

Anslagstid og duration af 4% articain

En klinisk sammenligning af adrenalinkoncentration henholdsvis 5 og 10 µg/ml

Mads Lindkær Jensen, Søren Schantz, Nicolai Paaske og Jens Kølisen Petersen

På det danske marked introduceredes for nylig to nye lokalanalgetica: 4% articain med adrenalin 10 µg/ml (Septocaine®) og 4% articain med adrenalin 5 µg/ml (Septanest®). Da den eneste forskel på de to præparater er mængden af adrenalin, kunne det være interessant at sammenligne de to præparaters anslagstid og duration ved infiltrationsanalgesi ud for vitale 2+2 under i øvrigt identiske betingelser for at vurdere betydningen af adrenalintilsætningen. Undersøgelsen viste at anslagstiden var ens for de to præparater (1,8 min.), hvorimod durationen af analgesien i både bløddele og tandpulpa var ca. 50% længere for præparatet med 10 µg/ml adrenalin.

Artiklen er baseret på et projekt udført af tre tandlægestuderende under vejledning af Jens Kølisen Petersen.

Den svenske tandlæge *Hilding Björn* var den første som i 1947 systematisk undersøgte forskellige effektivitetsparametre for lokalanalgetica. Han placerede et depot med et givet lokalanalgeticum på 1 ml som infiltration ud for en lateral incisiv i overkæben med vital pulpa og fulgte pulpas sensitivitsreaktion med korte mellemrum med en pulpatester (1).

Lignende undersøgelser baseret på *Björns* metode er også blevet foretaget i Danmark, bl.a. mhp. at undersøge effektiviteten af articain (2,3). *Petersen et al.* sammenlignede i 1977 de kliniske effektivitetsparametre for 2% Xylocain m. adrenalin 12,5 µg/ml, 2% Carbocain m. adrenalin 5 µg/ml, 3% Citanest m. Octapressin og 3% Carbocain Dental (4).

Articain blev introduceret på det danske marked i slutningen af 2000 med præparatnavnene Septocaine® (4% articain m. adrenalin 10 µg/ml) og Septanest® (4% articain m. adrenalin 5 µg/ml) (5). Articain afviger fra andre lokalanalgetica ved at molekylet indeholder en svovlforbindelse (tiofenring); det betyder at stoffet har høj lipidopløselighed og dermed stor diffusionsevne. Det kan samtidig anvendes som en 4% opløsning, idet molekylet er både en amid- og en esterforbindelse. Derved kan præparatet hurtigt nedbrydes i blodbanen af pseudokolinesterase hvis det mod hensigten er injiceret intravaskulært. Som følge af denne hurtige nedbrydning reduceres toksiciteten af præparatet, og der kan anvendes en 4% opløsning i stedet for en 2% eller 3% opløsning. Den højere koncentration medfører også en større effektivitet af articain end af andre præparater (6).

Som følge af tilstedeværelse af kolinesteraser i blodet ophører virkningen af articain uden vasokonstriktor hurtigt (Tabel 1, tredjenederste linje). Der må derfor tilsættes en va-

Tabel 1. Kliniske parametre for forskellige opløsninger af articain med forskellig tilsætning af adrenalin som vasokonstriktor (7).

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

sokonstriktor for at reducere blodgennemstrømningen og dermed øge varigheden af analgesien (Tabel 1, to nederste linjer).

Det blev derfor anset af interesse klinisk at undersøge forskellen på anslagstid og duration mellem 4% articain med adrenalin 10 µg/ml og articain med adrenalin 5 µg/ml på baggrund af den af Björn beskrevne metode (1). Ydermere ønskede man at vurdere vævspenetrationssevne af præparaterne ved at registrere eventuel analgesi af den palatinale gingiva efter forudgående facial infiltration ud for apex af 2+2.

Materiale og metode

Undersøgelsen blev foretaget dobbeltblindt og i et *cross-over* design, hvor hver enkelt proband var sin egen kontrol. Der deltog 20 probander (frivillige tandlægestuderende), gennemsnitsalder 24,6 år og kønsmæssigt ligeligt fordelt med 10 i hver gruppe. Samtlige probanders 2+2 reagerede positivt på elektrometrisk sensitivitetstest før injektion.

Til bestemmelse af pulpas sensibilitet anvendtes en Pulp Vitality Tester DP 2000 (Pulppen®, Dental Electronic AS, Ballerup) (Fig. 1), som opererer med en skala fra 0 til 31, sv.t. et output på 0-250 µA, en pulsfrekvens på 6 Hz, en pulsduration på 10 msek., en rektangulær pulsform og en negativ pulspolaritet. Når apparatet aktiveres, øger det selv automatisk strømstyrken ét skalatrin ad gangen med korte intervaller, indtil patienten angiver reaktion, hvorefter skalatrinet kan aflæses i ruden på apparatet. I en tabel kan man derefter konvertere skalatrinet til µA (Tabel 2).

Ingen reaktion fra probanden ved maksimal strømstyrke på 250 µA defineredes som analgesi af den pågældende tand.

Analgesifrekvensen defineredes som antal procent vellykkede analgesier (1).



Fig. 1. Pulppen® apparatur til elektronisk sensitivitetstest. Skalatrinet aflæses i det lille vindue.

Fig. 1 Pulppen® device for electronic sensibility test of teeth. The step value is registered in the small window.

Sensibiliteten af gingiva, såvel facialt som palatinalt, blev registreret ved et let tryk med spidsen af en pincet i den incisale 1/3 af gingiva i reg. 2+2. Sensibiliteten blev registreret som positiv ved følelse og som negativ ved manglende følelse.

Til hver proband anvendtes to farvekodede 2 ml injektionssprøjter med hver 1 ml testopløsning. De var på forhånd forberedt af tredjeperson med enten 1 ml articain med adrenalin 10 µg/ml eller 1 ml articain med adrenalin 5 µg/ml. Hverken undersøgerne eller probanderne kendte således indholdet af injektionssprøjten, og koden blev først brudt ved den statistiske behandling af resultaterne.

Før injektionerne blev 2+2 sensibilitetstestede med Pulppen®, og perceptionsgrænsen for hver tand fastlagt. Perceptionsgrænsen blev defineret som den første opfattelse af en ekstern stimulus og altså ikke som en følelse af smerte. If. fabrikanten af Pulppen® vil den gennemsnitlige perceptionsgrænse ligge på skalatrin 5-10 sv.t. 9,8-26,1 µA, dog med muligheder for store individuelle variationer, uden at der behøver at foreligge patologiske tilstande.

Inden injektion af testopløsning blev der appliceret overfladebedøvelse ud for 2+2 med 5% lidocaingel (Xylenor®). Til tiden $t = 0$ injiceredes 1 ml testopløsning ud for apex af 2+ i løbet af 20 sek. og efter 10 sek. ($t = 1/2$ min) injiceredes den anden testopløsning ud for apex af +2. Første sensibilitetsmåling med pincet blev gjort til tiden $t = 1$ min. på den faciale og palatinale gingiva reg. 2+ efterfulgt af sensitivitetstest med Pulppen® på 2+. Denne procedure blev gentaget på +2 til tiden $t = 1\frac{1}{2}$ min. og så fremdeles indtil $t = 5\frac{1}{2}$ min. Derefter øgedes testintervallet til fem min.

Sensibilitetstesten af en pulpa ophørte på det tidspunkt hvor probanden gav udtryk for tilbagevendt følelse. Tidsforløbet hertil fra injektionstidspunktet blev noteret som *durati-*

Tabel 2. Strømstyrken i µA for de forskellige skalatrin af Pulppen®.

Skala	Strømstyrke	Skala	Strømstyrke	Skala	Strømstyrke
00	1,6	11	31,0	22	109,5
01	3,3	12	35,9	23	120,2
02	4,9	13	40,8	24	133,0
03	6,5	14	45,8	25	148,7
04	8,2	15	52,9	26	165,0
05	9,8	16	58,8	27	181,4
06	13,1	17	67,0	28	197,7
07	16,3	18	75,2	29	214,0
08	19,6	19	83,3	30	230,4
09	22,9	20	91,5	31	250,0
10	26,1	21	99,7	32	0,0

onen i tandpulpa (1). På tilsvarende måde afsluttedes stimuleringen af faciale og palatinal gingiva (durationen i faciale og palatinal gingiva) (1). Under hele forsøget og efter undersø-

gelsesperioden blev probanderne spurgt om deres subjektive oplevelser i forbindelse med injektionerne.

Ved den statistiske behandling af data anvendtes Wilcoxon rangsumtest.

Tabel 3. Undersøgelsens resultater vedr. analgesifrekvens (i %), den gennemsnitlige anslagstid (i min.) og durationen (medianen i min.) for de to opløsninger i den faciale og palatinal gingiva samt i tandpulpa på 2+2.

Analgesi-middel	Analgesi-frekvens %	Anslagstid (gennemsnit i min.)	Duration (median i min.)
<i>Faciale gingiva</i>			
Septocaine	95	1,8	44,5
Septanest	95	1,8	29
<i>Palatinal gingiva</i>			
Septocaine	0	0	0
Septanest	0	0	0
<i>Pulpa</i>			
Septocaine	100	1,8	32
Septanest	100	1,7	19,5

Resultater

På de 20 probander blev der foretaget 616 elektrometriske målinger med et gennemsnit på 30,8 målinger per proband eller 15,4 målinger per tand. Den gennemsnitlige undersøgelsestid per proband var 57,8 min. (variation 35-105 min.). I Tabel 3 vises analgesifrekvens, anslagstid og duration for de to opløsninger i den faciale og palatinal gingiva samt i pulpa.

To probander opnåede ikke analgesi af den faciale gingiva. Ingen probander havde analgesi af den palatinal gingiva, men alle probander havde analgesi i 2+2 i varierende tidsrum. Anslagstiden på den faciale gingiva og på pulpa var stort set ens for de to opløsninger (1,7-1,8 min.) (Fig. 2), hvorimod durationen var ca. 50% længere i både den faciale gingiva og i pulpa for opløsningen med 10 µg/ml adrenalin i forhold til opløsningen med 5 µg/ml adrenalin.

Statistisk set beregnedes differensen i min. for durationen af de to opløsninger i hhv. den faciale gingiva (DUR-F10 og DUR-F05) og i pulpa (DUR-P10 og DUR-P05).

Et »box-whisker plot« (Fig. 3) er en visuel fremstilling af for-

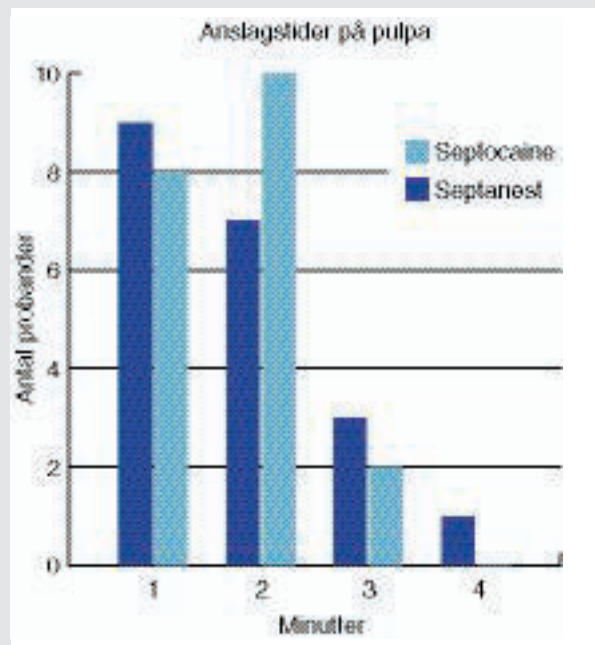
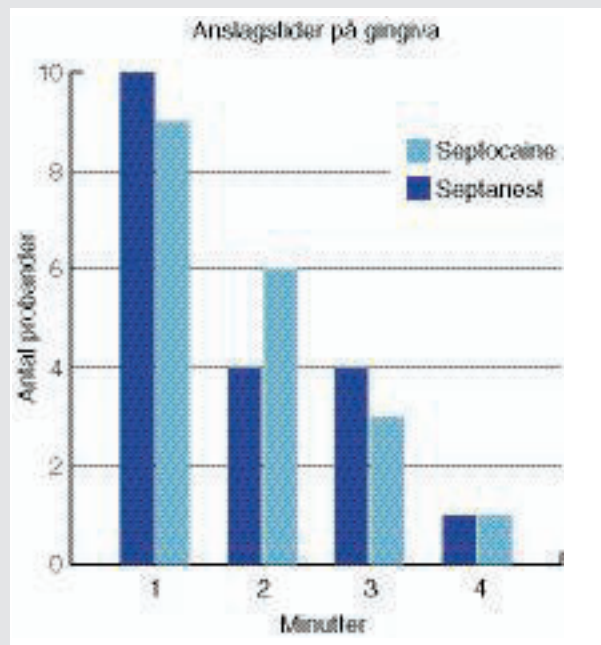


Fig. 2. Anslagstider på den faciale gingiva og i pulpa for de to testopløsninger.

Fig. 2. Latency periods on the labial gingiva and in the dental pulp for the two test solutions.

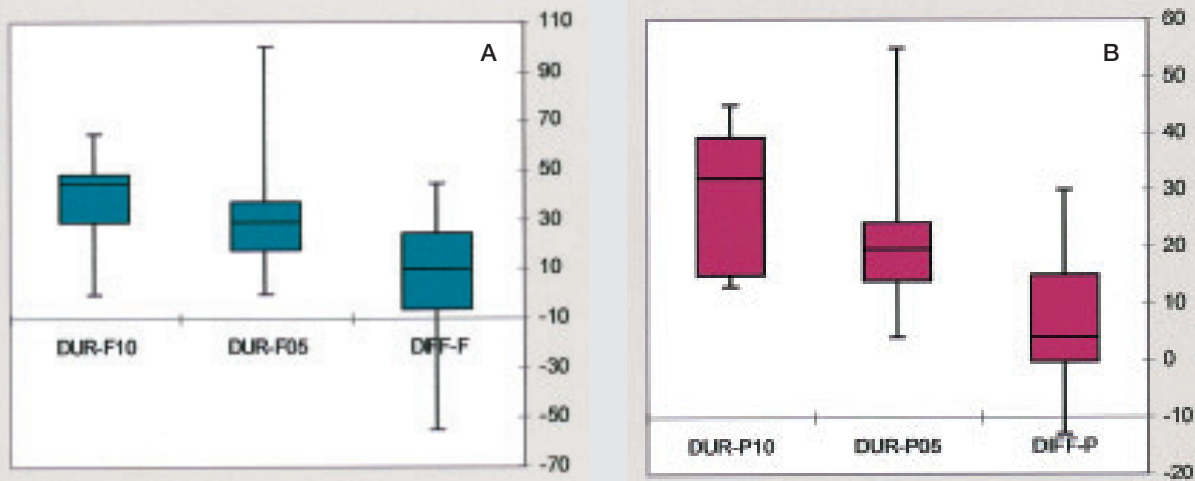


Fig. 3. En »box-whisker plot«-fremstilling af fordelingen af durationen med begge testopløsninger på faciale gingiva (A) og i pulpa (B). Ordinatværdien er i min. DUR-F10: Durationen i den faciale gingiva for opløsningen med 10 µg/ml adrenalin. DUR-F05: Durationen i den faciale gingiva for opløsningen med 5 µg/ml adrenalin. DIFF-F: Differencen mellem de to opløsninger i den faciale gingiva. DUR-P10: Durationen i pulpa for opløsningen med 10 µg/ml adrenalin. DUR-P05: Durationen i pulpa for opløsningen med 5 µg/ml adrenalin. DIFF-P: Differencen mellem de to opløsninger i pulpa.

Fig. 3. A »box-whisker plot« to demonstrate the differences in duration for the two test solutions in the labial gingiva (A) and in the dental pulp (B). Each box represents 50% of the observations, and the T-shaped vertical lines the entire material. The horizontal lines in the boxes represent the median value. DUR stands for duration. The ordinate value is minutes. DUR-F10 and DUR-P10 mean the test solution with 10 µg/ml adrenaline in the labial gingiva (F) and the dental pulp (P), while DUR-F05 and DUR-P05 is the test solution with 5 µg/ml adrenaline. DIFF-F and DIFF-P represent the difference between the two test solutions.

delingen af durationen med begge testopløsninger på den faciale gingiva (Fig. 3A) og i pulpa (Fig. 3B). Kasserne repræsenterer 50% af observationerne og de T-formede vertikale linjer hele materialet. De horisontale linjer i de grønne og røde kasser er medianværdien. »DIFF« er forskellen mellem de to kasser. Den større spredning af observationerne i opløsningen med 5 µg/ml adrenalin (kasserne i midten) tyder på at denne opløsning ikke »rammer så hårdt og så præcist« som opløsningen med de 10 µg/ml adrenalin.

Ved Wilcoxon rangsumtest med et konfidensinterval på 95% var der statistisk signifikant forskel på durationen af de to testopløsninger, idet durationen af articain med 10 µg/ml adrenalin var ca. 50% længere end af articain med 5 µg/ml adrenalin.

Adspurgt om den subjektive oplevelse af injektionerne beredte fire probander om lette smerter bilateralt i injektionsområdet efter ophør af analgesi. Én proband havde eftersmerter i ca. en time efter ophørt analgesi, én proband følte ømhed én dag, mens to probander følte ømhed i to dage efter injektionerne. De øvrige 16 probander havde intet at bemærke.

Diskussion

En analgesifrekvens på 100% i pulpa for begge opløsningers vedkommende må siges at være tilfredsstillende og udtrykker articains gode diffusionsevne i vævet. Forklaringen på en analgesifrekvens på 0% i den palatinal gingiva ligger i undersøgelsens definition af begrebet analgesi (= total smertefrihed ved prik med pincet). Flere probander fortalte om en ændret følelse i den palatinal gingiva, men ingen opnåede total analgesi. Man kan godt forestille sig at det ville være muligt at kunne udføre visse kliniske procedurer palatinalt, såsom deputation, anlæg af matrice eller endog ekstraktion, uden at det ville være forbundet med decideret smerte i den palatinal gingiva.

Analgesifrekvensen på 95% i den faciale gingiva skyldes to probander som registrerede at de »føjte en anelse« ved prik med pincet; heraf havde den ene en rift i gingiva, og denne kan udmærket have medført en inflammatorisk reaktion som har mindsket smertetærsklen i området.

Generelt set kan det diskuteres om undersøgelsen giver et sandt billede. Dels er antallet af probander begrænset, dels er alle probander tandlægestuderende, hvoraf mange ikke

tidligere havde prøvet at få lagt infiltrationsanæstesi facialt for 2+2. Det kan have medført en vis usikkerhed og nervøsiteten hos probanderne og måske en tendens til at sige fra på et tidligt tidspunkt. Det kan nævnes at flere af probanderne syntes at den elektriske sensibilitetstest var ubehagelig. Hvis de har været utilpasse ved stimulationen, kunne man tænke sig at de ubevidst har meldt om tilbagevendende følelse, før de måske har været 100% sikre på dette.

Septocaine og Septanest har begge korte anslagstider på både den faciale gingiva og i pulpa. Værdierne på 1,7-1,8 min. stemmer godt overens med *Malamed et al.s* fund (7). Samme forfattere sammenlignede bivirkninger efter injektion med 4% articain med 10 µg/ml adrenalin og 2% lidocain med 10 µg/ml adrenalin på mere end 1.300 patienter og viste at der ikke var nogen forskel på de to opløsninger (8). Deres konklusion var derfor at articain er et veltolereret, sikkert og effektivt lokalanalgetikum til brug i tandlægepraksis.

Undersøgelsen har vist at et højere adrenalinindhold ikke påvirker anslagstiden men kun durationen, som forlænges ca. 50%, i både bløddele (faciale gingiva) og tandpulpa.

English summary

A clinical comparison of latency period and duration of 4% articaine with adrenaline 5 µg/ml and 10 µg/ml

In a double-blind, cross-over study, one ml of either 4% articaine with adrenaline 5 µg/ml and 4% articaine with adrenaline 10 µg/ml was infiltrated at the apical regions of maxillary lateral incisors with vital pulp. The development of analgesia was followed by pinching with a tweezer in the soft tissues and an electronic pulp vitality tester.

The analgesic frequency was 100% in the dental pulp and 95% in the labial gingiva with both solutions. In no incidence was analgesia of the palatal mucosa reported.

The latency period for both solutions was in average 1,7-1,8 min. in both the labial gingiva and the pulp. The duration was in average 50% longer in both the soft tissues and the pulp for the solution containing 10 µg/ml of adrenaline.

Litteratur

1. Björn H. The determination of the efficacy of dental local anesthetics. *Sven Tandlaek Tidsskr* 1947; 40: 772-96.
2. Winther JE, Nathalang B. Effectivity of a new local analgesic: HOE 40 045. *Scand J Dent Res* 1972; 80: 272-8.
3. Winther JE, Patirupanusara B. Evaluation of articaine – a new local analgesic. *Int J Oral Surg* 1974; 3: 422-7.
4. Petersen JK, Lück H, Kristensen F, Mikkelsen L. A comparison of four commonly used local analgesics. *Int J Oral Surg* 1977; 6: 51-9.
5. Petersen JK. Articain – et nyt lokalanalgetikum. *Tandlægebladet* 2001; 105: 324-6.
6. Malamed S. Newly available anesthetic formulations. The proceedings from The London International Symposium in Local Analgesia in Dentistry; 1999. p. 17-20.
7. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 1248-50.
8. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 177-85.

Forfattere

Mads Lindkær Jensen, stud.odont., *Søren Schantz*, stud.odont., *Nicolai Paaske*, stud.odont. og *Jens Kølsen Petersen*, lektor, specialtandlæge, MS

Afdeling for Kæbekirurgi og Oral Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet