

녹내장 환자에서 Trusopt® 추가 요법의 효과

이 경 섭 · 성 공 제

= 요약 =

Trusopt®는 2% dorzolamide hydrochloride 점안액으로 모양체 돌기에 작용하여 방수의 형성을 억제하여 안압을 낮추는 약제이다. 저자들은 베타 차단제 단독으로는 목표 안압에 이르지 못했던 녹내장 환자들에서 Trusopt®를 추가 사용하여 이 환자들의 안압 조절에 미치는 영향과 부작용에 대해 알아 보고자 하였다.

기존의 베타 차단제를 사용하여 안압 조절이 어려웠던 녹내장 환자 22명, 39안을 대상으로 하였으며, 환자에게 Trusopt®를 1일 3회 추가 사용하게 하였다. 추적관찰은 1주, 1달, 3달이었으며 안압 측정, 문진 및 이학적 검사를 통해 안압 하강 효과와 부작용의 정도를 평가하였다. 또한 사용한 베타 차단제의 종류에 따른 안압 하강 효과를 비교하여 보았다.

Trusopt® 사용 전 평균 안압은 18.1 ± 5.3 mmHg였으며, 1주 후 평균 안압은 15.3 ± 4.0 mmHg, 1달 후 평균 안압은 15.2 ± 3.2 mmHg, 3달 후 평균 안압은 15.0 ± 3.4 mmHg로 Trusopt® 투여 전 안압보다 각각 15.5%, 16.2%, 17.0%의 안압 하강 효과가 있었다($P < 0.05$). 베타 차단제로 Betagan®을 사용한 군에서는 3달 후 안압 하강이 12.8%, Timoptic®을 사용한 군에서는 18.1%, Mikelan®을 사용한 군에서는 19.5%였으며 세군 모두 통계적으로 유의한 안압 하강이 있었으나($P < 0.05$), 각 군간에서의 안압 하강 정도는 통계학적인 유의성이 없었다($P > 0.05$). 부작용으로는 쓴맛이 가장 많이 나타났으며 그 이외에 잠시 동안의 미약한 작열감, 충혈, 불편감, 안통 등이 있었다.

이상의 결과로 베타 차단제만 사용하여 안압 조절이 어려웠던 녹내장 환자에 Trusopt®를 추가로 사용하여 효과적으로 안압을 조절할 수 있었으며 대부분의 환자에서 Trusopt® 추가 사용으로 인한 부작용의 빈도 및 정도가 심하지 않아서 Trusopt®를 녹내장 환자의 추가 약물로 권장할만하다고 생각하는 바이다(한안지 39:369~374, 1998).

<접수일 : 1997년 9월 30일, 심사통과일 : 1997년 12월 4일>

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능개발 연구소

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

* 본 논문의 요지는 1997년 제 78차 대한안과학회 춘계 학술대회에서 포스터로 발표되었음

= Abstract =

The Additive Effect of Trusopt® to Beta-blockers in the Treatment of Glaucoma Patients

Kyoung Seob Lee, M.D., Gong Je Seong, M.D.

Intraocular pressure(IOP) and side effects of adding Trusopt® to beta blockers was studied in 39 eyes of 22 glaucoma patients that was inadequately controlled with beta blockers alone. Routine eye examination and IOP measurement were performed before the additive therapy. Trusopt® eye drops were topically applied three times a day with previously used three kinds of beta blockers. IOP was measured at 1 week, 1 month, and 3 month after the combined therapy. Mean IOP was 18.1 ± 5.3 mmHg before combined therapy; 15.3 ± 4.0 mmHg after 1 week, 15.2 ± 3.2 mmHg after 1 month and 15.0 ± 3.4 mmHg after 3 month of therapy. Side effects of combined therapy were bitter taste(20.5%), burning sensation(9.6%) redness(5.1%), discomfort(5.1%), and ocular pain(5.1%). These results indicate that adding Trusopt® in patients treated with beta blockers cause a further reduction of IOP that may prove to be clinically useful in glaucoma therapy(J Korean Ophthalmol Soc 39:369~374, 1998).

Key Words : Glaucoma, IOP, Beta blockers, Trusopt®

경구용 탄산 탈수효소 억제제는 투여시 나타나는 무감각증, 이상 감각증, 설사, 혈중 요산 농도의 증가 등의 부작용이 있으며 이로 인해 장기간 사용의 어려움이 있어서^{1,2)} 부작용을 줄일 수 있는 점안 약제의 개발이 절실하게 되었다. MK-927, sezolamide(MK-417) 등의 점안 탄산 탈수효소 억제제가 개발되어 왔으나 실제로 임상에서는 여러 가지 문제점으로 인해서 쓰이지 못하였다.

Trusopt®(2% dorzolamide hydrochloride)는 thienothiopyran-2-sulfonamide 계열 중에서 가장 강력한 효과를 나타내는 약제로서 최근에 개방각녹내장이나 고안압증 환자에서 안압을 낮추기 위해서 단독 또는 베타 차단제에 추가하여 사용되고 있다.

본 연구는 녹내장 치료에 있어 베타 차단제 단독 사용으로는 안압 조절이 어려웠던 환자들에 있

어서 Trusopt®를 추가 투여하였을 때 안압에 미치는 영향을 평가해 보고 여러 종류의 베타 차단제 중에서 Trusopt® 추가시 안압 하강 효과가 가장 우수한 조합을 찾아 보기로 하였으며 아울러 두 약제의 병용으로 인한 환자의 내성과 부작용 등에 대해 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1996년 9월부터 1997년 2월까지 본원 안과에서 치료를 받던 녹내장 환자중에서 베타 차단제를 단독 사용하여 만족할 만한 안압 하강 효과를 얻지 못했던 22명 39안을 대상으로 전향적으로 연구하였다. 안 외상이나 안구수술의 과거력이 있거나 레이저 요법을 치료 시작전 6개월 이내에 시행 받은 환자들은 대상군에서 제외시켰다. 대상군에

대해선 Trusopt® 추가 전, 안구 혹은 안와 증상 등이 있는지 문진되었으며 세극등을 이용한 객관적 이학적 검사 외에 Trusopt® 투여 전의 기준 안압을 측정하였다. 환자에게 기존의 베타 차단제를 계속 사용하면서 Trusopt®를 1일 3회 추가 사용하게 하였으며 투여 후 1주, 1개월, 3개월에 추적관찰 하였다. 모든 검사는 동일한 숙련된 검사자가 시행하였고 안압 측정은 Goldmann 압평 안압계로 2회 측정 후 평균치를 사용하였으며, 측정된 안압은 paired t-test를 이용하여 추가 전 안압과 비교하여 통계처리 하였다. 또, 베타 차단제의 종류에 따라 Trusopt® 추가에 의한 안압 하강 효과에 차이가 있는가를 확인하기 위하여 대상군들이 이미 사용하던 베타 차단제의 종류에 따라 0.5% Betagan을 사용한 14안을 1군, 0.5% Timoptic을 사용한 12안을 2군, 2% Mikelan을 사용한 13안을 3군으로 분류하여 각 군 사이에 안압 하강 효과를 비교해 보았다. 이 검증을 위하여 각 군에 있어 추가 전 안압과 치료 후 1주, 1달, 3개월에 측정된 안압의 차이에 대해 repeated measure ANOVA를 이용하여 각 군간에 있어 추가 전후의 안압하강 효과에 있어 차이가 있는가에 대한 통계학적 검증을 시도하였다.

부작용의 유무를 확인하기 위하여 Trusopt® 추가 후 추적관찰하는 동안 세극등 검사와 안저 검사를 포함한 이학적 검사를 시행하였으며 환자가 주관적으로 느끼는 증상에 대해 조사하였다.

결 과

대상군의 환자 나이는 17-76세(평균 50.8세)이였으며 남자 12명 21안, 여자 10명 18안이었다(Table 1). 대상환자의 병류별 분포는 원발성 광우각녹내장 26안, 정상안압녹내장 6안, 만성 혈우각녹내장 4안, 2차성 광우각녹내장 2안, 그리고 신생혈관녹내장 1안이었다.

Trusopt® 추가 전 평균 안압은 18.1±5.3mmHg였으며, 1주 후 안압은 15.3±4.0mmHg, 1달 후 안압은 15.2±3.2mmHg, 3달 후 안압은 15.0±3.4mmHg로 Trusopt® 추가 전 안압보다 각각 15.5%, 16.2%, 17.0%의 안압 하강 효과를 볼

Table 1. Age and sex distribution

Age	Male	Female	Total
10-19	1	1	2
20-29	0	1	1
30-39	1	1	2
40-49	2	1	3
50-59	3	3	6
60-69	4	3	7
70-79	1	0	1
Total	12	10	22

Table 2. Comparison of IOP changes (unit: mm Hg)

	IOP Follow-up			
	Base	1 week	1 month	3 month
Group 1(n=14)	16.9	14.7	14.9	14.7
Group 2(n=12)	19.6	16.5	16.3	16.1
Group 3(n=13)	18.3	15.1	14.8	14.8
Total	18.1	15.3	15.2	15.0

Group 1; 0.5% Betagan + Trusopt®
 Group 2; 0.5% Timoptic + Trusopt®
 Group 3; 2% Mikelan + Trusopt®
 IOP : Intraocular pressure

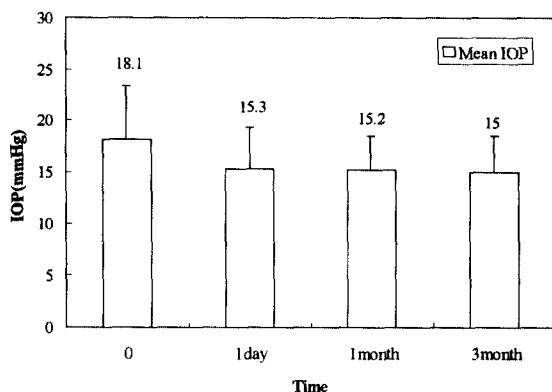


Fig. 1. The additive effect of Trusopt®

수 있었으며 통계학적으로 유의하였다(P<0.05)(Fig. 1, Table 2). 기존에 사용하던 베타 차단제를 3군으로 분류하여 각 군간에 있어 안압 하강의 정도를 비교한 결과 0.5% Betagan을 사용

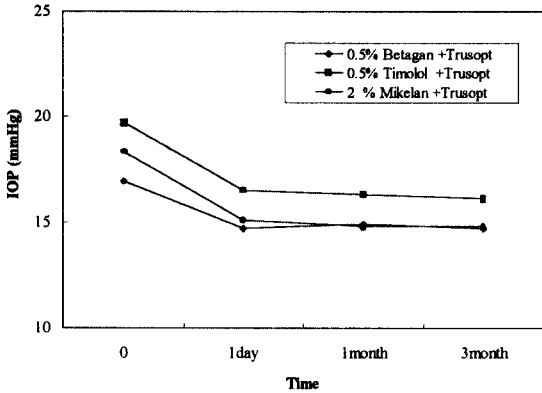


Fig. 2. IOP changes of each group

하였던 1군의 경우 3개월 후 안압을 측정 하였을 때 12.8%의 안압하강 효과가 있었으며 0.5% Timoptic을 사용한 2군에서는 18.1%, 2% Mikelan을 사용한 3군의 경우 19.5% 안압 하강 효과가 있었다($P < 0.05$) (Fig. 2, Table 2). 이 결과로 2% Mikelan과 Trusopt®를 병용한 3군이 가장 효과적인 안압 하강이 있었으며 0.5% Betagan을 사용한 1군이 가장 안압 하강 효과가 적었으나 베타 차단제의 종류에 따른 Trusopt® 추가 효과를 비교하여 본 결과 통계적인 의의는 없었다($P > 0.05$).

부작용으로는 쓴맛이 가장 많이 나타났으며 그 이외에 잠시 동안의 미약한 작열감, 충혈, 불편감, 안통 등이 있었다(Table 3).

고 찰

Acetazolamide가 혈압하강 이뇨제로 개발된 이후 안압 하강에도 효과가 있음이 발견되었고 1954년 이후 녹내장 환자에게 이용되었다³. 그러나 이러한 경구용 탄산 탈수효소 억제제를 복용하는 경우 전신 권태감, 위장 장애, 감각 이상, 우울증, 요석증, 이명, 성욕 감퇴 등의 증상이 나타나고^{1,4}, 재생불량성 빈혈 환자에서 무과립성 적혈구증 및 증성구 결핍증 등의 부작용이 있었으며 장기 사용시 환자의 순응도가 낮거나 합병증이 생기는 예가 많았다². 따라서 이러한 부작용을 줄이기 위해서 안압 하강에만 선택적으로 작용하는 점안 약제의 개발이 절실하게 되었다.

Table 3. Side effects

	cases	%
bitter taste	8	20.5
burning sensation	3	9.6
redness	2	5.1
discomfort	2	5.1
ocular pain	2	5.1
tearing	1	2.5
dizziness	1	2.5
dryness	1	2.5

초기에는 경구용 탄산 탈수효소 억제제인 acetazolamide나 methazolamide 등을 국소 점안해 보았으나 안압 하강에 제한적 효과를 보였고, 동물 실험상 안압 하강 효과를 보이기 위해서는 높은 농도(5-10%)의 점안제가 필요하였으며, pH 10의 점안제는 가토의 안구에 국소 자극을 일으키는등 임상적으로 사용하기에는 부적절 하였다⁵. 그러나, 이후에 methazolamide의 유도체인 trifluoromethazolamide를 이용하여 좀 더 안정된 점안제를 제조하여서 안압 하강 효과를 얻은 후에 점안 탄산 탈수효소 억제제는 다시 주목을 받게 되었으며, 그 후로 thienothiopyran-2-sulfonamide 계열의 약제가 개발되었다. 이러한 점안 약제가 약효를 나타내기 위해서는 각막의 투과성이 중요하며 이를 위해서는 지질과 물에 대한 용해성의 균형이 중요하며, 이러한 이유로 각막의 투과성이 더욱 탁월한 점안 약제의 개발이 발전되어 왔으며 더불어 공막 투과성, 탄산 탈수효소 억제제 동위효소의 특이성, 색소에 대한 결합력 등이 안압 하강 효과에 영향을 끼친다는 것이 알려지고 있다⁵. Thienothiopyran-2-sulfonamides 계열은 모양체 상피에 있는 주된 동위효소인 carbonic anhydrase-II에 대하여 높은 활동성을 보이고, 임상에 적용 가능한 pH 범위 내에서, 1-2%의 용액으로도 사용할 수 있을 만큼 충분히 수용성이 높은 것으로 알려지고 있으며 MK-927, sezolamide, dorzolamide 등이 이 계열에 속한다^{6,13}.

Dorzolamide hydrochloride (Trusopt®, L-671, 152 or MK-507)는 thienothiopyran-2-

sulfonamide 계열 중에서 가장 강력한 효과를 나타내는 약제로서 작용 기전은 탄산 탈수효소를 억제하여 방수의 생성을 줄임으로써 안압 하강을 일으키며, carbonic anhydrase-Ⅱ에 대해 IC₅₀를 기준으로 할 때에 sezolamide보다 3배 효과적이며, carbonic anhydrase-Ⅰ에 비해서 carbonic anhydrase-Ⅱ에 3000:1로 carbonic anhydrase-Ⅳ에 비해서는 carbonic anhydrase-Ⅱ에 38:1의 비율로 선택적으로 작용한다¹⁴⁾. Dorzolamide는 점안 농도를 높일수록 안압 하강 효과는 증가하며, 2% (pH 6)와 3% (pH 5.5)의 농도에서 최고 역치에 달하며, 주로 2% dorzolamide가 사용되고 있다^{5,15,16)}. Dorzolamide는 사용할 때 각막 두께가 미약하게 두꺼워지는 경향을 보였으나 내피세포의 감소는 없었으며 적혈구 감소 등의 부작용은 발생하지 않았다⁹⁾. 또한 pH 5에서는 물에 대한 용해성이 높으며 pH 7에서는 지질에 대한 용해성이 높음이 알려졌다¹⁷⁾. 개방각녹내장과 고안압증 환자에서 2% dorzolamide의 안압 하강 효과를 보면 Wilkerson 등¹⁸⁾은 단독 사용시, 4주째 15.2-18.4%의 안압 하강 효과를 보였다고 하며, Simpson 등¹⁹⁾은 1년간의 추적관찰을 통해서 점안 2시간 후와 8시간 후에 각각 28.5%와 17.7%의 안압 하강 효과를 보였다고 하였다. 또한 Strahlman 등²⁰⁾은 2% dorzolamide, 0.5% timolol maleate, 그리고 0.5% betaxolol hydrochloride의 안압 하강 효과를 비교한 결과 0.5% timolol maleate, 2% dorzolamide, 0.5% betaxolol hydrochloride 순으로 안압 하강 효과가 큰 것으로 보고하였다. 한편 Strahlman 등²¹⁾은 0.5% timolol을 사용하던 환자에서 8일간 2% dorzolamide를 추가한 결과 17-19%의 안압 하강 효과가 있었으며 2% dorzolamide와 2% pilocarpine를 추가하여 6개월간 안압 하강 효과를 비교 추적관찰한 결과 2% dorzolamide를 추가한 경우가 안압 하강 효과가 더 크다고 보고하였다. 본 연구에서는 베타 차단제를 사용하던 환자에서 추가적으로 사용하였을 때 3개월 후 17%의 안압하강 효과를 보여서 기존의 몇몇 보고들과 비슷한 결과를 보였다. 또한 본 연구는 기존에 사용하고 있던 베타 차단제의 종류

에 따라 3군으로 분류하여 Trusopt[®]의 추가에 따른 안압 하강 효과를 비교하여 본 결과 각 군간의 안압 하강 효과가 통계적으로 차이가 없어 안압 하강의 정도가 기존의 사용하던 베타 차단제의 종류에 관계가 없음을 알 수 있었다.

Trusopt[®]를 추가할 때의 부작용으로는 쓴맛, 작열감, 충혈, 불편감, 알려지 반응, 흐려 보임, 건조증, 눈부심 등이 있으며, 혈중 전해질 농도의 변화는 일으키지 않는다고 알려지고 있으며²²⁾, 본 조사에서는 쓴맛 및 잠시 동안의 미약한 작열감, 충혈, 불편감, 안통 등이 나타났으나 그 정도가 심하지는 않아 치료를 계속 할 수가 있었다.

이상의 결과를 보면 베타 차단제 단독으로는 안압 조절이 어려운 녹내장 환자에게 Trusopt[®]를 추가로 사용하면 효과적으로 안압을 조절할 수 있었고 대부분의 환자에서 Trusopt[®] 추가 사용으로 인한 부작용의 빈도 및 정도가 심하지 않아 Trusopt[®]를 녹내장 환자의 추가 약물로 권장할 만하다고 생각하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Kitazawa Y, Azuma I, Araie M, Shirato S : *Topical dorzolamide hydrochloride can be a substitute for oral carbonic anhydrase inhibitor. Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:4267, 1994.
- 2) Fraunfelder FT, Meyer SM, Bagby GC Jr, Dreis MW : *Hematologic reaction to carbonic anhydrase inhibitors. Am J Ophthalmol* 100:79-81, 1985.
- 3) Becker B : *Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. Am J Ophthalmol* 37:13, 1954.
- 4) Arrigg CA, Epstein DL, Giovanoni R, Grant WM : *The influence of supplemental sodium acetate on carbonic anhydrase inhibitor-induced side effects. Arch Ophthalmol* 99:1969-1972, 1981.
- 5) Lippa EA : *Carbonic anhydrase inhibitors In: Shields MB, Ritch R, ed. The Glaucoma 2nd ed, St. Louis, Mosby Co., pp. 1463-1481, 1996.*
- 6) Lippa EA, Von Denffer HA, Hofmann HM, Brunner-Ferber FL : *Local tolerance and activity of MK-927, a novel topical carbonic an-*

- hydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 106: 1694-1696, 1988.
- 7) Higginbotham EJ, Kass MA, Lippa EA, Batenhorst RL, Panebianco DL, Wilensky JT : *MK-927: A topical carbonic anhydrase inhibitor, dose response, and duration of action.* *Arch Ophthalmol* 108:65-68, 1990.
 - 8) Lippa EA, Aasved H, Airaksines PJ : *Multiple-dose dose-response relationship for the topical carbonic anhydrase inhibitor K-927.* *Arch Ophthalmol* 109:46-49, 1991.
 - 9) Bron A, Lippa EA, Gunning F : *Multiple-Dose efficacy comparison of the two topical carbonic anhydrase inhibitor sezolamide and MK-927.* *Arch Ophthalmol* 109:50-53, 1991.
 - 10) Bron AM, Lippa EA, Hofmann HM : *A topically effective carbonic anhydrase inhibitor in patients.* *Arch Ophthalmol* 107:1143-1146, 1989.
 - 11) Higginbotham EJ, Kao SF, Kass M : *Once daily and twice-daily treatment with the topical carbonic anhydrase inhibitor MK-927.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:23, 1989.
 - 12) Pfeiffer N, Hennekes R, Lippa EA, Grehn F, Garus H : *A single dose of the topical carbonic anhydrase inhibitor MK-927 decrease IOP in patients.* *Br J Ophthalmol* 74:405-408, 1990.
 - 13) Wang RF, Serle JB, Podos SM, Sugrue MF : *MK-507(L-671,152), A topically active carbonic anhydrase inhibitor reduces aqueous humor production in monkey.* *Arch Ophthalmol* 109:1297-1299, 1991.
 - 14) Sugrue MF : *A study of the in vitro inhibition of human carbonic anhydrase isoenzymes I, II, and IV.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:1143, 1993.
 - 15) Lippa EA, Carlson LE, Ehinger B : *Dose response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor.* *Arch Ophthalmol* 110:495-499, 1992
 - 16) Epstein DL, Grant WM : *Carbonic anhydrase inhibitor side effects.* *Arch Ophthalmol* 95:1378-1382, 1977.
 - 17) Pfeiffer N : *The potential for topical carbonic anhydrase inhibitors in glaucoma therapy.* *Current Opinion in Ophthalmology.* 5:20-25, 1994.
 - 18) Wilkerson M, Cyrlin M, Lippa EA : *Four-week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor.* *Arch Ophthalmol* 111:1343-1350, 1993.
 - 19) Simpson AJ, Gray TB, Basllantyne C : *A controlled clinical trial of dorzolamide: a single-centre subset of a multicentre study.* *Australian & New Zealand J Ophthalmol* 24: 39-42, 1996.
 - 20) Strahlman E, Tipping R, Vogel R : *A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol.* *International Dorzolamide Study Group.* *Arch Ophthalmol* 113:1009-1016, 1995.
 - 21) Strahlman ER, Vogel R, Tipping R, Clineschmidt CM : *The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure.* *The Dorzolamide Additivity Study Group.* *Ophthalmology* 103:1283-1293, 1996.
 - 22) Biollaz J, Munafò A, Buclin T, Gervasoni JP, Magnin JL, Jaquet F, Brunner-Ferber F : *Whole-blood pharmacokinetics and metabolic effect of the topical carbonic anhydrase inhibitor dorzolamide.* *Eur J Clin Pharmacol* 47: 453-460, 1995.