупивакаин	8	8	2,5							3,5
0,5% + адреналин 1:200 000				60	340	360	440	1,3	90	
Прокаин	1	1	«самая высокая»					6,0	400	0,1
1%, 2% без вазоконстриктора				–	15–30					
5–10 мл прокаина 1% или 2% + 1 капля адреналина 0,1%			60–90							

* Поскольку современные препараты МА эффективны в малых дозах (см. о техниках анестезии), приближаться к опасным рекомендованным максимумам на детском приеме нет никакой необходимости. Большинство случаев передозировки МА в мировой стоматологии зарегистрировано, когда неопытные дантисты общей практики лечили сговорчивых маленьких легких детей «по-взрослому» – с анестезией в более чем двух квадрантах в течение одного визита, при использовании нескольких картриджей МА, чаще без Вк (в медицинской практике препарат МА без Вк разрешен в меньших дозах, чем препарат того же МА с Вк) [22].

Таблица 2

Противопоказания к применению препаратов МА и возможные альтернативы (по [6])

Table 2

Contraindications for the use of AF preparations and possible alternatives (according to [6])

Особенности соматического статуса	Опасные лекарственные средства	Уровень противопоказаний	Альтернативные препараты МА
Подтвержденная Гч на аппликационные МА	Все аппликационные МА того же класса	Абсолютные	Аппликационные МА другого класса
Подтвержденная Гч на бисульфиты	Препараты МА с Вк	Абсолютные	Любой препарат МА без Вк
Атипичная холинэстераза	Эфирные МА	Относительные	Амидные МА
Метгемоглобинемия	Прилокаин	Относительные	Другие амиды или эфиры
Дисфункция печени (класс ASA 3 или 4)	Амиды	Относительные	Амиды или эфиры с осторожностью
Дисфункция почек (класс ASA 3 или 4)	Амиды или эфиры	Относительные	Амиды или эфиры с осторожностью
Сердечно-сосудистые заболевания (класс ASA 3 или 4)	Вазоконстриктор в высокой концентрации (как в жидкостях и нитях для ретракции десны – 8%)	Относительные	Препараты МА с Вк = 1:200 000 / 1:100 000 или мепивакаин 3% без Вк, прилокаин 4% без Вк (проводниковая анестезия)
Клинический гипертиреозидизм (класс ASA 3 или 4)			

Примечания: МА – местный анестетик; Гч – гиперчувствительность; Вк – вазоконстриктор; класс ASA – уровень здоровья по классификации Американского общества анестезиологов.

с токсической реакцией на МА и анафилаксией (см. выше); как правило, при реакции на А меры скорой помощи ребенку не требуются, так как ситуация в течение нескольких минут нормализуется самостоятельно [22].

Правила менеджмента тяжелых токсических системных реакций на МА* и анафилаксии (о патогенезе и клинических проявлениях см. выше) изложены в новом республиканском клиническом протоколе «Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях» (постановление МЗ Республики Беларусь от 23 августа 2021 г. № 99 [5]). В соответствии с международными правилами и требованиями этого клинического протокола, при изменении состояния пациента врач-стоматолог должен прекратить введение препаратов МА, оценить параметры ABCD (A, airway – проходимость верхних дыхательных путей; B, breathing – частота и глубина дыхания; C, circulation – гемодинамика; D, disability – уровень сознания), начать выполнение мероприятий скорой помощи по сохранению жизни и восстановлению нарушенных функций пациента в соответствии с алгоритмом P-CAB (P, position – размещение пациента в положение лежа с приподнятыми ногами, C – поддержание гемодинамики, A – восстановление проходимости дыхательных путей, B – обеспечение вентиляции легких и оксигенации крови), параллельно организовав помощь специалистов. Меры медикаментозной помощи, алгоритмы применения

* Клинический протокол, рекомендовавший внутривенное введение липидной эмульсии для купирования системной токсичности МА, как и протокол экстренной медицинской помощи при анафилаксии, утвержденные постановлением МЗ Республики Беларусь от 1 июня 2017 г. № 50, упряднены в 2021 г. [5].

дефибриллятора и выполнения ИВЛ, стратегия и тактика специализированной диагностической и лечебной помощи пациентам (в т. ч. детского возраста) подробно описаны в вышеназванном протоколе; сохраняют юридическую силу и клинические протоколы оказания скорой медицинской помощи детскому населению (приказ МЗ Республики Беларусь от 15.02.2007 № 90 [2]).

Клинические проявления метгемоглобинемии (см. выше), ассоциированные с применением МА на стоматологическом приеме, развиваются спустя несколько часов, о чем стоматолог может узнать из сообщения родителей ребенка. Важно высказать свои обоснованные подозрения в отношении причины состояния ребенка и предложить семье ориентиры в поисках адекватной медицинской помощи (при подтвержденной тяжелой метгемоглобинемии педиатры назначают внутривенное введение раствора метиленового синего 1% в дозе 1,5 мг/кг за 3–5 мин. с повторами через 4 часа, обменное переливание крови, гипербарическую оксигенацию; при среднетяжелой – прием внутрь 1–2 г аскорбиновой кислоты [3]).

Во избежание аутоанестезиофагии (см. выше) важно в каждом случае выбирать из эффективных препаратов и методов для анестезии те, что определяют наименьшие площадь и продолжительность обезболивания мягких тканей, непременно предупреждать родителей и способных контролировать свое поведение детей о мерах безопасности в период действия анестезии по окончании стоматологического приема; если очевидно, что ребенок не будет следовать рекомендациям, между его анестезированными губой, щекой и зубами прокладывают ватный валик, обвязанный выведенными наружу лигатурами; для детей раннего возраста хорошей защитой может служить родительский палец; в отдельных случаях по завершении работы с зубами в зоне анестезии делают инъекцию лекарственного средства, нейтрализующего действие адреналина (антагониста α -адренергических рецепторов фентоламина мезилата) и таким образом сокращающего длительность послеоперационной анестезии [22]. Если аутотравма СОПР все же произошла, ее последствия (см. выше) проявляются спустя час-два после инъекции, т. е. по завершении стоматологического лечения ребенка; ребенку требуется не раздражающая поврежденные ткани диета и туалет полости рта с применением лекарственных средств с антисептическим и эпителизирующим эффектами; в тяжелых случаях следующий плановый визит к стоматологу лучше отложить на 1–2 недели.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Anatomical-therapeutic-chemical classification of the ATC*. Available at: <http://med.rnx.ru/db/db-atx/class3382.html?#selectcl> / (accessed 02.03.2022). (in Russian)
2. *Clinical protocols of emergency medical aid to children population: Order of Ministry of Health of the Republic of Belarus of 15.02.2007 № 90*. (in Russian)
3. Markova A., Polevchko G. *Laboratory examination in allergic diseases*. Available at: <https://www.bsmu.by/files/category42/> (accessed 12.02.22). (in Russian)
4. Ustyugov A. Methemoglobinemia in children (review of literature and own clinical observation of a child with hemoglobin M Saskatoon). *Problems of haematology/oncology and immunopathology in paediatrics*. 2021;14(4):32–36. (in Russian)
5. *Rendering medical aid to patients in life-threatening conditions: Decree of Ministry of Health of the Republic of Belarus of 23.08.2021 № 99*. (in Russian)
6. Usichenko T. Acupuncture reduces pain and autonomic distress during injection of local anesthetic in children: a pragmatic crossover investigation. *Clin J Pain*. 2016;32(1):82–86.
7. American academy of pediatric dentistry. *Perinatal and infant oral health care. The reference manual of pediatric dentistry*. 2021;262–266. Available at: https://www.aapd.org/globalassets/media/policies_guidelines/bp_perinataloralhealthcare.pdf (accessed 07.03.2022).
8. American Academy of Pediatric Dentistry. *Use of local anesthesia for pediatric dental patients. The reference manual of pediatric dentistry*. 2021;332–337. Available at: https://www.aapd.org/globalassets/media/policies_guidelines/bp_localanesthesia.pdf (accessed 07.03.2022).

9. Capetillo J. Anesthetic efficacy of intranasal 3% tetracaine plus 0.05% oxymetazoline (Kovanaze) in maxillary teeth. *J Endod.* 2019;45:257–262.
10. Midha V. Auxiliary aids to alleviate pain and anxiety during local anesthesia administration: a comparative study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2021;14(1):104–108.
11. Kämmerer P.W. Clinical and histological comparison of pulp anaesthesia and local diffusion after periodontal ligament injection and intrapapillary infiltration anaesthesia. *J Pain Relie.* 2012;1(5):1–5.
12. Aminah M. Comparison of topical anesthetic gel, pre-cooling, vibration and buffered local anesthesia on the pain perception of pediatric patients during the administration of local anesthesia in routine dental procedures. *Int J Contemp Med Res.* 2017;4(2):400–403.
13. Dafny N. Pain tracts and sources. *Neuroscience online, the open-access neuroscience.* Available at: <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/index.htm> (accessed 04.03.2022).
14. Slabšinskienė E. Dental fear and associated factors among children and adolescents: a school-based study in Lithuania. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:17.
15. Sandrhyarany B. Effect of low-level laser in pain reduction during local anesthesia in children. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2021;4(4):462–466.
16. Nagendrababu V. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug as an oral premedication on the anesthetic success of inferior alveolar nerve block in treatment of irreversible pulpitis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Endod.* 2018;44(6):914–922.
17. Hameed N.N. Effectiveness of precooling the injection site using tetrafluorethane on pain perception. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2018;36:296–300.
18. Zeltzer L.J. Gender, age, and puberty in children's experimental pain. *J of pain.* 2005;6(3):2–5.
19. Goodchild J.H., Donaldson M. Novel direct injection chairside buffering technique for local anesthetic use in dentistry. *Compend Contin Educ Dent.* 2019;40(7):1–10.
20. Brockow K. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int.* 2015;24:94–105.
21. International association of paediatric dentistry. *Local anaesthesia in pediatric dentistry.* 2021. Available at: https://iapdworld.org/wp-content/uploads/2020/12/10_Local-Anaesthesia-in-Pediatric-Dentistry.pdf (accessed 08.03.2022).
22. Malamed S. *Handbook of local anesthesia. 7th edition,* Mosby, 2019;447.
23. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965;19(150(3699)):971–979.
24. Moodley D.S. Local anaesthetics in dentistry – Part 3: Vasoconstrictors in local anaesthetics. *SADJ.* 2017;72(4):176–178.
25. Gao Sh. Prevalence and risk factors of children's dental anxiety in China: a longitudinal study. *BMJ Open.* 2021;16(11):e043647.
26. Zuo J. Risk of true allergy to local anesthetics: 10-year experience from an anesthesia allergy clinic in China. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1297–1303.
27. Subramaniam P., Ghai S.K. Efficacy of an innovative device in reducing discomfort during local anesthesia administration in children: a clinical study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2021;14(3):353–356.
28. Raja S.N. The revised international association for the study of pain definition of pain: concepts challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976–1982.
29. Kasat V. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) in dentistry – a review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(6):562–568.
30. Wright G.Z., Kupietzky A. (eds.) *Behavior management in dentistry of children. 2nd ed.* Wiley Blackwell, 2014;264.