

치과영역에서의 새로운 Amide형 국소마취제 - Articaine Hydrochloride

서울대학교 치과대학 치과마취과학교실

염 광 원

Carl Koller가 cocaine으로 안과 수술을 성공적으로 실시하여 국소마취와 국소마취제를 임상에 도입한지 어느덧 120년이 지나고 있다. 이제는 국소마취는 편안하고 안전한 치과치료를 위해 빈번히 이용되는 임상 수기가 되었다. 그 동안 국소마취 분야의 발전을 살펴보면 크게 새로운 국소마취제의 개발과 국소마취제를 이용한 여러 가지 임상수기의 도입이라는 두 가지 측면에서 발전되어 온 것을 알 수 있다. 그 중 새롭게 임상분야에 도입된 국소마취제인 articaine에 관하여 고찰해 보고자 한다.

1943년에 Lofgren이 합성한 lidocaine은 amide형 국소마취제로서 특히 치과영역에서는 마취효과가 적절하고 안정적이고 상대적으로 독성이 적고 비교적 치과수술에 적절한 지속시간을 가지고 있을 뿐만 아니라 쉽게 소독이 가능하고 안정적인 특징으로 인하여 현재까지도 우리나라에서는 마취행위를 요하는 모든 치과수술행위에 일반적으로 사용되고 있다. 또한 lidocaine은 대사산물인 para-aminobenzoic acid로 인한 알레르기 반응을 우려되는 ester형 국소마취제들 보다 알레르기 반응의 발생 빈도도 현저히 낮은 장점을 갖고 있다(MacKenzie and Young, 1993).

새롭게 임상분야에 도입된 articaine은 1969년 Rusching에 의하여 carticaine이라는 이름으로 처음 합성되었으며 1976년 상품화되면서부터 현재의 이름으로 사용되어 오고 있다. Articaine은 1983년 캐나다에서 임상적 사용이 허용되었으며 1998년과 2000년에는 각각 영국과 미국에서도 임상적 사용이 용인되어 점차 세계

적으로 임상적 활용 범위를 확장해 가고 있는 국소마취제다. 독일에 경우 articaine은 치과 임상분야에서 활용 범위가 약 80%를 차지할 정도로 현저한 증가추세를 보이고 있으며(Lipp, 2000), 캐나다의 경우 Ontario주를 위시한 많은 지역에서 가장 많이 사용되는 치과용 국소마취제로 알려져 있다(Haas and Lennon, 1995).

Articaine은 화학 구조 상 4-methyl-3 (2-[propylamino]propionamido)-2-thiophenecarboxylic acid, methylester hydrochloride로 되어있으며 분자량은 320.84이다(Fig. 1). Thiophene 고리를 가지고 있는 유일한 amide형 국소마취제로서 특징적으로 효과 발현이 매우 빠르다. 또한 articaine은 임상적으로 사용되는 amide형 국소마취제 중 부가적인 ester고리를 가지고 있는 유일한 국소마취제이다. 이러한 ester고리로 인하여 일반적인

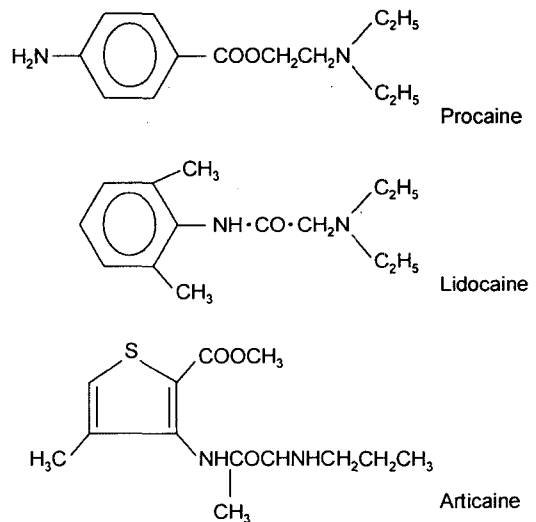


Fig. 1. Chemical structures of procaine, lidocaine and articaine.

책임저자 : 염광원, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 치과대학 치과마취과학교실
우편번호: 110-744
Tel: +82-2-760-3847, Fax: +82-2-766-9427
E-mail: kwyum@plaza.snu.ac.kr

Table 1. Pharmacokinetic Properties of Common Dental Local Anesthetics

Local anesthetic	PKa* (pH)	Onset	Lipid solubility [†]	Usual percentage of drug used in anesthetic	Protein (%) binding	Duration
Articaine	7.8	Fast	1.5	4	95	Moderate
Bupivacaine	8.1	Moderate	30.0	0.5-0.75	95	Long
Etidocaine	7.9	Fast	140.0	1.5	94	Long
Lidocaine	7.8	Fast	4.0	2	65	Moderate
Mepivacaine	7.7	Fast	1.0	2-3	75	Moderate
Prilocaine	7.9	Fast	1.5	4	55	Moderate
Procaine	9.1	Slow	1.0	2-4	5	Short

*: pKa is a dissociation constant, †: Lipid solubility is a ratio, using procaine as 1.

amide형 국소마취제와 같이 간의 microsomal enzyme를 통하여 대사가 되는 동시에 plasma esterase에 의한 가수분해를 통하여 혈장에서도 대사가 이루어진다. Articaine의 분해는 carboxylic acid ester군의 가수분해에서 시작되며 그 대사산물로 articainic acid (M1) 생성된다. 배설은 대략 5-10%가 체내에서 대사가 되지 않은 채로 소변으로 배설되며 87%는 M1으로 나머지 2%는 다른 비활성 대사산물인 M2로 소변을 통해 배설이 이루어진다(Vree et al, 1997).

Articaine은 치과영역에서 많이 사용되는 국소마취제인 lidocaine, mepivacaine 그리고 prilocaine과 여러 생리화학적 특징들을 공유하고 있다(Table 1). 그러나 구조 상 aromatic ring이 없고 혈장 단백질과의 결합 정도가 상당한 차이점을 보이고 있다. Articaine은 혈장 단백질과의 결합력이 95% 정도로 기존의 다른 국소마취제보다는 현저히 높다. 또한 thiophene ring은 articaine에서 지용성을 나타내는 부분으로 매우 우수한 확산능력을 가지고 있어서 조직을 쉽게 관통하여 들어갈 수 있는 화학구조를 취하고 있다.

Articaine이 마취작용을 나타내는 기전은 다른 국소마취제와 동일하게 가역적으로 신경의 Na⁺-K⁺ 통로를 차단하여 활성전위(action potential)의 전달을 차단함으로써 발생하게 된다. Cartilage에 첨가되어 있는 epinephrine 역시 국소적인 혈관수축을 일으켜 articaine의 작용시간을 연장시키는 동시에 전신독성의 발현을 억제하게 된다.

초기의 많은 연구보고들은 epinephrine을 포함하거나 포함하지 않는 1%, 2%, 3% 및 4% 농도의 articaine을 기존의 국소마취제들과 비교하였을 때 1:200,000

epinephrine이 포함된 4% articaine이 유의성 있게 효과발현이 빠르고 안정적이었던 것으로 보고하고 있다(Winther and Nathalang, 1972; Winther and Patirupanusara, 1972; Raab et al, 1990; Haas et al, 1990). 현재 치과 임상용으로 상품화된 제제는 4% 농도를 지닌 articaine이다. 1:200,000 epinephrine이 포함된 2% articaine은 환자에 따라 효과발현과 작용지속시간의 변화가 매우 컸을 뿐만 아니라 4% 보다 낮은 농도의 articaine은 효과발현, 작용지속시간 및 마취효과에 있어서 4% articaine보다 유의할 만한 우위성이 발견되지 않았다. 또한 2%와 4% articaine간에 전신독성 비교에서도 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

1:200,000 epinephrine이 포함된 4% articaine의 효과발현 시간은 상악 침윤마취의 경우 1.5에서 1.8분 하치조신경 전달마취의 경우 1.4에서 3.6분 정도 걸리는 것으로 보고되고 있다(Cowan, 1977). 1:100,000 epinephrine과 1:200,000 epinephrine이 첨가된 articaine의 효과를 비교한 연구에서 Lemay 등(1984)은 지수의 전기적 자극으로 결정된 침윤마취의 효과발현 시간이 120.8초라고 보고하였다. 전달마취에 있어서는 1:200,000 epinephrine (170.0 ± 130.5초) 보다 1:100,000 epinephrine (122.1 ± 56.4초)이 첨가된 articaine이 효과발현이 빨랐으나 이러한 차이는 1:200,000 epinephrine이 첨가된 articaine (118.6 ± 83.6초)과 1:100,000 epinephrine이 첨가된 articaine (105.0 ± 49.2초)에 의한 상악 침윤마취에서는 확연하게 그 차이를 발견할 수 없었다.

20명의 건강한 자원자들에서 1:200,000 epinephrine이 첨가된 4% articaine의 마취효과를 비교한 실

험에서는 치수의 전기자극으로 결정한 치수마취의 작용시간은 68.2 ± 8.3 분이었으며(Malamed, 1998), 또한 치수마취에 의한 감각의 완전한 차단이 모든 실험 대상자에서 가능하였다. 1 : 200,000 epinephrine이 첨가된 4% articaine을 이용한 다른 임상실험들도 이와 유사한 결과를 보여 주었다(Raab et al, 1990; Lemay et al, 1984; Haas et al, 1991). 상악 침윤마취 지속시간은 2.25시간이었으며, 전달마취의 경우 4시간의 지속시간을 보였다(Cowan, 1977). Lemay 등(1984)은 한 cartilage 용량 1.8 ml로 균일하게 상악 침윤마취와 전달마취를 시행하였을 때 상악 침윤마취와 전달마취의 지속시간이 각각 2.6-4.5시간(상악 침윤마취)과 4.3-5.3시간(전달마취)이라고 보고하였다.

우리나라에서 시판되기 시작한 articaine은 1 : 100,000 epinephrine이 첨가된 4% articaine 1.8 ml cartilage 제형으로 Septanest라는 상품명을 가지고 있다. Articaine의 국내 시판에 앞서 미국 식품 의약청(FDA)이 치과분야 국소마취제로서 articaine의 미국 판매를 승인하기 위해 Malamed 등(2000)이 1 : 100,000 epinephrine이 첨가된 4% articaine을 효율성과 안전성의 기준을 비교하기 위해서 1 : 100,000 epinephrine이 첨가된 2% lidocaine을 설정하여 시행한 대규모 임상연구를 눈여겨 볼 필요가 있다.

치과시술을 간단한 시술과 복잡한 시술로 나누어 각각에서 평가자와 환자의 입장에서 환자의 통증을 비교 분석하기 위해서 측정된 VAS (visual analog scale) 측정치 비교에서 현재 거의 일반적으로 사용되고 있는 lidocaine과의 비교에서 유의성 있는 차이를 발견할 수 없었다. 또한 생명을 위협할 정도의 심각한 합병증도 발견되지 않았으며 시술 후 통증, 부종, 안면부종, 감염 등과 같은 경미한 합병증들도 양자 사이에서 동일한 비율로 발생하였다.

소아 환자에서 articaine 사용실태를 살펴보면 Dudkiewicz 등(1987)이 4세에서 10세 사이의 50명의 소아 치과환자에서 articaine을 사용한 결과 articaine이 매우 효과적이고, 안전한 국소마취제임을 보고하였다. Wright 등(1991)은 3.5세에서 6.5세의 소아에서 articaine, lidocaine 그리고 prilocaine 세가지 국소마취제의 효율성, 통증 및 치료 시 협조 상태 등과 같은 임상적 효율성을 비교 분석한 결과 유의한 차이가 없었음을 보고하고 있다. Articaine은 일반적으로 성인에서 보다 소아에서 효과 지속시간이 짧아지는 것으로 알

려지고 있는데 Lemay 등(1984)은 1 : 200,000 epinephrine이 첨가된 4% articaine으로 하치조신경 전달마취를 시행하였을 경우 소아에서는 효과지속시간이 168 ± 131 초였으나 성인에서는 170 ± 131 초라고 보고하고 있으며, 침윤마취의 경우에는 소아에서 85 ± 60 초이고, 성인에서는 170 ± 131 초였다고 보고하고 있다. Donaldson 등(1987)도 유사한 방법의 실험을 시행한 결과 전달마취의 경우 소아의 지속시간은 58 ± 27 초이고, 성인의 지속시간은 113 ± 52 초였다고 보고하고 있으며, 침윤마취의 경우에는 소아에서 지속시간이 60 ± 46 초이고, 성인에서는 지속시간이 106 ± 45 초였다고 보고하고 있다. 또한 이들 실험과정에서 유의할 만한 합병증이나 부작용은 발견되지 않았다. Malamed 등(2000)도 위의 실험결과를 언급하며 articaine이 소아의 치과치료 시에도 효과적이고 안전하게 사용될 수 있다고 결론짓고 있다.

Winther와 Nathalang (1972)는 31명의 소아와 40명의 성인의 보존과적 수복치료에서 1 : 200,000 epinephrine이 첨가된 4% articaine과 1 : 200,000 epinephrine이 첨가된 4% prilocaine과의 비교연구에서 국소마취의 작용발현과 지속시간 사이에 유의성 있는 차이가 없음을 보여주었다. Vahatalo 등(1994)도 상악침윤마취 시 1 : 200,000 epinephrine이 첨가된 articaine과 1 : 80,000 epinephrine이 첨가된 lidocaine이 작용발현과 지속시간 간에 유의한 차이가 없다고 보고하였다. Khoury 등(1991)은 실험방법상 한계가 있기는 하지만 각각 1 : 100,000과 1 : 200,000 epinephrine이 첨가된 4% articaine, 1 : 100,000 epinephrine이 첨가된 2% lidocaine 그리고 felypressin이 첨가된 3% prilocaine 간의 비교분석에서 1 : 100,000 epinephrine이 첨가된 articaine이 치과치료 중 가장 환자의 통증이 적었음을 보고하고 있다.

Articaine에 한정하여 치과국소마취 중 부작용에 대한 보고는 그리 많지 않지만 주목하여 볼 것은 articaine도 드물지만 역시 과민반응을 일으킬 수 있다는 점이다. Articaine으로 침윤마취를 시행한 건강한 38세 여자 환자에서 전신적인 홍반과 가려움증을 동반한 알레르기성 과민반응(allergic hypersensitivity)이 발생하였으며 피부반응검사 결과 그 원인이 articaine으로 판명되었다(Malanin and Kalimo, 1995).

치과 임상분야에서 활용할 수 있는 articaine의 임상적 특성을 다시 간략하게 요약한다면 다음과 같다.

1) Aromatic ring 대신 thiophene ring을 가지고 있고 ester 결합을 가지고 있는 amide형 국소마취제로서 높은 지용성과 빠른 대사로 인하여 마취효과와 발현이 다른 국소마취제보다 빠르다.

2) 대부분의 amide형 국소마취제의 제거 반감시간은 90분에 이르지만 articaine의 경우간과 혈장에서 동시분해 되므로 제거 반감시간이 27분에 불과할 정도로 대사가 빨라 독성 작용이 적다.

3) 소아나 성인의 치과치료에서 기존 국소마취제보다 우수하거나 적어도 동등한 마취효과를 가지고 있다(Schertzer, 2000).

지금까지 우리나라에서의 본격적인 시판에 아울러 articaine hydrochloride에 대하여 그간의 연구들을 중심으로 살펴보았다. Lidocaine이 주류를 이루고 있는 국내 치과용 국소마취시장에서 articaine이 어떠한 역할을 하게 될지 주목하여 볼 필요가 있겠다.

참 고 문 헌

Cowan A: Clinical assessment of a new local anesthetic agent-articaine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 174-80.

Donaldson D, James-Perdok L, Craig BJ, Derkson GD, Richardson AS: A comparison of ultracaine DS (articaine HCl) and citanest forte (prilocaine HCl) in maxillary infiltration and mandibular nerve block. *J Can Dent Assoc* 1987; 53: 38-42.

Dudkiewicz A, Schwartz S, Laliberte R: Effectiveness of mandibular infiltration in children using the local anesthetic Ultracaine (articaine hydrochloride). *J Can Dent Assoc* 1987; 53: 29-31.

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.

Haas DA, Harper DG, Saso MA, Young ER: Lack of differential effect by ultracaine (articaine) and citanest (prilocaine) in infiltration anaesthesia. *J Can Dent Assoc* 1991; 57: 217-23.

Haas DA, Lennon D: Local anesthetic use by dentists in ontario. *J Can Dent Assoc* 1995; 61: 297-304.

Khoury F, Hinterthan A, Schurmann J, Arns H: Clinical comparative study of local anesthetics. Random dou-

ble blind study with four commercial preparations. *Dtsch Zahnarztl Z* 1991; 46: 822-4.

Lemay H, Albert G, Helie P, Dufour L, Gagnon P, Payant L, et al: Ultracaine in conventional operative dentistry. *J Can Dent Assoc* 1984; 50: 703-8.

Lipp M: Articaine HCl: the German experience. Paper presented at: Local Dental Anesthetics Symposium; May 23, 2000; Paris.

MacKenzie TA, Young ER: Local anesthetic update. *Anesth Prog* 1993; 40: 29-34.

Malamed SF: Local anesthesia. *J Calif Dent Assoc* 1998; 26: 657, 660.

Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D: A comparison between articaine HCl and lidocaine HCl in pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2000; 22: 307-11.

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.

Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D: Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 635-42.

Malanin K, Kalimo K: Hypersensitivity to the local anesthetic articaine hydrochloride. *Anesth Prog* 1995; 42: 144-5.

Raab WH, Muller R, Muller HF: Comparative investigations of anesthetic activity of 2- and 4% Articain. *Quintessenz* 1990; 41: 1207-16.

Schertzer ER Jr: Articaine vs. lidocaine. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 1248, 1250.

Vahatalo K, Antila H, Lehtinen R: Articaine and lidocaine for maxillary infiltration anesthesia. *Anesth Prog* 1993; 40: 114-6.

Vree TB, Simon MA, Gielen MJ, Booij LH: Regional metabolism of articaine in 10 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 29-34.

Winther JE, Nathalang B: Effectivity of a new local analgesic Hoe 40 045. *Scand J Dent Res* 1972; 80: 272-8.

Winther JE, Patirupanusara B: Evaluation of carticaine- a new local analgesic. *Int J Oral Surg* 1974; 3: 422-7.

Wright GZ, Weinberger SJ, Marti R, Plotzke O: The effectiveness of infiltration anesthesia in the mandibular primary molar region. *Pediatr Dent* 1991; 13: 278-83.