



정상안압녹내장에서 브리모니딘-티몰롤 다회용 점안제와 일회용 점안제의 효과 및 안정성 분석

The Efficacy and Safety of Preservative-containing and Preservative-free Brimonidine-Timolol Fixed Combination in Normal Tension Glaucoma

김보경¹ · 김시내² · 김준모¹

Bo Kyung Kim, MD¹, Si Nae Kim, MS², Joon Mo Kim, MD, PhD¹

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실¹, 강북삼성병원 의학통계파트²

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Seoul, Korea
 Division of Biostatistics, Department of R&D Management, Kangbuk Samsung Hospital², Seoul, Korea

Purpose: To analyze the efficacy and safety of preservative-containing and preservative-free 0.2% brimonidine tartrate and 0.5% timolol maleate fixed combination drug in normal tension glaucoma.

Methods: Fifty-one patients (84 eyes) who were diagnosed with normal tension glaucoma and with preservative-containing or preservative-free brimonidine-timolol fixed combinations alone were analyzed retrospectively from January 2017 to February 2020. Intraocular pressure (IOP) was measured four times a day (9 a.m., 11 a.m., 2 p.m., and 4 p.m.) before and at 6 months after applying eye drops. We analyzed and compared the effect of lowering IOP and the occurrence of intra or extra-ocular adverse effects.

Results: A significant mean IOP reduction was shown in both groups: -1.95 ± 2.50 mmHg ($-12.26 \pm 15.87\%$) in the preservative-containing group and -1.60 ± 2.06 mmHg ($-10.54 \pm 13.94\%$) in the preservative-free group at 6 months after eyedrop instillation. The IOP was lowest in both groups at 11 a.m. There were no significant differences between the two groups in lowering IOP. Serious adverse effects causing discontinuation of the eye drops were not observed.

Conclusions: Both preservative-containing and preservative-free brimonidine-timolol fixed combinations are effective in lowering IOP in normal tension glaucoma patients and are considered to be effective as eye drops without serious adverse effects. J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(10):1407-1414

Keywords: Brimonidine tartrate-timolol maleate drug combination, Intraocular pressure, Normal-tension glaucoma, Pharmaceutical, Preservatives

녹내장은 특징적인 시야결손과 실명을 초래하는 진행성

시신경병증으로 여러 위험인자들이 알려져 있으나 가장 확실하게 밝혀진 요소는 안압이다.¹ 정상안압녹내장에서 안압을 30% 하강시킨 경우 그렇지 않은 경우보다 시야 진행을 감소시켰다는 보고가 있으며,² 초기 녹내장 환자들을 대상으로 안압을 1 mmHg 낮추면 진행 위험을 10% 줄일 수 있다고 하였다.³ 또한 녹내장성 손상이 없는 고안압증 환자들을 대상으로 한 Ocular Hypertension Treatment Study에서도 약물치료로 안압을 20% 낮추었을 경우 50% 환자에서 개방각녹내장으로의 진행 비율이 낮았다고 보고하였다.⁴

■ Received: 2021. 2. 15. ■ Revised: 2021. 4. 13.

■ Accepted: 2021. 9. 24.

■ Address reprint requests to **Joon Mo Kim, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital,
 29 Saemun-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
 Tel: 82-2-2001-2250, Fax: 82-2-2001-2262
 E-mail: kjoonmo1@gmail.com

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2021 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이러한 안압은 하루 동안 주기적으로 변동을 보이며 변동의 폭과 양상은 개인에 따라 다르게 나타난다.⁵ 따라서 정확한 약효를 알아보기 위해서 다양한 시간대의 안압을 측정할 필요가 있으며 이를 통해 치료 효과나 예후를 판단하는 데 도움을 줄 수 있다.

녹내장에서 안압을 하강시키는 일반적인 방법은 국소 약물치료이며, 약물의 선택은 약물의 효과, 부작용, 환자의 순응도 등을 종합적으로 고려하여 결정한다. 안약에는 약물의 성분을 안정시키고 세균 증식을 억제하기 위해 보존제가 함유되어 있는 경우가 많은데, 그중 염화벤잘코늄(benzalkonium chloride, BAK)이 가장 널리 사용된다.⁶⁻⁸ 그러나 BAK는 결막에서 편평상피화생을 유발하고 술잔세포를 감소시켜 안구건조증을 악화시킬 수 있으며, 장기적으로 사용할 경우 결막에 염증 세포 수를 증가시키고 결막하 섬유화를 유발하여 섬유주절제술과 같은 녹내장 수술 성적에 악영향을 준다는 보고가 있다.⁹⁻¹¹ 또한 안구 표면의 자극감을 유발하고 안구 조직의 안정성에 영향을 미칠 수 있어, 최근에는 부작용이 적은 보존제가 첨가되어 있거나, 보존제 함량이 적거나, 또는 보존제가 아예 첨가되지 않은 일회용 약제를 사용하는 방향으로 추세가 바뀌어 가고 있다.¹²

Brimonidine/timolol 혼합제제는 녹내장 환자에서 일차적 치료약제로 사용되고 있으며, Brimonidine tartrate 0.2%와 timolol maleate 0.5%를 혼합한 다회용 점안제(Combigan[®], Allergan, Irvine, CA, USA)와 같은 성분의 무보존제 일회용 점안제(Bridin plus[®], Hanlim, Seoul, Korea)가 개발되어 사용되고 있다. 무보존제 약제의 안압하강 효과에 대한 많은 연구들이 보고되었지만, 정상안압녹내장에서 brimonidine/timolol 다회용 점안제와 일회용 점안제의 안압에 대한 효과를 직접적으로 비교한 연구는 없었다. 이에 본 연구에서는 정상안압녹내장으로 진단된 환자에서 brimonidine/timolol 다회용 점안제와 일회용 점안제의 사용 전후 시간대별 안압 변화를 살펴보고, 안압하강 효과에 대하여 비교 분석하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2017년 1월 1일부터 2020년 2월 29일까지 본원 안과에 처음 내원하여 정상안압녹내장으로 진단된 환자 중 다른 안압하강 제제를 사용한 적이 없고 brimonidine/timolol 혼합 다회용 제제(Combigan[®], Allergan) 또는 일회용 제제(Bridin plus[®], Hanlim)를 단독으로 투여받은 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이 중 외래 추적관찰이 6개월 이상인 경우, 하루 동안 시간대별 안압을 안약 사용 전과 사용 후 6개월째에 측정한 환자를 대상으로 하였

다. 안 외상, 이전 굴절교정수술, 각막질환 과거력, 이전 녹내장수술 및 망막수술 기왕력, 안내 염증의 소견이 있는 환자, 일중 변동 안압이 측정되지 않은 환자는 대상에서 제외하였다. 모든 환자에 대해 고혈압, 당뇨를 포함한 전신질환과 관련된 자세한 병력 청취를 하였고 굴절 상태, 전방각경 검사(angle evaluation) 및 세극등현미경검사를 시행하였다. 안압은 골드만압평안압계(Goldmann applanation tonometry)를 이용해 측정하였으며, 안축장 길이(axial length)는 IOL master (Carl Zeiss, Jena, Germany)를 이용해 측정하였고, 중심각막두께는 초음파각막두께검사계(Axis II PR[®]; Quantel Medical, Bozeman, MT, USA)를 이용하였다. 또한 녹내장 초진 시 모든 환자들을 대상으로 시신경유두입체촬영(stereo disc photography), 망막신경섬유층 촬영(retinal nerve fiber layer photograph, Visucam 224; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), optical Coherence Tomography (OCT; Cirrus HD-OCT 5000; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용한 망막신경섬유층 분석검사와 자동시야검사(Humphrey Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 시행하였다.

녹내장성 시야결손과 시신경 유두이상 또는 망막시신경 섬유층 결손을 보이며 전방각이 개방되어 있으면서 일중 안압이 21 mmHg를 한 번도 넘지 않은 경우를 정상안압녹내장으로 분류하였다. 녹내장성 시야결손은 Anderson's criteria¹³에 따라 두 번의 연속적인 검사에서 시야결손이 확인되는 경우로 정의하였다.

안압은 proparacaine 0.5%로 점안 마취 후 플루오레신(fluorecein) 형광염색지로 누액을 염색한 다음 골드만압평안압계로 측정하여 측정치로 기록하였다. 하루 동안 4회(오전 9시, 오전 11시, 오후 2시, 오후 4시) 측정하여 안압 변동을 확인하였으며, 외래 시간 동안 한 명의 안과 의사가 우안에서 좌안 순으로 안압을 측정하였다. 모든 환자들에게 brimonidine/timolol 혼합 다회용 제제와 일회용 제제를 오전 8시(±1시간)와 오후 8시(±1시간), 하루 2회 점안하도록 하였으며, 다른 약물 추가나 레이저, 수술 등 추가 치료를 시행하지 않은 상태에서 단일 약물을 지속적으로 투여한 뒤 안약 점안 전과 점안 후 6개월째 동일한 안압검사를 같은 시간대에 다시 측정하여 비교하였다. 또한 점안 전, 점안 후 1개월째, 3개월째, 6개월째 평균 안압을 비교하여 안압하강 추이를 확인하였다. 통계분석은 SPSS (statistical software, ver. 24.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. 약제 사용 전후의 평균 안압과 시간대별 안압, 그리고 최고 안압, 최저 안압, 안압변동량을 대응표본 *t*-검정(paired sample *t*-test)을 이용하여 비교 분석하였다. 나이와 안축장 길이를 보정하여 분산분석(analysis of covariance,

ANCOVA)으로 유의수준을 나타내었다. 안압은 평균 ± 표준편차(mean ± standard deviation)로 나타내었으며, 모든 경우에 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

최종적으로 정상안압녹내장 환자 51명(84안)이 연구에 포함되었으며 brimonidine/timolol 혼합 다회용 제제 점안 환자는 24명(42안), 일회용 제제 점안 환자는 27명(42안)이

었다. 평균 연령은 55.01 ± 13.03 세로, 다회용 제제 사용군이 58.50 ± 12.85 세, 일회용 제제 사용군이 51.52 ± 12.40 세였으며, 남자 52안(61.90%), 여자 32안(38.01%)이었다. 중심각막두께는 다회용 제제 사용군에서 $536.50 \pm 40.89 \mu\text{m}$, 일회용 제제 사용군에서 $526.18 \pm 40.86 \mu\text{m}$ 였고, 안축장 길이는 다회용 제제 사용군에서 $24.97 \pm 1.72 \text{ mm}$, 일회용 제제 사용군에서 $25.86 \pm 1.79 \text{ mm}$ 였다. 나이와 안축장 길이를 제외한 각 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1). 안약을 점안하기 전과 후 시간대별 안압을 비교한 결과, 다회용 제제 사용군과 일회용 제제 사용군 모두에서 평균

Table 1. Demographic characteristics of participants

Variable	Total (n = 84 eyes of 51 patients)	Brim/Tim PC (n = 42 eyes of 24 patients)	Brim/Tim PF (n = 42 eyes of 27 patients)	p-value
Age (years)	55.01 ± 13.03	58.50 ± 12.85	51.52 ± 12.40	0.013*
Sex (eyes)				>0.999†
Male	52 (61.90)	26 (61.90)	26 (61.90)	
Female	32 (38.10)	16 (38.10)	16 (38.10)	
Corneal thickness (μm)	531.21 ± 40.94	536.50 ± 40.89	526.18 ± 40.86	0.268*
Axial length (mm)	25.44 ± 1.80	24.97 ± 1.72	25.86 ± 1.79	0.033*

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

Brim/Tim = Brimonidine 0.2% + Timolol 0.5% eyedrops; PC = preservative-containing; PF = preservative-free.

*Analyzed with independent sample *t*-test; †analyzed with Pearson's chi-square test.

Table 2. Differences in mean and diurnal IOP at baseline and at follow-up (6 months) after treatment using Brim/Tim PC or Brim/Tim PF

Variable	Baseline	6 months	Difference	IOP change from baseline (%)	p-value*	p-value†
Brim/Tim PC						
Mean IOP	14.40 ± 2.38	12.46 ± 2.15	-1.95 ± 2.50	-12.26 ± 15.87	<0.001	
09:00	14.43 ± 2.81	12.36 ± 2.42	-2.07 ± 3.26	-12.11 ± 20.17	<0.001	
11:00	14.86 ± 2.87	11.98 ± 2.07	-2.88 ± 2.80	-17.69 ± 15.99	<0.001	
14:00	13.93 ± 2.49	12.31 ± 2.65	-1.62 ± 3.04	-9.93 ± 21.62	0.001	
16:00	14.40 ± 2.43	13.19 ± 2.33	-1.21 ± 2.92	-6.45 ± 19.69	0.010	
IOP peak	15.67 ± 2.76	13.62 ± 2.47	-2.05 ± 3.12	-11.25 ± 18.69	<0.001	
IOP trough	13.10 ± 2.24	11.29 ± 1.98	-1.81 ± 2.35	-12.58 ± 15.61	<0.001	
IOP fluctuation	2.57 ± 1.55	2.33 ± 1.51	-0.24 ± 2.25	-0.37 ± 1.47	0.497	
Brim/Tim PF						
Mean IOP	14.22 ± 2.68	12.62 ± 2.61	-1.60 ± 2.06	-10.54 ± 13.94	<0.001	0.600
09:00	14.79 ± 2.96	12.50 ± 2.97	-2.29 ± 3.41	-13.44 ± 21.49	<0.001	0.307
11:00	14.33 ± 3.23	12.10 ± 2.77	-2.24 ± 2.44	-14.37 ± 16.00	<0.001	0.571
14:00	13.90 ± 2.94	12.83 ± 2.64	-1.07 ± 2.35	-6.23 ± 17.06	0.005	0.386
16:00	13.86 ± 2.80	13.05 ± 2.85	-0.81 ± 1.97	-5.13 ± 14.48	0.011	0.727
IOP peak	15.74 ± 2.95	13.81 ± 2.70	-1.93 ± 2.66	-10.94 ± 15.63	<0.001	0.934
IOP trough	12.74 ± 2.60	11.31 ± 2.59	-1.43 ± 1.99	-10.52 ± 15.10	<0.001	0.541
IOP fluctuation	3.00 ± 1.65	2.50 ± 1.15	-0.50 ± 2.18	-0.18 ± 0.94	0.144	0.600

Values are presented as mean ± standard deviation.

IOP = intraocular pressure; Brim/Tim = brimonidine 0.2% + timolol 0.5% eyedrops; PC = preservative-containing; PF = preservative-free.

*Analyzed with paired *t*-test; †analyzed with independent sample *t*-test, comparing "intraocular pressure change from baseline" between Brim/Tim PC and Brim/Tim PF.

안압과 시간대별 안압이 통계적으로 유의하게 감소한 것을 확인할 수 있었다($p < 0.05$). 또한 하루 안압 중 최고 안압과 최저 안압 역시 통계적으로 유의한 감소를 보였으나, 일중 안압변동량은 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다 (Table 2, Fig. 1). 다회용 제제군에서 점안 후는 오전 11시 안압이 11.98 ± 2.07 mmHg로 가장 낮았고, 일회용 제제군에서도 약제 점안 후 오전 11시 안압이 12.10 ± 2.77 mmHg

로 가장 낮게 측정되었다(Table 2). 다회용 제제 사용군과 일회용 제제 사용군의 약제 점안 전과 후의 안압 변화량을 비교하였을 때 평균 안압과 시간대별 안압에서 통계적으로 유의한 차이는 없었으며($p > 0.05$), 하루 안압 중 최고 안압, 최저 안압, 하루 안압변동량에서도 두 군 간에 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다(Table 2).

나와 안축장 길이를 보정한 상태에서 약제 점안 전후

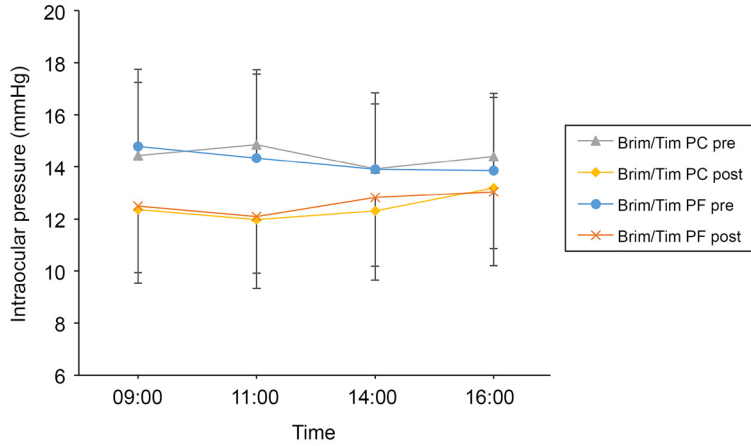


Figure 1. Diurnal intraocular pressure of brimonidine 0.2% + timolol 0.5% eyedrops (Brim/Tim) preservative-containing (PC) and Brim/Tim preservative-free (PF) at baseline and at follow-up. A significant intraocular pressure reduction was shown at each time of the day at 6 months after eyedrop in stillation and the intraocular pressure was lowest at 11 a.m. in both group.

Table 3. Comparing of mean and diurnal IOP between Brim/Tim PC and Brim/Tim PF adjusting age, axial length

Variable	Difference (post-pre)		p-value*
	Brim/Tim PC estimated mean \pm SE	Brim/Tim PF estimated mean \pm SE	
Mean IOP (mmHg)	-2.176 \pm 0.402	-1.560 \pm 0.379	0.286
09:00	-2.748 \pm 0.564	-2.611 \pm 0.532	0.865
11:00	-2.573 \pm 0.475	-2.280 \pm 0.448	0.666
14:00	-1.950 \pm 0.416	-0.814 \pm 0.393	0.059
16:00	-1.433 \pm 0.431	-0.535 \pm 0.406	0.148
IOP peak	-2.311 \pm 0.518	-1.849 \pm 0.489	0.534
IOP trough	-1.914 \pm 0.388	-1.436 \pm 0.366	0.389
IOP fluctuation	-0.396 \pm 0.403	-0.414 \pm 0.381	0.976

IOP = intraocular pressure; Brim/Tim = brimonidine 0.2% + timolol 0.5% eyedrops; PC = preservative-containing; PF = preservative-free; SE = standard error.

*Analyzed with analysis of covariance (ANCOVA) adjust for age, axial length.

Table 4. Mean IOP of Brim/Tim PC and Brim/Tim PF at each visit follow-up

Variable	Brim/Tim PC (n = 42 eyes)	Brim/Tim PF (n = 42 eyes)	Total (n = 84 eyes)	p-value*
IOP (mmHg)				
Baseline	14.40 \pm 2.38	14.22 \pm 2.68	14.31 \pm 2.52	0.74
1 month	12.14 \pm 2.70	12.13 \pm 2.08	12.14 \pm 2.38	0.99
3 months	12.19 \pm 2.32	11.62 \pm 2.46	11.87 \pm 2.40	0.32
6 months	12.46 \pm 2.15	12.62 \pm 2.61	12.54 \pm 2.38	0.76

Values are presented as mean \pm standard deviation.

IOP = intraocular pressure; Brim/Tim = brimonidine 0.2% + timolol 0.5% eyedrops; PC = preservative-containing; PF = preservative-free.

*Analyzed with Independent two sample t-test.

고찰

의 평균 안압을 비교한 결과 두 군 간에 통계적으로 유의미한 차이는 없었으며($p=0.286$), 하루 시간대별 안압에서도 같은 결과를 보였다. 하루 안압 중 최고 안압, 최저 안압, 안압변동량 역시 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(ANCOVA, 각각, $p=0.534$, $p=0.389$, $p=0.976$) (Table 3).

약제 점안 후 1개월, 3개월, 6개월에 측정된 평균 안압 변화를 살펴보면 다회용 제제와 일회용 제제 모두 1개월째에 안압하강이 각각 14.40 ± 2.38 mmHg에서 12.14 ± 2.70 mmHg로, 14.22 ± 2.68 에서 12.13 ± 2.08 mmHg로 가장 크게 일어났고, 3개월, 6개월째에도 비슷한 정도로 안압하강이 유지되었으며 두 군 간 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 4, Fig. 2).

본 연구에서 brimonidine/timolol 혼합 다회용 제제 사용 후 42안 중 11안(26.19%)에서 부작용이 관찰되었다. 시야 흐림 2안, 작열감 5안, 이물감 2안, 충혈 2안이었으며 이외 다른 부작용은 나타나지 않았다. 일회용 제제 사용 42안 중 10안(23.81%)의 환자에서 부작용이 나타났으며 시야흐림 3안, 이물감 2안, 충혈 4안, 줄림 1안이었다(Table 5). 두 군 모두 부작용으로 인해 약제를 중단한 경우는 없었으며, 안과적 손상을 유발할 만한 심각한 부작용이나 안구 외 전신적인 부작용은 나타나지 않았다.

녹내장은 만성적인 질환으로 안압을 낮추는 것이 치료에 가장 중요하다고 알려져 있다. Advanced Glaucoma Intervention Study에 의하면 목표 안압을 18 mmHg 이하로 유지한 환자들의 경우 96개월 기간 동안 시야 장애가 최소한으로 나타났으며,¹⁴ Kim et al¹⁵은 한국인 정상안압녹내장 환자들을 대상으로 한 연구에서 안압이 14 mmHg보다 높을 때 시야 결손의 진행이 더 많았다고 보고하였다. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study에서는 정상안압녹내장에서 안압을 30% 이상 낮추었을 때 시야결손의 진행이 줄었고, 안압이 실제로 조절이 가능한 위험인자로서 치료에 중요한 역할을 한다고 하였다.² 하지만 적절한 안압 수준을 유지하기 위하여 약물 치료군의 75%의 환자에서 2년 후 2가지 이상의 약을 필요로 하며,^{3,16} 특별한 이유가 없을 경우 약제의 점안을 멈출 수 없다는 것을 고려할 때, 기존의 약제로는 장기간의 보존제에 대한 노출이 불가피하다. 보존제로 흔히 사용되는 염화벤잘코늄(benzalkonium chloride)은 0.0001%의 함유량으로도 각막과 결막상피에 독성 효과로 인해 안구 표면 질환을 유발하고,¹⁷ 여러 약제를 사용하는 환자일수록 보존제에 대한 노출 증가로 그 심각도가 커

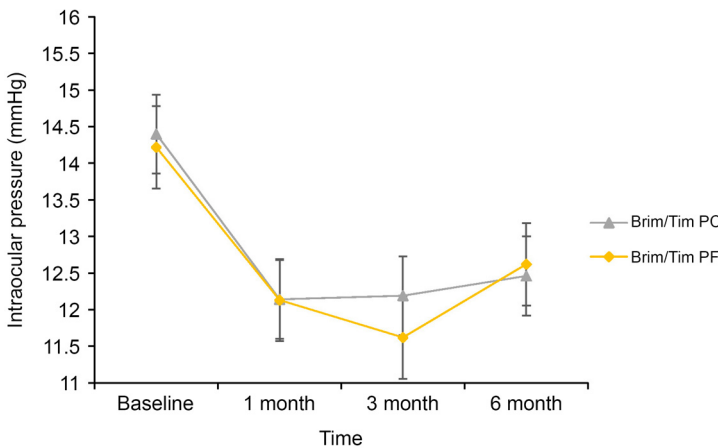


Figure 2. Mean intraocular pressure of brimonidine 0.2% + timolol 0.5% eyedrops (Brim/Tim) preservative-containing (PC) and Brim/Tim preservative-free (PF) at each visit follow-up. The intraocular pressure-lowering effect was greatest at 1 month after instillation of the eye drops and there were no significant differences between two groups in lowering intraocular pressure at 1, 3, and 6 months.

Table 5. Side effects after applying Brim/Tim PC and Brim/Tim PF

Side effects	Brim/Tim PC (n = 42)	Brim/Tim PF (n = 42)	p-value*
Blurred vision	2 (4.76)	3 (7.14)	>0.999
Burning	5 (11.9)	0	0.055
Foreign body sensation	2 (4.76)	2 (4.76)	>0.999
Conjunctival hyperemia	2 (4.76)	4 (9.52)	0.676
Drowsiness	0	1 (2.38)	>0.999
Total	11 (26.19)	10 (23.81)	>0.999

Values are presented as eyes (%).

Brim/Tim = brimonidine 0.2% + timolol 0.5% eyedrops; PC = preservative-containing; PF = preservative-free.

*Analyzed with chi-square test or fisher's exact test.

진다.^{12,18,19} 따라서 무보존제 안약이 불필요한 안구 증상을 줄이고 환자의 삶의 질을 높여줄 수 있는 선택적 치료로 대두되었지만 보존제가 없는 약제의 경우 보존제의 고유 기능인 약제의 안정성에 영향이 있을 수 있으며, 보존제가 없는 약제가 포함된 약제와 동등한 효과를 보여준다는 것이 전제되어야 약제를 안심하고 사용할 수 있을 것인데, brimonidine/timolol 혼합제제에 대한 보고는 많지 않다.

본 연구에서 보면, brimonidine/timolol 혼합 다회용 제제 사용군과 일회용 제제 사용군에서 점안 전과 후 모두 통계적으로 유의한 평균 안압의 감소가 있었으며, 다회용 제제 사용군에서 -1.95 ± 2.50 mmHg ($-12.26 \pm 15.87\%$), 일회용 제제 사용군에서 -1.60 ± 2.06 mmHg ($-10.54 \pm 13.94\%$) 안압하강 효과를 보였다. 기존의 보고에 따르면 brimonidine/timolol 혼합제제 점안 6개월 후 평균 안압이 원발개방각녹내장 환자 17명에서 6개월간 32.2%, 정상안압녹내장 환자 64명에서 19.3% 감소하는 등, brimonidine/timolol 혼합 다회용 제제 사용 후 안압하강이 -2.70 ± 2.60 mmHg (-19.3%) 정도로 보고되고 있다.²⁰ 안압의 감소량은 기존의 보고에 비해 높지 않았는데, 이는 본 연구의 전체적인 환자군이 정상안압녹내장이며, 평균 안압이 15 mmHg 이하의 저안압 구간의 환자들이 대부분이었던 것이 요인으로 생각된다. 또 일회용 제제 사용군에서 나이가 유의하게 낮게 나타났는데, 이는 젊은 환자들의 경우 다회용보다 일회용 제제를 더 선호한 결과가 반영된 것으로 생각된다.

안압의 하루 변동을 고려하여야 안압을 정확히 파악할 수 있는데, Jonas et al⁵은 안압의 정확한 상태를 파악하기 위해 24시간 안압 측정을 권유하였으며, 임상에서는 지속적인 측정이 힘들기 때문에 다양한 진료 시간대에 안압을 측정하여 환자별 안압 추이와 약효에 대해 분석을 해 볼 수 있다. 안압의 하루 변동에 대한 이전 연구에 따르면 약제 점안 전 안압은 오전에 높고 오후에 낮아지는 경향성을 보이며,²⁰ Cho et al²⁰은 brimonidine/timolol 혼합제제를 정상안압녹내장에서 점안 2시간 후 안압이 가장 낮고 오후 2시에 상대적으로 높게 나타난다고 하였다. 본 연구에서도 약제 점안 후 다회용 제제군에서와 일회용 제제군 모두에서 점안 후 2시간째인 오전 11시에 안압이 가장 낮게 측정되었는데, 이는 약제가(timolol) 안약을 점안 후(오전 8시 ± 1시간) 각막을 투과하여 점안 1-2시간 내 방수에서 최대 농도에 도달하므로, 점안 후 최대 하강이 3-4시간에 일어나기 때문으로 설명할 수 있다.²¹ 또한, Cho et al²⁰의 연구에서 오전 9시부터 오후 11시까지 하루 8회 시간대별 안압을 측정 한 결과에서도 본 연구가 기존 결과와 유사한 양상의 감소를 보이는 것을 확인하였다.

한 연구에서는 개방각녹내장과 고안압증 환자 31명

(31안)을 대상으로 혼합제제를 하루 2회 점안하고 4주 후 안압을 비교한 결과 평균 26.12%의 감소를 보고하였다.²² 또 다른 연구에서는 혼합제제 점안 후 1개월째, 3개월째 안압하강 효과를 비교한 결과 1개월째 다회용 제제에서 -2.90 ± 2.44 mmHg, 일회용 제제에서 -2.80 ± 2.05 mmHg로 3개월째보다 안압하강 효과가 크게 나타났으며, 두 그룹 간 유의한 차이 없이 효과적인 안압하강 효과를 보였다고 하였다.²³ 본 연구에서도 두 약제 모두 점안 후 1개월째 안압하강 효과가 가장 크게 나타났으며 이후 6개월까지 낮아진 안압이 효과적으로 유지되었다. 단, 1개월과 3개월째 측정 한 안압은 일정한 시간대에 측정하지 않아 시간대별 변동을 반영하지 못하여 정확한 안압 변화를 파악하지 못할 가능성이 있다.

혼합 다회용 제제는 휴대와 보관이 간편하고 비용적으로 경제적이라는 측면에서 장점이 있으나 보존제에 의한 부작용으로 무보존제 약제가 선택되고 있는데, 무보존제 약제는 상대적으로 안약 점안 기간이 길 것으로 예상되는 젊은 환자, 기존 안구 표면 질환을 앓고 있는 환자, 녹내장수술을 염두에 두고 있는 환자, 콘택트렌즈 사용 환자 등에서 적응증으로 사용하는 것이 도움이 될 수 있을 것으로 제안하였다.²⁴ Goldberg et al²⁵은 무보존제 안약을 사용하는 환자들이 안구건조 증상을 적게 호소하고 인공눈물 사용이 줄었으며, 또 다른 연구에서는 무보존제 안약이 순응도를 잘 살필 수 있어서 약제 점안에 대한 관리가 용이하게 된다는 장점이 있다고 하였다.²⁶ Sherwood et al²⁷은 brimonidine/timolol 혼합제제 사용 시 충혈(14.5%), 소양감(5.5%), 알레르기결막염(5.2%), 여포결막염(4.9%), 구강건조증(2.1%), 결막염증(26.0%)의 부작용이 나타날 수 있다고 보고하였는데, 본 연구에서 다회용 제제 사용군과 일회용 제제 사용군에서 부작용을 호소하는 환자들의 비율은 각각 26.19%, 23.81%으로(p -value>0.999) 일회용 제제군에서 적게 나타났지만 그 차이는 크지 않은데 이는 점안 기간이 6개월로 상대적으로 짧고 대상자 수가 상대적으로 적은 것이 원인으로 생각된다. Brimonidine/timolol 혼합제제는 선택적 알파2 교감 작용제인 brimonidine을 단독 사용했을 때 보다 부작용이 더 적게 나타나고($p=0.006$) 비선택성 베타 교감 길항제인 timolol을 단독으로 사용했을 때보다는 부작용이 많이 나타난다($p<0.001$).²⁷ 교감 작용제는 주로 충혈, 결막염 등 알레르기 반응을 많이 유발하는데, Alvarado²⁸는 이에 대해 교감 작용제가 세포 부피를 줄이고 세포 내 액체 이동을 증가시키며 결막하 공간으로 전염증성 전구체(proinflammatory mediator)의 많은 유입을 가능하게 하기 때문이라고 하였다. 또한 물러근, 홍채조임근, 동맥평활근의 알파1 수용체에 작용하면 산동, 눈꺼풀 조임 등도 나타

날 수 있고²⁹ 약제가 전신적으로 흡수될 경우 입마름, 진정, 졸음, 두통, 피로감이 나타날 수 있다. 교감 길항제인 timolol의 경우 건성안을 유발하고 각막 민감도를 저하시켜 각막 미란을 일으킬 수 있으며, 전신적으로는 심부전, 서맥, 방실 차단, 운동능력 감소, 야간 저혈압, 졸림, 불안이 나타날 수 있다고 보고되었다.^{30,31} 이는 눈물낭으로 흡수된 약제가 혈액으로 흡수된 후 베타1, 베타2 수용체와 결합해서 나타나는 것으로 볼 수 있다. 본 연구에서 관찰된 부작용들은 약제 자체의 성분에 의한 것과 첨가된 보존제에 의한 것일 가능성이 있어 이에 대해서 추후 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구가 갖는 제한점으로 후향적 연구이며 이에 따른 연구 표면 검사 자료를 제대로 수집하지 못한 점이 있으며, 상대적으로 대상 환자들의 수가 적었다는 점과 하루 안압을 24시간 동안 측정하는 것이 아니라 4회만 측정하였다는 점, 안압 측정자가 모두 동일하지는 않았다는 점, 추적 관찰을 6개월째까지만 분석하여 점안 후 장기적인 안압 변화 추이를 확인하지 못했다는 점을 들 수 있다. 또한, 실제 임상에서 본 약제에 포함된 brimonidine의 경우 알레르기가 주요한 부작용이지만, 이번 연구에서 포함된 환자에서 알레르기를 호소하였던 환자는 없었다. 이는 아마도 6개월간 안정적으로 약제를 사용하고 일중 안압 변동을 측정하는 환자들이 대상이 되었던 것이 하나의 이유로 생각되며, 초기에 약제의 효과가 없거나 불편하여 바꾼 경우 등은 포함되지 않았고, 또한 약제 사용 6개월 이후에 알레르기가 생긴 경우도 포함되지 않은 것이 결과에 영향을 미쳤을 수 있다. 그러나 본 연구는 안압 측정 시간이 비교적 규칙적이었으며 6개월까지 경과 관찰 기간 동안 평균 안압 변동 추이를 확인하였다는 것과 혼합 다회용 제제와 일회용 제제를 사용한 환자들의 안압을 분석하여 안압하강 효과를 확인하고 비교할 수 있었다는 점에서 의미가 있다.

결론적으로 brimonidine 0.2%와 timolol 0.5% 혼합 다회용 제제와 일회용 제제는 정상안압녹내장 환자에서 효과적으로 안압을 하강시키며 두 약제 간 안압하강 효과에 차이는 없어, 적응증에 따라 약물치료 시 선택적으로 고려해볼 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Sommer A. Glaucoma risk factors observed in the Baltimore eye survey. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7:93-8.
- 2) Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-97.
- 3) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular

- pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
- 4) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-13; discussion 829-30.
- 5) Jonas JB, Budde W, Stroux A, et al. Single intraocular pressure measurements and diurnal intraocular pressure profiles. *Am J Ophthalmol* 2005;139:1136-7.
- 6) Actis AG, Rolle T. Ocular surface alterations and topical anti-glaucomatous therapy: a review. *Open Ophthalmol J* 2014;8:67-72.
- 7) Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:341-9.
- 8) Baudouin C, Labbé A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:312-34.
- 9) Malvitte L, Montange T, Vejux A, et al. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. *Br J Ophthalmol* 2007;91:29-32.
- 10) Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989;96:327-35.
- 11) Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:163-9.
- 12) Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17:350-5.
- 13) Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*, 1st ed. St. Louis: Mosby, 1993;1-204.
- 14) The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
- 15) Kim NJ, Lee SM, Park KH, Kim DM. Factors associated with progression of visual field defect in normal tension glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:1351-5.
- 16) Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-53.
- 17) De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:619-30.
- 18) Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, et al. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:296-302.
- 19) Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, et al. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010;29:618-21.
- 20) Cho SW, Kim JM, Park KH, Choi CY. Effects of brimonidine 0.2%-timolol 0.5% fixed-combination therapy for glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:407-13.
- 21) Park HS, Choi CY, Bae JH, Kim JM. The effect of fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in normal-tension glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:1056-63.
- 22) Moisseiev E, Kurtz S, Lazar M, Shemesh G. Intraocular pressure reduction using a fixed combination of timolol maleate 0.5% and

- brimonidine tartrate 0.2% administered three times daily. Clin Ophthalmol 2013;7:1269-73.
- 23) Kim JM, Kim TW, Park SW, et al. Comparison of the intraocular pressure-lowering effect and safety of preservative-free and preservative-containing brimonidine/timolol fixed-combination ophthalmic solutions in patients with open-angle glaucoma. Semin Ophthalmol 2021;36:103-9.
- 24) Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? Clin Ophthalmol 2018;12:707-17.
- 25) Goldberg I, Graham SL, Crowston JG, et al. Clinical audit examining the impact of benzalkonium chloride-free anti-glaucoma medications on patients with symptoms of ocular surface disease. Clin Exp Ophthalmol 2015;43:214-20.
- 26) Yeon DY, Yoo C, Park JH, et al. Adherence to preservative-free dorzolamide/timolol fixed combination assessed by counting the unused single-dose units. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:906-10.
- 27) Sherwood MB, Craven ER, Chou C, et al. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. Arch Ophthalmol 2006;124:1230-8.
- 28) Alvarado JA. Reduced ocular allergy with fixed-combination 0.2% brimonidine-0.5% timolol. Arch Ophthalmol 2007;125:717; author reply 717-8.
- 29) Jampel HD, Robin AL, Quigley HA, Pollack IP. Apraclonidine. A one-week dose-response study. Arch Ophthalmol 1988;106:1069-73.
- 30) Katz LJ. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. Brimonidine Study Group. Am J Ophthalmol 1999;127:20-6.
- 31) Stewart WC, Garrison PM. Beta-blocker-induced complications and the patient with glaucoma. Newer treatments to help reduce systemic adverse events. Arch Intern Med 1998;158:221-6.

= 국문초록 =

정상안압녹내장에서 브리모니딘-티몰롤 다회용 점안제와 일회용 점안제의 효과 및 안정성 분석

목적: 정상안압녹내장 환자에서 브리모니딘-티몰롤(brimonidine 0.2% + timolol 0.5%) 혼합 다회용 점안제와 일회용 점안제의 안압하강 효과 및 안정성에 대해 비교 분석하고자 하였다.

대상과 방법: 2017년 1월부터 2020년 2월까지 정상안압녹내장으로 진단된 환자 중 브리모니딘-티몰롤 혼합 다회용 점안제 또는 일회용 점안제를 단독으로 투여받은 환자 51명(84안)의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 약제 투약 전과 후 6개월째 하루 시간대별 안압(오전 9시, 오전 11시, 오후 2시, 오후 4시)을 측정하여 두 군의 안압하강 효과와 안구 내외 부작용의 발생을 비교하였다.

결과: 혼합 다회용 제제 점안 후 점안안에서 평균 -1.95 ± 2.50 mmHg ($-12.26 \pm 15.87\%$), 일회용 제제 점안 후 평균 -1.60 ± 2.06 mmHg ($-10.54 \pm 13.94\%$)로 유의한 안압하강을 보였고, 하루 시간대별 안압은 오전 11시에 두 군에서 가장 낮게 나타났으며 모든 시간대에서 유의한 안압하강 결과를 확인하였다. 두 군 간 약제 점안 전과 후 평균 안압, 시간대별 안압에서 유의한 차이는 보이지 않았으며, 약제 중단을 유발할 만한 심각한 안구 내외 부작용은 관찰되지 않았다.

결론: 브리모니딘-티몰롤 혼합 다회용 제제와 일회용 제제는 모두 정상안압녹내장 환자에서 효과적으로 안압을 하강시키며 단기적으로 특별한 부작용이 없는 효과적인 약제로 판단된다.

〈대한안과학회지 2021;62(10):1407-1414〉

김보경 / Bo Kyung Kim

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine

