

## 정상인에서 단기간 사용한 Azopt®의 효과

류 창 훈 · 성 공 제

### = 요약 =

Azopt®(brinzolamide ophthalmic suspension, 1%)은 carbonic anhydrase type II의 억제제이며 모양체돌기에 작용하여 방수의 형성을 억제하여 안압을 낮추는 약물로서 전신적인 부작용이 적고 pH 7.5로 안구 점안의 부작용을 줄인 약물로 개발되었다.

저자들은 정상 한국인에서 Azopt®(Alcon사, 미국)의 임상적 효용성을 알아보기 위해서 안압 및 박동성 안혈류 측정, 부작용을 관찰하였다. 정상인 10명(20안)을 대상으로 한쪽 눈(10안)에서는 Azopt® 안용액을 1일 3회 한방울씩 점안하였으며 대조군으로 다른 쪽 눈(10안)에 인공누액을 투여하면서 이중맹검법을 통한 조사를 하였다. 점안 후 2시간, 8시간, 1일, 7일째에 Goldman 압평 안압계로 안압을 측정하였으며 박동성 안혈류 측정, 동공크기, 혈압, 맥박, 외안부 검사 등을 시행하였고 부작용을 파악하기 위한 설문 조사를 실시하였다.

Azopt®를 투여한 군에서 통계학적으로 유의하게 안압이 감소하였다. 부작용으로 일시적인 시력저하를 호소함이 많았다.

정상인에서의 안압 하강 효과로 보아 장기적인 치료를 요하는 녹내장 환자에서 Azopt®의 효용성이 있을 것으로 기대된다(한안지 40:1960~1964, 1999).

### = Abstract =

## The Effect of Short Term Use of Azopt® in Normal Koreans

Chang Hoon Ryu, M.D., Gong Je Seong, M.D.

Azopt®(brinzolamide ophthalmic suspension, 1%) is a carbonic anhydrase type II inhibitor, which reduces intraocular pressure by suppression of aque-

<접수일 : 1999년 1월 15일, 심사통과일 : 1999년 5월 18일>

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능 개발 연구소  
Address reprint requests to Gong Je Seong, M.D.

The Institute of Vision Research and Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine  
Youngdong Severance Hospital, #146-92 Togok-dong, Kangnam-ku, Seoul, 135-270, Korea  
Tel : 82-2-3497-3440, Fax : 82-2-3463-1049

\* 본 논문의 요지는 1998년 제 81차 대한안과학회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

## — 류창훈 외 : 정상인에서 Azopt®의 효과 —

ous humor production in ciliary process. It was developed as an agent which has little systemic side effect and was adjusted to physiologic ophthalmic environment.

We observed the effect of intraocular pressure, pulsatile ocular blood flow and side effect to investigate the clinical effectiveness of Azopt® in normal Koreans.

Azopt® was instilled to 10 eyes of 10 volunteers and artificial tear was instilled to the other 10 eyes of 10 volunteers three times daily, respectively. We measured intraocular pressure by Goldman applanation tonometer at two hours, 8 hours, 1 day and 7 days after instillation. Pulsatile ocular blood flow, pupil diameter, blood pressure and pulse rate were also measured.

Decrease of intraocular pressure after instillation of Azopt® was statistically significant( $p<0.05$ ), compared with the pressure before instillation of Azopt® and the decrease of pressure after instillation of artifical tear. No systemic side effect and ophthalmic discomfort was noted except for temporary visual blurring.

Therefore we expect that Azopt® will have a great effect on glaucoma patients in Korea who must be treated for long duration(J Korean Ophthalmol Soc 40:1960~1964, 1999).

---

**Key Words :** Azopt®, Brinzolamide, Carbonic anhydrase inhibitor, Intraocular pressure

Azopt®(1% Brinzolamide ophthalmic suspension, Alcon Laboratories, INC, U.S.A.)는 탄산탈수효소 억제제로 모양체돌기의 탄산탈수효소에 작용하여  $\text{HCO}_3^-$ 의 형성을 억제하여 sodium과 fluid의 이동을 감소시킴으로써 방수 형성을 억제한다. Azopt®는 탄산탈수효소에 특이성이 높아 적혈구와 혈장단백에 결합됨으로서 혈장내 농도가 극히 낮아 전신 부작용이 적고, 체내에서의 반감기가 길어 작용이 안정적이다. Azopt®는 brinzolamide를 무균성의 suspension 형태로 만든 후 NaOH와 HCl을 배합하여 pH 7.5, 삼투압 300 mOsm/kg로 생체 조건에 알맞게 제조된 약물로서 점안시에 부작용을 감소시킨 장점이 있는 새로운 녹내장 치료제로 알려져 있다.

저자들은 건강한 10명의 성인을 대상으로 Azopt® 안용액의 안압하강 효과와 부작용 유무를 관찰하여 향후 녹내장 환자에 있어서 치료제로서의 유용성을 알아보기 위해 본 실험을 시행하였다.

### 대상 및 방법

남녀 각각 5명씩의 20대와 30대 초반의 신체건강한 10명의 지원자를 대상으로 하였으며, 안질환이 있거나 과거력상 안과적 수출이나 질환의 병력이 있었던 사람, 심폐질환이 있는 사람은 대상에서 제외하였다. 한쪽 눈은 실험군으로 Azopt®를 사용, 1일 3회 7일간 점안하였으며, 다른 쪽 눈은 대조군으로 인공누액인 Optagent®(삼일제약, 한국)을 1일 3회 7일간 점안하였다. 모든 약물은 같은 용기에 넣어서 어떤 약물인지 알 수 없도록 하는 이중맹검법을 사용하여 연구를 진행하였다. 약제 점안 전과 약제 점안 후 2시간, 8시간, 1일, 7일째에 혈압, 맥박, 안압과 동공 크기를 측정하였으며 안압은 Goldmann 안압계를, 동공크기는 Goldmann 시야계를 이용하여 측정하였다. 박동성 안혈류는 박동성 안혈류 안압계(U.K.Lab., U.K.)를 사용하여 점안 전과 점안 후 1일, 점안 후 7일째 측정하였다. 부작용은 세극등 검사와 설문을 통해 알아보았으며, 그 결과

를 Wilcoxon signed-rank test로 검정하였다.

## 결과

Azopt<sup>®</sup> 투여군의 점안 전 안압은  $14.0 \pm 3.2$  mmHg이었으며 점안 후 안압은 2시간, 8시간, 1일, 7일째 각각  $11.5 \pm 2.1$  mmHg,  $11.6 \pm 1.7$  mmHg,  $10.8 \pm 1.7$  mmHg,  $10.8 \pm 0.8$  mmHg였다. 평균 안압하강 효과는 각각 2.5 mmHg(17.8%), 2.4 mmHg(17.1%), 3.2 mmHg(22.8%), 3.2 mmHg(22.8%)로 통계학적으로 유의하게 안압 하강 효과를 나타내었다( $p < 0.05$ , Fig. 1). 위약 투여군의 점안 전 안압은  $13.2 \pm 2.8$  mmHg이었으며 점안 후 안압은 2시간, 8시간, 1일, 7일째에 각각  $12.5 \pm 2.2$  mmHg,  $13.4 \pm 1.6$  mmHg,  $12.6 \pm 2.5$  mmHg,  $12.4 \pm$

$2.2$  mmHg로 통계학적인 유의성은 없었다( $p > 0.05$ , Fig. 1).

동공 크기는 Azopt<sup>®</sup> 투여군에서 점안 전 크기는  $3.4 \pm 0.4$  mm였으며 점안 후 2시간, 8시간, 1일, 7일째의 동공 크기는 각각  $3.4 \pm 0.4$  mm,  $3.4 \pm 0.4$  mm,  $3.4 \pm 0.4$  mm,  $3.3 \pm 0.4$  mm로 통계학적으로 유의한 변화는 없었으며 대조군 역시 통계학적으로 유의가 있는 변화는 관찰되지 않았다( $p > 0.05$ , Fig. 2).

박동성 안혈류는 Azopt<sup>®</sup> 투여군에서 점안 전  $14.5 \pm 4.8 \mu\text{l/sec}$ 이었으며 점안 후 1일째  $14.2 \pm 5.7 \mu\text{l/sec}$ , 7일째  $15.2 \pm 6.4 \mu\text{l/sec}$ 로 통계학적으로 유의한 변화가 없었으며, 대조군에서는 점안 전  $15.7 \pm 8.6 \mu\text{l/sec}$ 이었으며 점안 후 1일째  $12.5 \pm 1.9 \mu\text{l/sec}$ , 7일째  $13.6 \pm 3.9 \mu\text{l/sec}$ 로 역시 통계학적으로 유의한 변화가 없었다( $p > 0.05$ , Fig. 3).

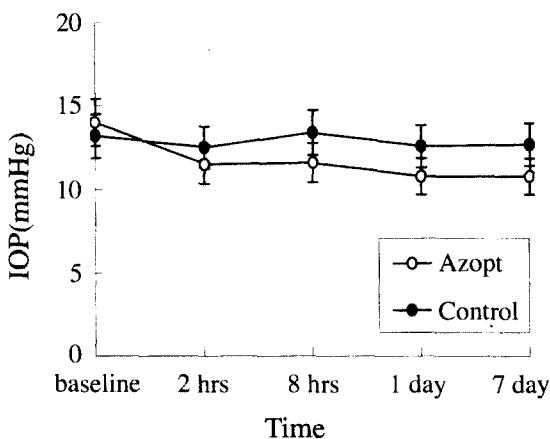


Fig. 1. The change of IOP  
(IOP : Intracocular Pressure)

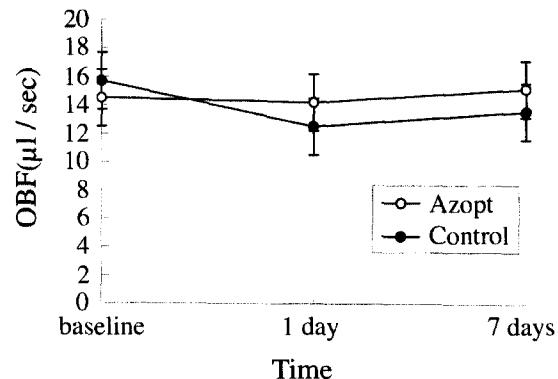


Fig. 3. The change of ocular blood flow  
(OBF : Ocular Blood Flow)

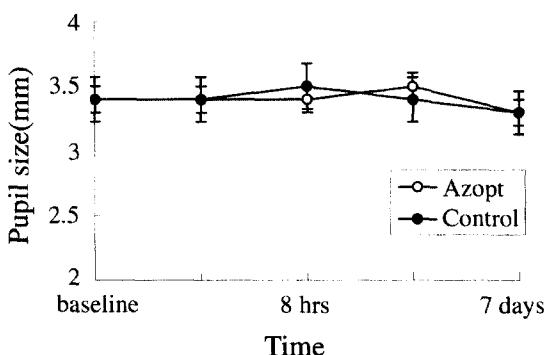


Fig. 2. The change of pupil size

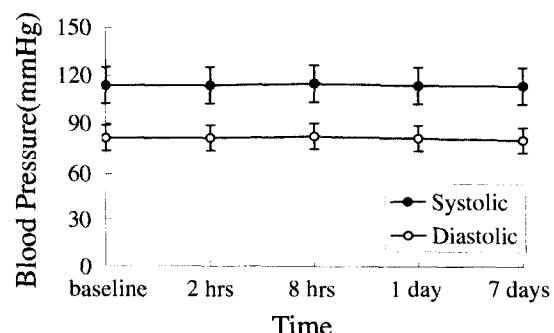


Fig. 4. The change of blood pressure

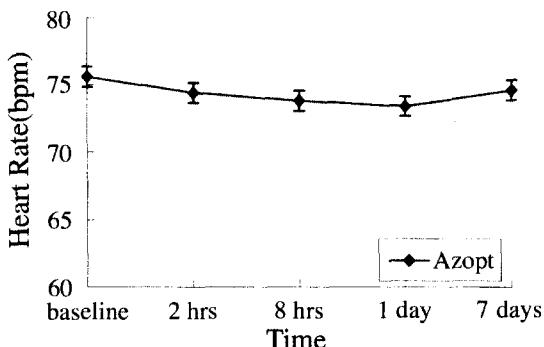


Fig. 5. The change of heart rate

혈압은 점안 전 수축기 혈압이  $114 \pm 13$  mmHg, 이완기 혈압이  $81 \pm 12$  mmHg, 점안 후 1일째 수축기 혈압이  $114 \pm 11$  mmHg, 이완기 혈압이  $81 \pm 12$  mmHg, 점안 후 7일째 수축기 혈압이  $114 \pm 8$  mmHg, 이완기 혈압이  $80 \pm 12$  mmHg로 통계학적으로 유의한 변화는 없었다( $p > 0.05$ , Fig. 4).

맥박수는 점안 전  $75.6 \pm 5.1$ 회/분이었으며, 점안 후 2시간, 8시간, 1일, 7일째의 평균 맥박수는  $76.2 \pm 2.9$ 회/분,  $75.0 \pm 3.2$ 회/분,  $75.2 \pm 4.4$ 회/분,  $74.6 \pm 2.8$ 회/분으로 통계학적으로 유의한 변화는 없었다( $p > 0.05$ , Fig. 5).

부작용으로는 Azopt® 투여군에서 설문 조사 상 경미한 일시적인 시력저하가 3예에서 있었으며, 불편감과 건조감이 각각 2예에서 보고되었다. 세극등 검사에서 중등도의 충혈이 1예에서 관찰되었으며, 결막 혈관의 확장등의 부작용은 관찰되지 않았다.

## 고 찰

탄산탈수효소억제제를 경구적으로 투여하는 경우 여러가지 심각한 부작용이 나타난다. 따라서, 전신적 부작용을 줄이고 안구에서의 효과를 증가시키는 점안 약제가 필요하게 되었다. 1955년 Becker등의 실험에서 acetazolamide의 결막하 투여 또는 국소적 사용시 안압하강 효과가 나타나지 않았으며, 방수 형성의 억제효과를 나타내기 위해서는 혈중에서 탄산탈수효소에 작용하여야 한다고 하였다<sup>11</sup>. 그러나 연이은 연구에서 안구내

로의 침투에 제한이 있기 때문에 모양체 돌기에 도달하는 약용량이 부족하여 그런 것으로 판명되었고 이는 안구내로 침투할 수 있는 새로운 구조의 개발이나 안구내 침투를 위한 수단이 있어야 함을 의미하였다. 토끼 실험에 있어서 acetazolamide의 국소 투여는 경구적 수분 투여시에 발생하는 안압 상승 효과를 감소시키는 것이 증명되었고<sup>2,3)</sup>, 알비노 토끼 실험에서 함수량이 큰 콘택트렌즈에 의해 전달되는 국소적 acetazolamide나 methazolamide는 안압 하강 효과가 크다는 것이 증명되었다<sup>4</sup>. 또 다른 실험에서는 acetazolamide의 구조를 변환시킨 trifluoromethazolamide, 6-hydroxyethoxyzolamide 등의 물질이 토끼에서 안압하강 효과가 있음이 증명되었다<sup>5,6)</sup>. 하지만, 이런 물질들은 심각한 과민반응이 있어 임상적으로 사용하기에는 제한이 있었다<sup>7)</sup>. 최근에는 dorzolamide(Trusopt®)가 1995년 미국에서 인체 내에서 안압 하강 효과가 크면서도 부작용이 적은 약물로 개발되어 각광을 받았고, 이후 생체 조건에서 부작용이 적은 제재를 만들기 위하여 brinzolamide의 혼탁액(Azopt®)이 인체에서의 산성도와 동일하게 조정한 물질로 개발되어 녹내장 환자에서 일차적으로 사용할 수 있는 약물로 시도되고 있다. Brinzolamide는 알콜에 잘 용해되며 물에는 녹지 않는 흰 분말제재로서 Azopt®는 brinzolamide를 무균성의 혼탁액 형태로 만든 후 NaOH와 HCl를 배합하여 pH 7.5, 삼투압 300 mOsm/kg로 제조한 것이다<sup>8,9)</sup>.

Azopt®의 안압 하강 효과는 고안압증 환자 또는 원발성 개방각 녹내장 환자에서 1일 3회 사용할 경우  $4.2$  mmHg에서  $5.6$  mmHg의 안압하강효과를 보이며, Trusopt®나 Timoptic®의 안압하강 효과와 유사한 것으로 나타났다<sup>10)</sup>. 본 연구에서는 정상인에서 1일 3회 점안으로  $2.4$  mmHg에서  $3.2$  mmHg의 안압 하강 효과를 보였고( $P < 0.05$ ), 반대 측 눈의 안압 하강은 통계학적 유의성이 없었다.

Azopt®의 장점으로 대두되고 있는 것은 기존의 약물에 비해 안압 하강 효과는 유사하면서 부작용이 적다는 점인데 일시적인 시력저하, 안구불편감, 이상미각이 보고되고 있다<sup>8)</sup>. 특히, 일시적인 시력저하가 많은 것으로 나타나는데 이는 혼탁액

의 성질상 분말 형태의 용제가 안구에 점안되었을 때 분포가 불균등하므로 나타나는 것으로 보여진다. 이런 결과는 본 연구에서도 동일하게 나타났다. 또한, 전신적 탄산탈수효소억제제의 투여시 나타나는 손발의 이상감각증, 설사, 전신倦태감, 특이체질성 재생 불량성 빈혈 등이나, Timoptic® 등 교감신경베타차단제의 국소 투여시 나타나는 울혈성 심장질환의 악화나 부정맥, 서맥등의 전신 부작용이 거의 나타나지 않는 것으로 보고되고 있다<sup>11-13)</sup>. 본 연구에서는 혈액 검사나 심전도 검사 등을 시행하지는 않았으나, 혈압이나 맥박수의 측정 결과에서는 유의한 변화가 없음이 확인되었다.

이상의 결과에서 Azopt®는 전신 상태가 좋지 않은 사람에서도 안전하며, 안압 하강 효과가 좋아, 녹내장 환자에 있어서 치료의 효용성이 높은 약물로 생각되어 지며, 이전의 점안제에 비해 부작용이 적어, 점안제의 부작용을 호소하는 장기 치료중인 환자에 있어서 대체 약물로서의 효용성도 를 것으로 기대된다.

## REFERENCES

- 1) Becker, B : *The mechanism of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, Diamox.* Am J Ophthalmol 39:177-81, 1955.
- 2) Stein A, Pinke R, Krupin T, Glabb E, Podos SM, Serle J, Maren TH : *The effect of topically administered carbonic anhydrase inhibitors on aqueous humor dynamics in rabbits.* Am J Ophthalmol 95:222-8, 1983.
- 3) Flach AJ, Peterson JS, Seligmann KA : *Local ocular hypotensive effect of topically applied acetazolamide.* Am J Ophthalmol 98:66-72, 1984.
- 4) Friedman Z, Allen RC, Raph SM : *Topical acetazolamide and methazolamide delivered by contact lenses.* Arch Ophthalmol 103:963-6, 1985.
- 5) Bar-Ilan A, Pessah NI, Maren TH : *The effects of carbonic anhydrase inhibitors in aqueous humor chemistry and dynamics.* Invest Ophthalmol Vis Sci 25:1198-205, 1984.
- 6) Lewis RA, Schoenwald RD, Eller MG, Barfknecht CF, Phelps CD : *Ethoxzolamide analogue gel. A topical carbonic anhydrase inhibitor.* Arch Ophthalmol 102:1821-4, 1984.
- 7) Maren, TH : *The development of topical carbonic anhydrase inhibitors.* J Glau 4:49-53, 1995.
- 8) Dean T, May J, Chen HH : *Brinzolamide (AL-4862) suspension is a new topically active carbonic anhydrase inhibitor in the Deutch-belted rabbit and cynomolgus monkey.* ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci 38(4, suppl):S813., 1997.
- 9) Wistrand PJ, Schenholm M, L nnerholm G : *Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye.* Invest Ophthalmol Vis Sci 27:419-28, 1986.
- 10) Silver LH, the Brinzolamide Primary Therapy Study Group : *Clinical efficacy and safety of brinzolamide (Azopt™), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension.* Am J Ophthalmol 126:400-8, 1998.
- 11) Stewart R, the Brinzolamide Comfort Study Group : *The ocular comfort of TID-dosed brinzolamide 1.0% compared to TID-dosed dorzolamide 2.0% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension.* ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci 38(4, suppl):S559, 1997.
- 12) Camras CB, the Brinzolamide Primary Therapy Study Group : *A triple-masked, primary therapy study of the efficacy and safety of BID and TID-dosed brinzolamide 1.0% compared to TID-dosed dorzolamide 2.0% and BID-dosed timolol 0.5%.* ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci 38(4, suppl):S560, 1997.
- 13) Shin DH, the Brinzolamide Adjunctive Study Group : *A triple-masked, placebo-controlled, adjunctive study of the efficacy and safety of TID-dosed brinzolamide 1.0% compared to TID-dosed placebo when used adjunctively to timolol 0.5%.* ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci 38(4, suppl):S559, 1997.