

Artikain - Et nyt lokalanalgeticum i Danmark

I slutningen af 2000 introduceredes et nyt præparat til lokalanalgesi i Danmark. I Tyskland anvender 70-90% af tandlægerne dette præparat

Jens Kølsten Petersen

Artikain hedder kemisk set: metyl-4-metyl-3-(2-propylaminopropionamido) tiofen-2-carboxylat hydroklorid. Det blev introduceret i 1969 og blev omtalt for første gang i litteraturen i 1972 (1), 1973 (2) og 1974 (3,4) under navnet cartikain. Det blev først introduceret til brug i praksis i Tyskland i 1976 under navnet artikain HCl (med handelsnavne som Ultracain (Hoechst) og Ubistesin (Espe)). Det er siden hen introduceret i Frankrig (Septanest (Septodont) og i Canada (Astracain (Astra)). Det blev godkendt i England i 1999 og nu også i Danmark (november 2000), hvor navnene er Septanest (4% artikain med adrenalin 5 µg/ml) og Septokain (4% artikain med adrenalin 10 µg/ml).

Farmakologi

Artikain klassificeres som en amidforbindelse ligesom de andre lokalanalgetica: Lidokain, mepivakain og prilokain, men i modsætning til disse, som indeholder en benzen-ring, har artikain en tiofen-ring (femleddet ring med et svovlatom) (Fig. 1). Svovlforbindelsen giver stoffet en større lipidopløselighed, dvs. bedre evne til at diffundere i vævet og til at penetrere myelinskeden på de perifere nerver. Det ses af formelen at artikain desuden indeholder yderligere en esterforbindelse (ved pilen). Biotransformationen af artikain foregår derfor både i plasma, ved hydrolyse af plasmakolinesterase, og i leveren af mikrosomale enzymer. Den primære metabolit er artikainsyre, som udskilles i nyrerne; ca. 5-10% udskilles uomdannet (5).

I Tabel 1 (6) er vist nogle farmakokinetiske parametre for forskellige lokalanalgetica. Jo tættere pKa er på vævs-pH = 7,4, desto hurtigere anslag. Jo højere lipidopløselighed, desto højere penetrationshastighed i vævene. Det betyder højere potens, længere varighed, længere anslagstid og mindre systemisk absorption. Jo højere molekylvægt, desto kraftigere binding til receptoren i Na⁺-kanalen, dvs. mere effektiv analgesi (6). Jo højere plasmabinding (= vævsbinding), desto længere duration = virkningstid.

Kliniske egenskaber

I Tabel 2 er vist nogle kliniske egenskaber af artikain.

Det bemærkes at anslagstiden for 4% artikain med adrenalin ved infiltrationsanalgesi varierer blandt de forskellige studier fra 1,8 til 5,0 min. Pulpadurationen, dvs. den analgesitid man har til rådighed ved tandpræparation eller rodbehandling, i gennemsnit ligger på en time. Interessant er de tre sidste observationer (1,4) som viser at 2% artikain uden vasokonstriktor har en meget kort pulpuration (7,5 min.), hvorimod tilsætning af adrenalin, henholdsvis 5 µg/ml og 10 µg/ml, øger pulpurationen til 43,4 og 62,2 min. At en 2% artikainopløsning med adrenalin 5 µg/ml virker lige så godt som en 4% opløsning med samme adrenalinindhold, er også vist af Fritsche & Pässler (12), som undersøgte virkningen af disse to opløsninger ved ekstraktion af molarer i underkæben. Der var ingen signifikant forskel på analgesieffekten. Derimod konstateredes en signifikant forskel på durationen for de to

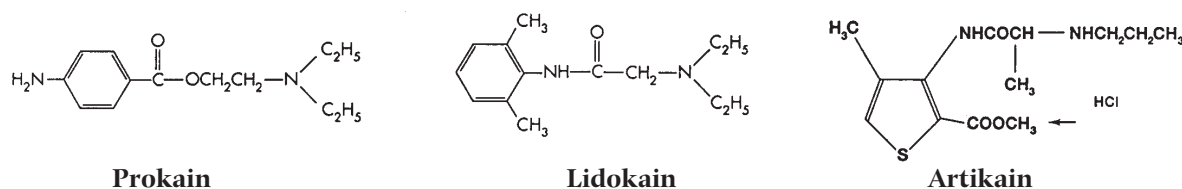


Fig. 1. De kemiske formler for prokain (esterforbindelse), lidokain (amidforbindelse) og artikain (kombineret ester- og amidforbindelse. Esterforbindelse ses ved pil). Bemærk den femleddede tiofenring med svovlatomet.

Tabel 1. Farmakokinetiske og farmakodynamiske karakteristika af nogle lokalanalgetica (se tekst for forklaring).

	pKa	Start	Lipidopløselighed	Molekylvægt	Proteinbinding	Duration
Prokain	9,1	Langsom	1,0	–	5	Kort
Lidokain	7,8	Hurtig	4,0	234	65	Moderat
Mepivakain	7,7	Hurtig	1,0	246	75	Moderat
Prilokain	7,9	Hurtig	1,5	220	55	Moderat
Artikain	7,8	Hurtig	1,5	321	95	Moderat
Bupivakain	8,1	Moderat	30	288	95	Lang

opløsninger: 184 min. (163-205 min.) for 2%-opløsningen og 263 min. (242-284 min.) for 4%-opløsningen.

Quinn *et al.* (13) sammenlignede forskellige opløsninger af artikain og lidokain med og uden vasokonstriktor, hvor de brugte en elektrisk pulpatester for at bestemme graden af pulpaanalgesi. De fandt ingen forskel på 2% lidokain med adrenalin 10 µg/ml og artikain.

Donaldson *et al.* (14) anvendte samme metode til at vurdere 4% artikain og 4% prilokain, som begge kan købes kommercielt i Canada. De fandt ingen statistisk forskel på de to præparater i anslagstid eller duration. Der er dog enighed om at artikain er et effektivt præparat, som er mest populært blandt canadiske tandlæger (Tabel 3) (15).

I Tyskland anvender mere end 70% af tandlægerne 4% artikain med adrenalin enten 5 eller 10 µg/ml (9,16). En enkelt artikel nævner at artikain i Tyskland anvendes i mere end 90% af alle lokalanalgesier (17).

I en nyligt publiceret oversigt over nye lokalanalgetica rapporterer Donaldson *et al.* (18) at »dentists love articaine as it works faster and they miss block injections less frequently«.

Sikkerhed

Malamed (6) konkluderer at 4% artikain med adrenalin giver en sikker analgesi med lille risiko for toksisk reaktion. Det rangerer på linie med andre lokalanalgetica hvad angår sikkerhed. Artikain indeholder 0,5 mg/ml natriumdisulfid som konserveringsmiddel. Enkelte patienter med bronkialastma har reageret herpå, og derfor bør præparatet ikke bruges til disse patienter (6). Artikain med adrenalin bør heller ikke anvendes til patienter med hypertension eller kardiale arytmier, eller til børn < 4 år. Det bør heller ikke anvendes til

Tabel 3. Markedsandele af lokalanalgetica i Ontario, Canada i 1993 (efter 15).

Præparat	Markedsandel (%)
Artikain	37,8
Lidokain	26,4
Prilokain	20,2
Mepivakain	13,5
Markain	2,1

Tabel 2. Kliniske effektivitetsparametre for forskellige opløsninger af artikain med varierende adrenalinindhold (efter 6).

Præparat	Volumen	Injektionssted	Anslagstid	Pulpaduration	Ref.
Artikain + adr.	(µg/ml)	(ml.)	(min.)	(min.)	nr.
4% + 5	1,7	Maks. infilt.	3,65 +/- 0,39	68,2 +/- 8,3	8
4% + 5	1,0	Maks. infilt.	2,6	55,0 +/- 29,4	1
4% + 5	0,5	Vestib. infilt.	4,7 +/- 1,58	54,4 +/- 22,58	9
4% + 5	1,7	Submukøst	3,8 +/- 1,2	62 +/- 28	10
4% + 10	1,7	Maks. infilt.	1,8 +/- 1,2	56,7 +/- 24,2	11
4% + 10	1,7	Maks. infilt.	2,8 +/- 2,8	53,7 +/- 19,7	11
4% + 10	0,5	Vestib. infilt.	5,0 +/- 2,83	66,8 +/- 22,7	9
2%	1,0	Maks. infilt.	3,0	7,5 +/- 4,4	1
2% + 5	1,0	Maks. infilt.	2,9	43,4 +/- 24,5	1
2% + 10	1,0	Maks. infilt.	2,5 +/- 4,8	62,2 +/- 33,9	4

gravide eller diegivende, da dets sikkerhed til disse patienter ikke er vist.

Maksimaldosis for artikain med adrenalin er 7 mg/kg legemsvægt. Det betyder at en voksen person på 70 kg som en éngangsdosis må modtage knap 500 mg = ca. 12 ml eller godt syv ampuller a 1,7 ml af en 4% artikainopløsning med adrenalin (19).

Efter injektion af 80 mg artikain submukøst måles en maksimal plasmakoncentration på 1,3 µmol/l, hvor den toksiske dosis regnes for at være fra 17 µmol/l (20). Elimineringshalveringstiden (t/2 alfa) efter intraorale injektioner andrager ca. 26 min., hvilket er det samme som for andre lokalanalgetica.

Der har været enkelte rapporter fremme om at 4% opløsninger af lokalanalgetica (artikain og prilokain) angiveligt skulle medføre en større risiko for postinjektionelle tilfælde af paræstesi i underkæben efter mandibularblokader pga. af en mild neurotoksicitet (15). Risikoen angives til en incidens på 1:785.000 injektioner. Dette er dog ikke bekræftet af andre (20).

Markedsføring i Danmark

Artikain introduceres i tubuler a 1,7 ml under navnene: 1) Septanest (4% artikain med adrenalin 5 µg/ml) og 2) Septokain (4% artikain med adrenalin 10 µg/ml).

Producent: Spécialités Septodont, 58, rue du Pont de Créteil, F-94 107 Saint-Maur-des Fossés Cedex, Frankrig, tlf. 01 49 76 70 00.

Distributør: CMS Dental APS Wildersgade 55, 1408 København K, tlf. 3257 3000, fax 3257 1023, e-mail: info@cmsdental.dk

Apotekspriser inkl. recepturgebyr (stykpris i parentes): Septanest og Septokain: 1×50 tubuler: kr. 362,- (7,24), 4×40 tubuler: kr. 1.315,- (6,58), 8×50 tubuler: kr. 2.367,- (5,92).

Litteratur

1. Winther JE, Nathalang B. Effectivity of a new local analgesic Hoe 40 045. *Scand J Dent Res* 1972; 80: 272-8.
2. Fergert P, Marxkors R. Ein neues Anästhetikum in der zahnärztlichen Prothetik. *Dtsch Zahnärztl Z* 1973; 28: 87-9.
3. Muschawek R, Rippel R. Ein neues Lokalanästhetikum (Cartikain) aus der Tiophenreihe. *Prakt Anästh* 1974; 8: 135.
4. Winther JE, Patirupanusara B. Evaluation of carticaine – a new local analgesic. *Int J Oral Surg* 1974; 3: 422-7.
5. Vree TB, Baars AM, van Oss GE, Booij LH. High performance liquid chromatography and preliminary pharmacokinetics of articaine and its 2-c arboxy metabolite in human serum and urine. *J Chromatogr* 1988; 424: 440-4.

6. Malamed S. Newly available anaesthetic formulations. The Proceedings from The London International Symposium in Local Analgesia in Dentistry; 1999. p. 17-20.
7. Courtney KR, Strichartz GR. Structural elements which determine local anesthetic activity. In: Strichartz GR, editor. *Local anesthetics. Handbook of experimental pharmacology*. Vol. 81. Berlin: Springer; 1987. p. 53-94.
8. Raab WHM, Reithmayer K, Muller HF. A process for testing anesthetics. *Dtsch Zahnärztl Z* 1990; 45: 629-32.
9. Ruprecht S, Knoll-Kohler E. Comparative study of equimolar solutions of lidocaine and articaine for anesthesia. A randomised, double-blind cross-over study. *Schweiz Monatschr Zahnmed* 1991; 101: 1286-90.
10. Haas DA, Harper DG, Saso MA, Young ER. Comparison of articaine and prilocaine anesthesia by infiltration in maxillary and mandibular arches. *Anesth Prog* 1990; 37: 230-7.
11. Raab WHM, Muller R, Muller HF. Comparative studies on the anesthetic efficiency of 2% and 4% articaine. *Quintessence* 1990; 41: 1208-16.
12. Fritsche C, Pässler L. Ultracain® D-S und Ultracain® 2%-Suprarenin®. Vergleichende Untersuchungen zur Lokalanästhesie in der zahnärztlichen Chirurgie. *Quintessenz* 2000; 5: 507-14.
13. Quinn CL, Yagiela JA, Clark GT. Computer-aided comparison of the anesthetic efficacy of articaine and lidocaine in an electrical dental pain model. 7th International Dental Congress on Modern Pain Control. Trier, Germany: International Federation of Dental Anesthesiology Societies; 1994.
14. Donaldson D, James-Perdok L, Craig BJ. A comparison of Ultracaine DS (articaine HC1) and Citabest Forte (prilocain HC1) in maxillary infiltration and mandibular nerve block. *J Can Dent Assoc* 1987; 53: 38-42.
15. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc* 1995; 61: 319-30.
16. Oertel R, Richter K, Weile K, Gramatte T, Berndt A, Feller K. A simple method for the determination of articaine and its metabolite articainic acid in dentistry: Application to a comparison of articaine and lidocaine concentrations in alveolus blood. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15: 541-7.
17. Lipp M, Daubländer M. The German experience of articaine. The Proceedings from The London International Symposium in Local Analgesia in Dentistry; 1999. p. 21-2.
18. Donaldson D, Malamed S, Yagiela JA. New advances in local anesthesia. *Compendium* 2000; 21: 432-40.
19. Gebrauchsinformation. Septanest mit Adrenalin 1:100.00. Spécialités Septodont, France.
20. Kirsch A, Siepmann P. *Zahnärztliche Arneitherapie*. München: Carl Hanser; 1997.

Forfatter

Jens Kolsen Petersen, lektor, specialtandlæge, MS
Afdeling for Kæbekirurgi og Oral Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet