

1:200,000 에피네프린 리도카인의 소개

서울대학교 치과병원
감 명 환

ABSTRACT

Efficacy and safety of 2% lidocaine HCl with 1:200,000 epinephrine

Department of Dental Anesthesiology, Seoul National University Dental Hospital
Myong-Hwan Karm, MD

INTRODUCTION The most commonly impacted tooth is the third molar. An impacted third molar can ultimately cause acute pain, infection, tumors, cysts, caries, periodontal disease, and loss of adjacent teeth. Local anesthesia is employed for removing the third molar. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of 2% lidocaine with 1:80,000 or 1:200,000 epinephrine for surgical extraction of bilateral impacted mandibular third molars.

METHODS Sixty-five healthy participants underwent surgical extraction of bilateral impacted mandibular third molars in two separate visits while under local anesthesia with 2% lidocaine with different epinephrine concentration (1:80,000 or 1:200,000) in a double-blind, randomized, crossover trial. Visual analogue scale pain scores obtained immediately after surgical extraction were primarily evaluated for the two groups receiving different epinephrine concentrations. Visual analogue scale pain scores obtained 2, 4, and 6 h after administering an anesthetic, onset and duration of analgesia, onset of pain, intraoperative bleeding, operator's and participant's overall satisfaction, drug dosage, and hemodynamic parameters were evaluated for the two groups.

RESULTS There were no statistically significant differences between the two groups in any measurements except hemodynamic factors ($P > .05$). Changes in systolic blood pressure and heart rate following anesthetic administration were significantly greater in the group receiving 1:80,000 epinephrine than in that receiving 1:200,000 epinephrine ($P \leq 01$).

CONCLUSION The difference in epinephrine concentration between 1:80,000 and 1:200,000 in 2% lidocaine liquid does not affect the medical efficacy of the anesthetic. Furthermore, 2% lidocaine with 1:200,000 epinephrine has better safety with regard to hemodynamic parameters than 2% lidocaine with 1:80,000 epinephrine. Therefore, we suggest using 2% lidocaine with 1:200,000 epinephrine rather than 2% lidocaine with 1:80,000 epinephrine for surgical extraction of impacted mandibular third molars in hemodynamically unstable patients.

Key words : Epinephrine; Hemodynamics; Lidocaine; Local Anesthesia; Third Molar

Corresponding Author

Hyun Jeong Kim, MD, MPH, PhD,

Department of Dental Anesthesiology and Dental Research Institute, Seoul National University School of Dentistry,
Daehak-ro 101, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea

Tel : +82-2-2072-3847, Fax : +82-2-766-9427, E-mail : dentane05@gmail.com

I. 서론

하악 제3대구치 발치수술은 구강악안면외과 영역에서 가장 흔한 수술 중 하나이며, 이 수술을 위해서는 국소마취가 필수적이다. 리도카인은 국소 마취제로 사용되며 우수한 효능과 안전성이 입증되었습니다¹⁾. 생명을 위협하는 심각한 부작용이 거의 없다는 점이 리도카인의 큰 장점이며, 이런 장점 때문에 치과영역에서 빈번하게 사용되고 있습니다²⁾. 국소마취제에 혈관수축제를 첨가하는 것은 국소 마취의 질을 향상시키고, 작용 시간을 늘려주며, 혈관을 수축시켜 출혈을 줄여주는 등 여러 이점이 있습니다³⁻⁶⁾. 여러 혈관 수축제 중에 에피네프린이 가장 흔하게 사용되고 있으나 에피네프린은 혈관으로 주입되었을 때 소량으로도 심혈관계 부작용을 유발할 수 있습니다. 최근 리도카인의 농도가 국소마취의 효과와 안전성에 영향을 미친다는 보고가 있었으며^{7, 8)}, 2% 리도카인에 1:80,000 또는 1:200,000 에피네프린을 첨가했을 때 국소마취의 효과가 비슷했다는 보고가 있었습니다⁹⁾. 따라서 이 연구는 하악 제3대구치 발치수술을 받는 환자들을 대상으로 2% 리도카인으로 국소마취를 시행할 때 1:80,000 또는 1:200,000 에피네프린 첨가제의 효과와 안전성을 비교해 보았습니다.

II. 연구방법

이 연구는 <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT 02696369) 에 등록되었으며 환자를 대상으로 하는 연구의 가이드라인에 맞게 수행되었습니다. 이 연구는 다기관, 임의배정, 이중눈가림, 임상4상으로 진행된 연구이며 연구 프로토콜은 각 기관의 임상윤리위원회의 승인을 받았습니다.[Seoul National University Dental Hospital(CME 14002); Busan National University Dental Hospital (PNUDH-2014-001-MS); Kyung Hee

University Dental Hospital(KHDIRB 1410-5); Dankook University Dental Hospital(H-1407/009/005); Yonsei University Dental Hospital(2-2014-0017); Wonkwang University Dental Hospital(WKDIRB 201410-02)]. 모든 지원자들에게 연구에 관해 설명하고 동의서를 받았으며 각 환자의 개인정보는 보호되었습니다. 이 연구는 헬싱키선언에 따라 진행되었습니다¹⁰⁾.

연구대상자 및 연구설계

이 연구는 매복된 양쪽 하악 제3대구치가 파노라마 영상에서 확인된 사람 중 지원자 65명을 대상으로 진행되었습니다. 선정기준은 1) 만 19세 이상, 2) 미국마취과협회 신체분류상 I 또는 II, 3) 양쪽 하악 제3대구치 발치가 필요한 지원자 4) 연구에대한 설명을 듣고 동의한 자입니다. 탈락기준은 1) 리도카인에 과민반응이 있는 자, 2) 발치시점에 감염이나 농양이 있는 자, 3) 지혈장애, 갑상선기능항진증, 동맥경화, 심부전, 경련, 조절되지 않는 고혈압이나 당뇨가 있는 자, 4) 혈관수축제, 항우울제, 진정제, 진통제 등 본 연구에 영향을 줄 수 있는 약제를 복용중인 자, 5) 항응고제, 항혈소판제제, 스테로이드 등을 발치 시점에서 1주일 이내에 복용한 자, 6) 연구기간 중 다른 수술적 처치가 필요한 자, 7) 본 연구에 영향을 줄만한 다른 병력이 있는 자, 8) 임신중이거나 수유중인 환자, 9) 이전에 구강외과 수술을 받았던 경험이 있는 자입니다.

65명의 지원자들은 첫번째 수술에 2% 리도카인에 1:80,000 에피네프린을 첨가하여 국소마취를 시행한 군(L80, N=34)과 1:200,000 에피네프린을 첨가하여 국소마취를 시행한 군(L200, N=31)으로 나누어서 배정되었습니다. 각 지원자들은 1~4주간격으로 두번째의 방문계획을 세우고 수술을 한쪽씩 진행하였습니다. 두번째 방문에서는 첫번째와 다른 에피네프린의 농도로 국소마취를 시행하였습니다.

측정

1차 결과로는 수술직후의 통증정도(VAS)를 보았고, 2차 결과로는 국소마취의 시작시간, 지속시간, 국소마취 후 2, 4, 6 시간 후의 통증정도(VAS), 국소마취 후 처음 통증을 느낀 시간, 출혈량, 술자의 만족도, 지원자의 만족도, 약의 용량을 보았다. 안전에 관해서는 부작용과 활력징후를 보았습니다. 첫번째 방문 때 생긴 부작용이 두번째 방문까지 지속된다면 두번째 방문의 부작용으로 생각하지 않았습니다. 활력징후는 국소마취 전과 후 70분동안 혈압, 맥박을 측정하였습니다. 국소마취 직후부터 5분까지는 1분씩, 20분까지는 3분씩, 20분 후부터 70분까지는 5분씩 측정하였습니다.

통계

각 항목별로 용도에 맞게 paired *t*-test, Wilcoxon signed rank 또는 unpaired *t*-test를 사용하여 분석하였습니다. 유의확률이 5% 이하일 때 통계적으로 유의미하다고 여겼으며 SPSS Statistics version 21(SPSS Inc., Chicago, IL)을 사용하였습니다.

샘플크기계산

샘플크기 계산은 α -level type I error를 0.025, β -level type II 를 0.1로, statistical power를 90%로 계산하였습니다. 이전 연구들에서 유의미한 VAS 차이가 15mm 이었기 때문에 샘플크기는 23명으로 계산되었고 20%의 낙오율을 계산하여 적어도 29명의 지원자를 각각 등록하기로 하였습니다.

Ⅲ. 결과

총 69명의 지원자가 모집되었고 65명의 지원자가

무작위로 각 군에 등록되었습니다. 10명의 환자는 무작위 등록 과정중의 오류로 탈락하였고, 4명의 환자는 등록요건에 맞지 않아 51(78.5%)명의 환자가 연구종료까지 유지되었습니다. 각 환자에게 두번의 다른 농도의 에피네프린이 첨가된 리도카인으로 국소마취를 했기 때문에 총 102개의 샘플 결과가 도출되었습니다. (Figure 1) 인구 통계학적 결과는 Table 1에 있습니다.

효능 결과

각각의 결과는 Table 2, 3에 정리되어있습니다. 두 군간에 통증정도(VAS)가 통계학적으로 유의미한 차이는 없었습니다. 그 외의 2차 결과들도 모두 두 군간의 통계학적으로 유의미한 차이는 없었습니다.

안전성 결과

약물로 인한 부작용은 L80군에서 2(3.1%), L200군에서 3(4.7%)가 있었고 통계학적으로 차이는 없었습니다. 두군의 국소마취 전 혈압과 맥박에는 차이가 없었으나 국소마취 후의 수축기 혈압과 이완기 혈압, 맥박의 기저치와 최고치의 차이는 통계적으로 유의미하였고 두군 사이에서도 유의미한 차이를 보였습니다. (Table 4)

Ⅳ. 토의

치과영역에서 제3구치 발치는 가장 흔한 수술이며, 리도카인에 에피네프린을첨가한 국소마취제가 가장 많이 쓰이고 있습니다¹¹⁾. 리도카인에 첨가하는 에피네프린의 농도에 따라 효능과 합병증에 차이가 있다는 보고가 많았습니다^{3, 12-15)}. 하지만 2% 리도카인에 1:80,000 또는 1:200,000 에피네프린을 첨가한 국소마취제의 효능과 안전성을 비교한 연구는 없습니다.

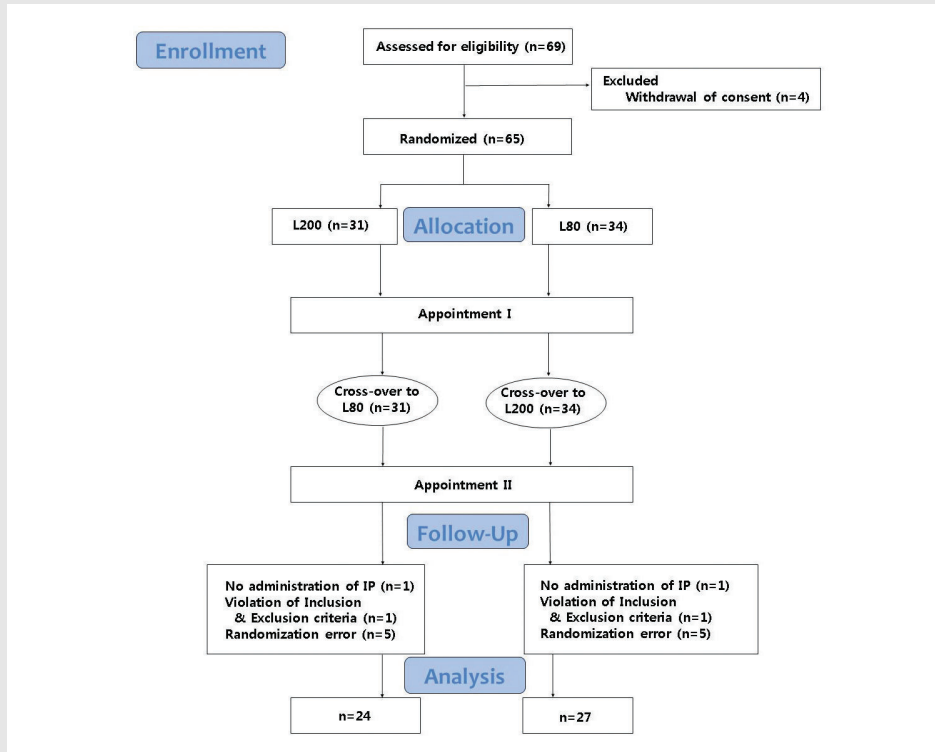


Fig. 1. Flow chart of clinical trial procedure and randomization of double-blind, cross-over study with all subjects receiving both treatments. n = group size, IP = investigational product, L80 = 2% lidocaine with 1: 80,000 epinephrine, L200 = 2% lidocaine with 1: 200,000 epinephrine.

Table 1. Demographic characteristics of the participants (n = 65).

Parameters	Total (n = 65)
Age (years)	24.1 ± 5.0
Gender	
Male	34 (52.31%)
Female	31 (47.69%)
Height (cm)	167.6 ± 8.0
Weight (kg)	63.8 ± 13.1
ASA class I	65 (100%)

Data are expressed means ± standard deviation, numbers (%). ASA = American Society of Anesthesiologist.

Table 2. Comparison of visual analogue scale after the surgical extraction for L80 and L200 groups.

Parameters	L80 (n=51)	L200 (n=51)	Mean (97.5% CI)	P value
VAS (mm)	13.7 ± 1.9	20.0 ± 2.5	12.9	0.055

Data are expressed means ± standard deviation. L80 = 2% lidocaine with 1: 80,000 epinephrine, L200 = 2% lidocaine with 1: 200,000 epinephrine, CI = confidence interval, VAS = Visual analogue scale.

Table 3. Comparisons of secondary outcomes after the surgical extraction for L80 and L200 groups.

Parameters	L80 (n=51)	L200 (n=51)	P value
Onset of anesthesia (min)	4.9 ± 4.1	5.2 ± 4.1	0.447
Duration of anesthesia (min)	183.5 ± 5.0	182.2 ± 5.4	0.758
VAS at 2hr after anesthetic injection (mm)	17.2 ± 2.3	21.04 ± 2.2	0.405
VAS at 4hr after anesthetic injection (mm)	38.8 ± 2.5	35.7 ± 2.3	0.433
VAS at 6hr after anesthetic injection (mm)	34.8 ± 2.6	38.0 ± 2.7	0.267
Onset of pain (min)	255.5 ± 11.0	237.5 ± 14.9	0.246
Bleeding assessment by operator (score 1-5)	2.0 ± 0.1	2.2 ± 0.1	0.206
Operator's overall satisfaction (score 1-5)	3.9 ± 0.9	3.8 ± 1.0	0.548
Patient's overall satisfaction (score 1-5)	3.6 ± 0.1	3.7 ± 0.1	0.693
Drug dosage administered (ml)	3.6 ± 0.1	3.6 ± 0.2	0.163

Data are expressed means ± standard deviation. L80 = 2% lidocaine with 1: 80,000 epinephrine, L200 = 2% lidocaine with 1: 200,000 epinephrine, VAS = Visual analogue scale.

Table 4. Comparisons of vital signs before and after the administration for L200 and L80 groups.

Parameters	L80 (n=51)	P value within comparison	L200 (n=51)	P value within comparison	P value between comparison
Systolic BP (mmHg)		P < 0.001*		P < 0.001*	P = 0.002#
Baseline	119.4 ± 13.2		120.5 ± 13.2		
Maximum	133.5 ± 14.6		129.8 ± 12.5		
Difference	14.1 ± 10.2		9.3 ± 7.3		
Diastolic BP (mmHg)		P < 0.001§		P < 0.001*	P = 0.205#
Baseline	72.1 ± 10.4		72.4 ± 10.0		
Maximum	61.3 ± 10.9		64.0 ± 8.6		
Difference	-10.8 ± 12.9		-8.4 ± 6.6		
Heart rate (beats/min)		P < 0.001*		P < 0.001*	P = 0.010#
Baseline	82.3 ± 11.7		83.9 ± 13.2		
Maximum	97.1 ± 15.6		94.4 ± 13.0		
Difference	14.8 ± 11.1		10.5 ± 12.5		

이 연구에서 2% 리도카인에 1:80,000 또는 1:200,000 에피네프린을 첨가한 국소마취제의 효과와 안전성을 비교하였고 효과에는 두 군에서 차이가 없음을 확인 할 수 있었습니다. 하지만 안전성의 차이를 보기 위해 확인했던 국소마취제 주입 후의 혈압과 맥박 변화는 차이가 있었습니다. L80 군에서 L200 군보다 통계적으로 유의미하게 혈압과 맥박이 높게 측

정되었습니다. 두 군간의 부작용 발생에도 차이가 없었습니다.

에피네프린은 치과영역에서 국소마취시에 가장 많이 사용되는 혈관수축제입니다³⁾. 에피네프린이 효과적이고 안전하게 사용할 수 있는 혈관수축제이지만 심혈관계 질병이 있는 환자들에게는 고혈압, 빈맥, 부정맥 등의 부작용을 유발할 수 있습니다^{13, 14)}. 실제로

1:100,000 에피네프린을 사용하였을 때 혈압과 맥박이 증가했다는 보고는 많습니다^{16, 17)}. 이 연구에서는 1:80,000 과 1:200,000 에피네프린을 비교하였고 1:200,000에서 혈압과 맥박의 변화가 적은 것을 확인 할 수 있었습니다. 따라서 급격한 혈압과 맥박의 변화가 부담스러운 심혈관계 질병이 있는 환자에게는 1:80,000 에피네프린보다는 1:200,000 에피네프린의 사용이 더 안전할 것으로 추정할 수 있습니다.

이 연구의 제한점은 지원자가 모두 신체 건강한 젊은 사람이었다는 점입니다. 실제 심혈관계 질병이 있

는 환자군을 대상으로 하는 추가 연구가 필요하겠으나 윤리적인 문제를 고려해야겠습니다.

결론적으로 제 3구치 발치를 할 때, 1:80,000 또는 1:200,000 에피네프린을 첨가한 2% 리도카인의 효능은 차이가 없지만 혈압과 맥박의 변화에는 차이가 있습니다. 따라서 혈액학적으로 불안정한 환자에게는 1:80,000 에피네프린이 첨가된 리도카인보다는 1:200,000 에피네프린이 첨가된 피도케인을 사용하는 것이 더 안전할 것이라고 생각됩니다.

참 고 문 헌

1. Haas DA, Lennon D. Local anesthetic use by dentists in Ontario. *Journal (Canadian Dental Association)*. Apr 1995;61(4):297-304.
2. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesthesia progress*. Summer 2012;59(2):90-101; quiz 102-103.
3. Jastak JT, Yagiela JA. Vasoconstrictors and local anesthesia: a review and rationale for use. *Journal of the American Dental Association* (1939). Oct 1983;107(4):623-630.
4. Sveen K. Effect of the addition of a vasoconstrictor to local anesthetic solution on operative and postoperative bleeding, analgesia and wound healing. *International journal of oral surgery*. Aug 1979;8(4):301-306.
5. Bromage PR, Robson JG. Concentrations of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular epidural and endotracheal administration. *Anaesthesia*. Oct 1961;16:461-478.
6. Wilkinson GR, Lund PC. Bupivacaine levels in plasma and cerebrospinal fluid following peridural administration. *Anesthesiology*. Nov 1970;33(5):482-486.
7. Ping B, Kiattavorncharoen S, Durward C, Im P, Saengsiravin C, Wongsirichat N. Hemodynamic changes associated with a novel concentration of lidocaine HCl for impacted lower third molar surgery. *J Dent Anesth Pain Med*. 9/2015;15(3):121-128.
8. Ping B, Kiattavorncharoen S, Saengsiravin C, Im P, Durward C, Wongsirichat N. The efficacy of an elevated concentration of lidocaine HCl in impacted lower third molar surgery. *J Dent Anesth Pain Med*. 6/2015;15(2):69-76.
9. Aggarwal V, Singla M, Miglani S, Kohli S. Comparison of the anaesthetic efficacy of epinephrine concentrations (1 : 80 000 and 1 : 200 000) in 2% lidocaine for inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis: a randomized, double-blind clinical trial. *International endodontic journal*. Apr 2014;47(4):373-379.
10. WHO. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research

참 고 문 헌

- involving human subjects. *Bull World Health Organ* 2001;79(4):373-374.
11. Moore PA, Hersh EV. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. *Dental clinics of North America*. Oct 2010;54(4):587-599.
 12. Sisk AL. Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry. *Anesthesia progress*. 1992;39(6):187-193.
 13. Murakawa T, Koh H, Tsubo T, Ishihara H, Matsuki A. [Two cases of circulatory failure after local infiltration of epinephrine during tonsillectomy]. *Masui. The Japanese journal of anesthesiology*. Aug 1998;47(8):955-962.
 14. Niwa H, Sugimura M, Satoh Y, Tanimoto A. Cardiovascular response to epinephrine-containing local anesthesia in patients with cardiovascular disease. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. Dec 2001;92(6):610-616.
 15. Haas DA. An update on local anesthetics in dentistry. *Journal (Canadian Dental Association)*. Oct 2002;68(9):546-551.
 16. Troullos ES, Goldstein DS, Hargreaves KM, Dionne RA. Plasma epinephrine levels and cardiovascular response to high administered doses of epinephrine contained in local anesthesia. *Anesthesia progress*. Jan-Feb 1987;34(1):10-13.
 17. Hersh EV, Giannakopoulos H, Levin LM, et al. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-dose articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. *Journal of the American Dental Association (1939)*. Nov 2006;137(11):1562-1571.