브린졸라미드 복합제의 개방각 녹내장 또는 고안압증에 대한 효과 및 안전성 검증: 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구

김진아^{1,2} · 이희영^{3*}

¹충북대학교 약학대학, ²식품의약품안전평가원 첨단약품품질심사과, ³건양대학교 임상약학과
(2021년 7월 22일 접수 · 2021년 9월 13일 수정 · 2021년 9월 13일 승인)

Effectiveness and Safety Verification of Brinzolamide Combination Therapy on Primary Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis Study

Jin A Kim^{1,2} and Heeyoung Lee^{3*}

¹College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju-si 28160, Republic of Korea

²Advanced Drug Quality Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Cheongju-si 28159, Republic of Korea

³Department of Clinical Medicinal Sciences, Konyang University, Nonsan 32992, Republic of Korea

(Received July 22, 2021 · Revised September 13, 2021 · Accepted September 13, 2021)

ABSTRACT

Background: The treatment of primary open-angle glaucoma (POAG) or ocular hypertension (OHT) for intraocular pressure (IOP) reduction is recommended to proceed with the use of the compound. Therefore, this study aimed to evaluate the efficacy and safety of brinzolamide combination therapy on POAG and OHT following the subgroup analysis among types of brinzolamide combined medications. **Methods:** By June 2019, PubMed, EMBASE and Cochrane Library were searched to find a study that met our inclusion criteria. Based on randomized control trials (RCTs), we collected studies that tested the brinzolamide combination therapy in POAG and OHT patients, and analyzed the literature identified by the results of the study on IOP reduction and adverse reactions. **Results:** A total of 13 literature was collected to conduct an analysis including 2,197 patients. The intervention included brinzolamide combination therapies, combined with timolol, brimonidine, PGA or combined with both brimonidine and PGA. The analysis showed significant decreasing tendency for values at morning and end treatment per day in the use of brinzolamide combination therapy in the absolute IOP change (mean difference (MD) -1.41; 95% CI -1.92, -0.90; $p < 0.001$ vs. MD -1.46; 95% CI -2.03, -0.89; $p < 0.00001$, respectively). We could see higher adverse reactions in the brinzolamide combination group using intervention (odds ratio 1.43; 95% CI 1.20, 1.71; $p < 0.0001$). **Conclusion:** Regarding IOP reduction in POAG and OHT patients, brinzolamide combination therapy is more effective but less safe than control treatment, which diverse among types of combined medications. Thus, more individualized therapy should be applied in real-world practice.

KEYWORDS: Brinzolamide, glaucoma, ocular hypertension

전 세계적으로 백내장에 이어¹⁾ 두 번째 주요 실명의 원인인 녹내장은 되돌릴 수 없는 실명의 후천성 질환이며, 시신경병증과 안압(intraocular pressure, IOP) 상승이 특징이다.²⁾ 특히, 개방각 녹내장(primary open-angle glaucoma, POAG)의 경우 2020년까지 7,600만 명, 2040년까지 11,180만 명의 시력을 위협할 수 있는 것으로 예측되는 대표적인 질환에 해당한다.³⁾

녹내장의 경우 대부분 무증상이지만, 시력저하 증상이 나타나면 망막 신경절 세포가 100만 개 가까이 상실되어 결국 실명에 이르는 질환에 해당되므로 녹내장의 조기 진단과 치료는 매우 중요하다.^{4,5)}

고안압증(Ocular hypertension, OHT)은 안압이 정상 범위인 21 mmHg보다 높은 경우로 녹내장성 시신경 손상이나 시야

*Correspondence to: Heeyoung Lee, Department of Clinical Medicinal Sciences, Konyang University, Nonsan, 32992, Republic of Korea
Tel: +82-41-730-5685, Fax: +82-41-730-5349, E-mail: pharmdleel1@konyang.ac.kr

검사상 시야 장애가 발견되지 않는 경우를 의미하며,⁶⁾ 시신경이 손상되고 시야가 좁아지며 방수 배출구가 열려 있다고 하여 개방각 녹내장이라고 한다.⁵⁾ 녹내장과 고안압증의 보편적이고 효과적인 치료 약물로는 carbonic anhydrase inhibitors (CAIs), β -차단제, α 2-adrenergic agonists 및 prostaglandin analogues (PGAs)와 같은 안압 강하제가 있다.^{7,8)} 이러한 약물은 방수 생성을 억제하거나 방수 생성을 촉진시켜 안압을 감소시킨다.^{9,10)} 그 중 CAIs인 brinzolamide는 carbonic anhydrase inhibitors II (CA-II)의 고도로 구체적이고 가역적이며 비경쟁적인 억제제이다.¹¹⁾ 인체조직에서 최소 7가지 다른 carbonic anhydrase (CA) 동위원소가 확인되었으며, CA-II는 주로 적혈구, 신장, 췌장, 눈, 중추신경계 및 폐에서 발견된다.¹¹⁾ CA 동종효소 중 brinzolamide가 CA-II에 대하여 친화력 및 억제 효력이 가장 높으며, bonding affinity constant (K_i)는 0.13 nmol/L, 50% maximum inhibitory concentration (IC_{50})는 3.19 nmol/L이다.¹²⁾ Brinzolamide의 K_i 와 IC_{50} 는 각각 CA-I보다 246배, 428배 높다.¹²⁾ 눈에서 CA-II는 담도 과정, 각막 내피 및 색소상피에서 발견되며,¹¹⁾ 담도 상피에서 CA-II의 억제는 중탄산염 이온 형성과 후안방(posterior chamber)의 분비를 감소시키고, 이후 담도 상피를 통한 나트륨 및 유체 운반을 감소시킨다.¹³⁾ 이로 인해 방수 생성이 억제되고 안압이 감소된다.¹¹⁾ 상승된 안압을 낮추어 시신경 손상과 시야가 떨어지는 것을 늦추는 것이 현재 녹내장 진행 예방에 효과적인 치료법으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 그러나, 단일요법은 안압 조절 능력이 부족할 수 있으므로, 안압을 조절하지 못하는 환자에 대해 brinzolamide, dorzolamide, brimonidine, timolol과 결합된 latanoprost 및 travoprost와 같은 다른 치료법이 결합되어야 한다.¹⁵⁻¹⁷⁾

현재 개방각 녹내장 혹은 고안압증의 안압 감소에 대한 치료 지침은 첫번째 치료로서 timolol 혹은 latanoprost를 명시하며, 그 후 복합제 사용을 진행하도록 권면하고 있다.^{18,19)} Liu *et al.*²⁰⁾의 연구는 PGA에 대한 보조요법으로서 brinzolamide가 안압을 유의하게 감소시켰으며, Cheng *et al.*¹⁵⁾의 연구에서도 PGA에 추가된 timolol과 brinzolamide의 안압 감소 효과를 나타냈다. 이는 안압을 적절하게 조절하지 못하는 녹내장 또는 고안압증 환자를 치료할 때, brinzolamide를 PGA 또는 β -차단제에 추가함으로써 안압을 더욱 낮출 수 있음을 보여줬다.^{15,20)} 최근 안압 감소에 대한 단일요법의 효과적 측면이 부정되고 있으며, 복합제 사용에 대한 효과적인 측면이 여러 연구(메타연구 포함)에 의해 지지되고 있다.²¹⁻²³⁾ 그러나 기존에 다빈도로 사용된 timolol 등과는 달리 brinzolamide 복합제에 대한 메타연구가 많이 진행된 바가 없어 brinzolamide와 기존 녹내장 치료에 사용되는 안약과의 복합제 사용에 대한 메타연구가 필요한 실정이다. 최근, Liu *et al.*²⁰⁾ 연구진이 brinzolamide를 PGA 또는 β -차단제와 결합하였을 때 안압 감소와 관련한 메

타연구 결과가 보고된 바 있으나, brinzolamide와 병용된 약물의 종류에 따른 검증은 이루어지지 않아 그에 따른 통계적 분석을 통한 추가적인 연구가 필요한 상황이다. 따라서, 본 연구에서는 고안압증과 개방각 녹내장으로 진단받은 환자를 통해 brinzolamide 복합제의 병용 약물, 즉 brimonidine, PGA, β -차단제 등에 따른 control therapy를 비교하여, 안압 감소 효과와 이상사례(adverse event, AE)에 대한 안전성을 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 통하여 실시하고자 한다.

연구 방법

본 연구는 Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) 가이드라인에 따라 수행되었다.²⁴⁾

문헌 검색

우리는 2019년 6월 30일까지 출판된 PubMed, EMBASE 및 Cochrane Library 데이터베이스를 체계적으로 검색하였다. “brinzolamide”, “glaucoma”, “ocular hypertension” 등의 용어를 사용하였다. 이 용어들은 각 데이터베이스의 관련 규칙을 준수하도록 조정하였다. 두 명의 독립된 검토자(JA와 HY)가 검색된 모든 인용문의 제목과 개요를 선별하고, 그 뒤에 가능성이 있는 연구를 전문으로 조사했다. 그리고 의견 차이는 논의를 통하여 해결하였다.

문헌 선택

Randomized controlled trial (RCT)가 다음 기준을 충족하는 환자를 포함하는 경우 최종 문헌 분석에 사용되었다: 1) 만 18세 이상의 환자, 2) 개방각 녹내장 또는 고안압증으로 진단을 받은 환자, 3) 단일 치료법에 의해 안압이 적절하게 조절되지 않는 환자(PGA: 안압 ≥ 18 mmHg, β -차단제: 안압 ≥ 20 mmHg) 또는 약물이 투여되지 않은 환자 중 안압이 20 mmHg 이상인 환자.

제외 기준은 다음과 같다: 1) 영어 또는 한국어로 되지 않은 논문, 2) 참여인원이 10명 이하인 연구, 3) 단일요법 사용 연구, 4) full-text를 사용하지 않은 논문.

데이터 추출은 포함 기준에 따라 두 명의 독립된 검토자(JA와 HY)에 의해 시행되었다. 논문에서 수집된 최종 데이터는 환자군, 중재법, 비교군, 국가명, 총 대상자 수, 결과변수를 포함하였으며, 결과변수로는 기준으로부터의 안압 변화(안압 감소 절대값)를 포함하였다. 안압 측정 기준 시간은 하루를 기준으로 아침(morning treatment per day)과 최종 측정 시간(end of treatment per day)으로 구분하였으며 end of treatment가 진행된 시점과 기준선 시점의 안압 차이를 안압 변화 절대값 계산의 기준 시점으로 선정하였다.

비뚤림 평가

본 연구의 risk of bias 평가는 Cochrane risk-of-bias 도구를 사용하였으며 평가를 위한 중점 점검 사항에는 randomization, allocation concealment, blinding, intent-to-treat (ITT) analysis, 및 description of losses to follow-up에 대한 사항이 포함되었다.²⁵⁾

자료의 통합 및 분석

유효성 분석을 위한 안압 변화 절대값의 경우, 95% 신뢰구간(CI)으로 mean difference (MD)로 평가했다. 병용 약물에 따른 하위그룹 분석을 진행하였으며 또한, comparator를 monotherapy control과 combination control로 구분해서 분석하였다. 안전성 분석은 발생비(odds ratio, OR)에 의한 이상반응 발생률에 의해 산정되었다. I^2 통계량을 사용하여 이질성을 평가하였고, I^2 가 50% 이상일 때 민감도 분석을 통하여 이질성 분석을 시행하였다.²⁵⁾ 또한 3개 이상의 연구가 관련 데이터를 제공할 때 잠재적 간행물 편향을 평가하기 위해 Funnel plot를 통하여 분석을 실시했고, p 값 <0.05로 결과값의 유의성을 평가하였다. 통계 분석은 Review Manager (RevMan, Version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) 의해 수행되었다.

연구 결과

문헌 선택 결과

검색 전략을 통해 PubMed, EMBASE와 Cochrane Library 검색에서 585개의 문서를 확인했으며, 중복 항목이 있는 57개는 제거되었다. 본 연구의 주제에서 벗어나는 연구, RCT가 아닌 연구, 영어 또는 한국어로 작성되지 않은 연구를 비롯하여 전문을 확인할 수 없는 논문들을 제외한 후, 13개가 남았다 (Fig. 1). 전체 텍스트를 추가로 검토하여 총 2,197명의 환자가 있는 13개의 논문을 포함했으며, 포함된 연구의 기본 특성은 Table 1에 제시되었다. 환자에 대한 주요 임상 진단은 개방각 녹내장과 고안압증에 해당한다.

체계적 문헌고찰 대상문헌들의 개별적 특성

총 13개의 논문과²⁶⁻³⁸⁾ 총 2,197명의 중재 참여를 가지고 최종 결과를 분석하였다. 국가별로는 USA에서 시행된 9개의 연구와^{27,28,31,32,34-38)} 일본에서 시행된 2개의 연구를^{26,29)} 포함하였으며, 그 외에 유럽을 포함한 다국가 연구가 2개^{30,33)} 포함되었다. 중재법으로는 brinzolamide와 timolol이 함께 병용투여된 연구와^{26,28,29,34,36)} brinzolamide와 brimonidine이 병용투여된 연구들이^{30,35,38)} 포함되었으며 또한, brinzolamide와

Fig. 1. Flow chart describing systematic research and study selection process

Table 1. Baseline characteristics of included studies

Study name	Country	Study design	Intervention	Comparison	Participants number			Age, years [mean±SD, mmHg]		Baseline IOP [mean±SD, mmHg]		Conditions
					Intervention	Control	Total	Intervention	Control	Intervention	Control	
Aihara 2017 ²⁶⁾	Japan	RCT	BTFC	DTFC	92	97	189	62.5±11.9	64.1±12.4	17.4±2.1	17.3±1.8	OAG, OHT
Fechtner 2016 ²⁷⁾	USA	RCT	BBFC + PGA	vehicle + PGA	88	94	182	65.5±9.4	64.7±9.6	24.5±0.3	24.3±0.3	OAG, OHT
MICHAUD <i>et al.</i> 2001 ²⁸⁾	USA	RCT	brinzolamide + timolol	dorzolamide + timolol	118	123	241	N/A	N/A	25.5±1.9	25.8±2.2	POAG, OHT
Yoshikawa 2014 ²⁹⁾	Japan	RCT	brinzolamide/ timolol	timolol	150	151	301	61±13.7	62±12.5	20.8±2.6	20.8±2.5	POAG, OHT
Aung 2014 ³⁰⁾	Multi-nations	RCT	BBFC	brinzolamide or brimonidine	193	192 175	560	64.9±12.2	64.1±11.2 64.3±11.6	27.0±0.18*	27.0±0.18* 27.0±0.19*	OHT, OAG
Feldman 2007 ³¹⁾	USA	RCT	brinzolamide + travoprost	brimonidine + travoprost	84	79	163	64.00±10.25	2.91±9.34	22.2±0.34*	22.6±0.37*	POAG, OHT
Feldman 2016 ³²⁾	USA	RCT	BBFC + travoprost	vehicle + travoprost	113	116	229	67.5±10.3	66.0±10.6	22.5±2.5	22.7±2.4	OAG, OHT
Holló <i>et al.</i> 2006 ³³⁾	Multi-nations	RCT	brinzolamide + travoprost	timolol + travoprost	97	95	192	63.9±11.7	62.2±10.4	22.3±2.6	22.6±2.8	POAG, OHT
Kaback 2008 ³⁴⁾	USA	RCT	brinzolamide and timolol	brinzolamide or timolol	171	173 173	517	N/A	N/A	27.1±2.7	27.1±2.6 27.0±2.5	OHT, OAG
Nguyen 2013 ³⁵⁾	USA	RCT	BBFC	brinzolamide or brimonidine	218	229 232	679	65.7±10.3	64.2±10.3 64.9±10.5	27.2±2.8	27.2±2.7 27.3±2.7	OHT, OAG
Shin <i>et al.</i> 2000 ³⁶⁾	USA	RCT	brinzolamide and timolol	timolol	53	55	108	60.9±13.0	62.6±12.1	25.5±N/A	25.8± N/A	OHT, OAG
Douglas <i>et al.</i> 2008 ³⁷⁾	USA	RCT	brinzolamide and latanoprost	brimonidine and latanoprost	20	20	40	57.5±14.1	60.0±11.6	21.0±3.32	30.4±2.62	OHT, OAG
Katz 2013 ³⁸⁾	USA	RCT	brinzolamide and brimonidine	brinzolamide or brimonidine	209	224 216	649	63.9±11.3	65.0±10.0 64.3±10.8	26.9±2.6	27.1±2.6 27.0±2.6	OHT, OAG

BBFC; brinzolamide and brimonidine fixed combination, BTFC; brinzolamide and timolol fixed combination, DTFC; dorzolamide and timolol fixed combination, RCT; randomized controlled trial, OH; ocular hypertension, OAG; open angle glaucoma, POAG; primary open angle glaucoma

*Baseline IOP [mean±SE, mmHg]

Fig. 2. Forest plot of absolute IOP reduction according to combined medications at morning treatment per day

Fig. 3. Forest plot of absolute IOP reduction according to combined medications at the end of treatment per day

PGA가 함께 투여된 연구들과^{31,33,37)} brinzolamide, brimonidin과 PGA가 함께 병용투여된 연구들이^{27,32)} 포함되었다.

유효성 분석

유효성 분석을 위해 10개의 논문을^{27,28,30-35,37,38)} 대상으로 안압 변화 절대값을 계산하였다. 분석 결과 안압 변화 절대값

의 경우 brinzolamide의 복합제 사용에 있어서 morning (Fig. 2) 및 end of treatment per day (Fig. 3) 시점에서의 값의 경우 유의하게 감소하는 경향성을 보였다(각각 MD -1.41; 95% CI -1.92, -0.90; $p < 0.00001$ vs. MD -1.46; 95% CI -2.03, -0.89; $p < 0.00001$).

또한, brinzolamide와 병용한 약물 종류에 따른 분석 결과의

Fig. 4. Forest plot of absolute IOP reduction according to types of control therapy at the end of treatment per day

Fig. 5. Forest plot of absolute IOP reduction according to types of control therapy at morning treatment per day

경우 각 복합 약물에 따라 감소하는 경향성이 다르게 나타났다. End of treatment per day 시점의 결과의 경우 brimonidine 과 병용하였을 때(MD -1.55; 95% CI -2.04, -1.07; $p < 0.00001$)와^{30,35,38} brimonidine and PGA (MD -3.50, 95% CI -4.33, -2.67; $p < 0.00001$)가^{27,32} 복합 성분의 약물로 투여된 경우 안압 감소와 유의하게 관련되어 있는 것으로 나타났으나, timolol (MD -1.10; 95% CI -3.45, 1.26; $p = 0.36$)과^{28,34} PGA (MD -0.51; 95% CI -1.41, 0.39; $p = 0.27$)와^{31,33,37} brinzolamide의 병용 사용은 control군에 비해 유의한 안압 감소 효과를 보이지 않았다. 이와 더불어, brinzolamide와 병용한 각 약물의 안압 감소에 대한 그룹간 차이를 나타내는 분석 결과도 병용 약물 그룹간 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다 ($I^2 = 88.1\%$, $p < 0.00001$). Morning treatment per day의 경우에도 brimonidine (MD -1.96; 95% CI -2.63, -1.30; $p < 0.00001$)과^{30,35,38} brimonidine and PGA (MD -2.17; 95% CI -3.10,

-1.24; $p < 0.00001$)는^{27,32} 유의한 안압의 감소 경향을 보였지만, timolol (MD -1.15; 95% CI -3.41, 1.10; $p = 0.32$)과^{28,34} PGA (MD -0.58; 95% CI -1.68, 0.52; $p = 0.30$)를^{31,33,37} 병용한 경우는 안압의 유의한 감소 효과와의 연관성이 없었으며 각 병용 약물 간 그룹의 안압 감소 효과의 차이는 관찰되었다 ($I^2 = 82\%$, $p < 0.00001$).

Control therapy에 따라 end of treatment per day (Fig. 4) 시점의 결과의 경우, combination control (MD -1.27; 95% CI -2.25, -0.29; $p < 0.00001$)과^{27,28,31-33,37} monotherapy control (MD -1.73; 95% CI -2.23, -1.23; $p = 0.14$)^{30,34,35,38} 두 그룹간의 차이가 없는 것으로 나타났다($p = 0.41$). Morning treatment per day (Fig. 5)의 경우에도 combination control (MD -0.90; 95% CI -1.64, -0.16; $p = 0.0002$)과^{27,28,31-33,37} monotherapy control (MD -2.04; 95% CI -2.55, -1.54; $p = 0.14$)의^{30,34,35,38} 그룹간 유의한 차이를 보였다($p = 0.01$).

Fig. 6. Forest plot of adverse events according to combined medications

안전성 분석

안전성 분석을 위해 최종 10개의 논문을 분석에 포함하였으며, 그에 따른 이상반응 발생률을 분석하였다.^{26,27,29-36} 전체 분석 결과, 중재법을 사용한 brinzolamide combination 군에서 이상반응이 더 높게 발생하는 것을 확인할 수 있었다(OR 1.43; 95% CI 1.20, 1.71; $p < 0.0001$). Brinzolamide와 병용한 약물 간 이상반응 발생률의 경우 brimonidine (OR 1.58; 95% CI 1.17, 2.14; $p = 0.003$)과^{30,35} brimonidine and PGA (OR 2.08; 95% CI 1.35, 3.19; $p = 0.0009$)에서^{27,32} control군과 비교하였을 때 유의하게 높은 이상반응을 발생시키는 것과 연관되어 있었으며, timolol (OR 1.09; 95% CI 0.80, 1.49; $p = 0.57$)과^{26,29,34,36} brinzolamide를 병행하였을 경우 control군과의 이상반응 발생에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 6).

각 병용투여 그룹별 이상반응으로는 timolol에서^{26,29,34,36} 미각이상, 시야흐림, 안구통증, 눈의 자극감, brimonidine에서는^{30,35} 안구충혈과 안구통증, 시야흐림, 안구 알레르기성 반응, 안구건조증, 입마름이 발생했다. 또한, PGA에서는^{31,33} 안구충혈, 결막염, 눈자극, 이물감이, brimonidine and PGA에서는^{27,32} 시야흐림, 안구통증, 안구충혈, 알레르기성 결막염, 이물감 등의 이상반응 발생 빈도가 높았다. 비교군으로는 brinzolamide, brimonidine, timolol의 단일제제인 연구들과^{29,30,34-36} DTFC, brimonidine+travoprost, timolol+travoprost, vehicle+PGA,

vehicle + travoprost의 복합제제인 연구들이^{26,27,31-33} 있었다.

선택 문헌의 비뚤림 위험 평가

Risk of bias 평가 결과 Douglas 연구를³⁷ 제외한 모든 연구는 low risk of bias 결과를 보였다. Douglas 연구의 경우 연구자만이 blind 됨으로써 연구 참여 대상자에 대한 risk of bias가 증가하였다(Fig. 7). 이상반응 분석에 포함된 연구들의 publication bias는 존재하지 않는 것으로 나타났다(Fig. 8).

고찰

우리 연구는 개방각 녹내장 또는 고안압증 환자에서의 brinzolamide 복합제의 병용 약물에 따른 안압 감소에 대한 유효성과 이상반응에 대한 안전성을 대조군과 비교한 연구에 해당하며, 그에 따른 결과로 brinzolamide의 복합제 사용에 있어서 morning 및 end of treatment per day 시점에서 유의한 안압 감소 효과를 보였다. 녹내장은 세계의 주요 실명 원인 중 하나이며,³⁹ 그에 동반되는 고안압증은 안압 ≥ 21 mmHg로 정의된다.¹³ 특히 고안압증의 경우 개방각 녹내장 발병 위험을 증가시킨다.⁴⁰ 안압 감소는 개방각 녹내장 발생률의 감소로 이어질 수 있으며 그에 따른 질병의 진행을 지연시켜, 시각적 장애 손실 및 시신경 저하에 대한 가능성을 감소시킨다는 점을 감안할 때,⁴⁰⁻⁴² 우리 연구에서 보여준 brinzolamide 복합제 사

Fig. 7. Risk of Bias assessment

용에 따른 안압 감소 경향성은 임상 현장에서의 약제 선택의 폭을 넓혀주는 결과라 하겠다. Brinzolamide는 탈산탈수효소 억제제로서,¹¹⁾ 물과 이산화탄소의 역반응을 촉매로 작용시켜

중탄산염 이온의 형성을 늦추고 나트륨 및 유체 수송, 방수 분비를 억제함으로써 안압을 낮추는데 효과를 나타내는 약물이다.¹¹⁾ 기존에 녹내장 치료에 있어 유용하게 사용되고 있으며, 단일요법으로 유효성과 안전성이 많은 연구들에서 보고된 바 있다.⁴³⁻⁴⁵⁾ van der Valk *et al.*⁴⁴⁾의 연구에서는 개방각 녹내장 또는 고안압증 환자를 치료하기 위해 단일 치료법을 채택했으며, brinzolamide 사용에 따른 상대적 안압 감소 효과가 17%에 이르는 것으로 보고한 바 있다.⁴⁴⁾ 그에 반해 기존에 녹내장 치료의 단일요법으로 사용되던 timolol은 방수 형성을 줄여 iris root-ciliary body로 가는 혈류를 감소시키는 효과를 보여준 연구가 있었으며,^{43,45)} 그 외에도 PGA는 CAI의 활동을 향상시킬 수 있으므로 녹내장 또는 고안압증 환자에게 도움이 되는 단일요법으로 생각되어왔다.^{46,47)} 하지만, 최근 안압 감소에 대한 단일요법의 효과를 부정하는 연구 결과들이 제시되고 있으며 또한, 복합제 사용에 대한 효과적인 측면이 메타연구를 포함한 여러 연구에 의해 지지되고 있다.^{22,23)} 예로, Craven *et al.*²²⁾의 연구에서는 brimondine과 timolol의 복합제에 대한 안압 감소 효과가 brimonidine 혹은 timolol 단일요법을 사용한 경우보다 유의하게 큰 것으로 나타나($p < 0.026$) 녹내장에 대한 복합제 사용 효과를 지지한 바 있으며, Mark *et al.*²³⁾의 연구에서도 12개월 추적 기간 동안 기준선 안압으로부터의 평균 감소는 고정 brimonidine-timolol 사용 시 4.4-7.6 mmHg, brimonidine 사용 시 2.7-5.5 mmHg, timolol 사용 시 3.9-6.2 mmHg를 보임으로써 녹내장 치료와 관련한 복합제 사용이 단일요법 사용보다 치료적 유의성을 보임을 확인시켜 주었다.

특히 brinzolamide와 brimonidine 복합제의 경우 FDA에서 2013년 4월 19일 허가를⁴⁸⁾ 받았으며, 우리나라에서도 2015년 6월 10일 허가를⁴⁹⁾ 받아 복합제 사용에 관한 유의한 효과를 입

Fig. 8. Funnel plot of included studies

증상은 바 있다. 특히, 기존에 사용하고 있던 복합제는 β -차단제인 timolol이 포함되어 있는데, 이는 천식, 중증 만성 폐쇄성 폐질환, 발기부전, 우울증, 착란 및 기억 상실과 같은 질환이 있는 환자에게는 금기인 약물이라는 점을 감안할 때,⁵⁰⁾ brinzolamide 복합제에 대한 관심이 증가될 것으로 보이며 본 연구 또한 brinzolamide 병용 사용의 유의성에 대한 과학적 근거를 제시하고 있다고 사료된다.

이와 더불어, 본 연구 결과를 통해 brinzolamide와 병용하는 약물에 따른 안압 감소 경향이 다름을 확인할 수 있었다. 이러한 병용 약물에 따른 효과적 차이는 최근의 메타연구에서도 그 의미를 확인한 바 있다. 최근 Liu *et al.*²⁰⁾의 메타연구에서는 PGA와의 병용투여에 대해서 연구하였으며, 분석 결과 brinzolamide는 PGA 추가 요법으로 세 가지 시점(9 am, 12 am, 4 pm)에서 안압을 낮추고 치료 종료 시 평균 일일 안압을 유지하는 timolol과 유사한 효과를 보였다(9 am: $p=0.07$; 12 am: $p=0.66$; 4 pm: $p=0.66$). 마찬가지로 brinzolamide는 안압을 낮추는데 dorzolamide만큼 효과적이었으며(9 am: $p=0.59$; 12 am: $p=0.94$; 4 pm: $p=0.95$), 치료 기간 종료 시 평균 1일 안압의 경우 위의 비교에서 통계적 차이가 없었다($p>0.05$).²⁰⁾ brimonidine과 비교하여 9 am에 brinzolamide에서 안압이 유의하게 감소했다($p<0.0001$).²⁰⁾ 하지만, Liu *et al.* 연구의²⁰⁾ 경우 PGA 약물을 단독으로 병용함으로써 그 효과를 검증한 반면, 본 연구는 brimonidine, timolol, PGA, brimonidine and PGA 약물의 다양한 복합제와의 비교를 통해서 환자에게 복합하는 병용 약물에 대한 검증이 이루어졌다는 점에서 차별성이 있어 더욱 다양한 약물과의 병용 효과를 지지할 수 있다고 사료된다.

그 외에도, brinzolamide 복합제의 경우 녹내장, 고안압증 또는 개방각 녹내장의 치료에 있어 대조군에 비해 더 빈번한 이상반응을 보이는 것으로 나타났으나 심각한 이상반응 또는 사망은 없었다. 각 이상반응에 대한 사항을 살펴보면 brinzolamide와 brimonidine 복합제의 안전성 프로파일은 알려진 개별 성분의 프로파일과 유사했으며, 일부에서 시야가 흐릿해지고, 미각이상⁵¹⁾이 나타났다. brimonidine에서는 안구충혈이 흔하게 보였지만, 오히려 timolol은 결막충혈의 위험은 낮추고, 약물의 모든 이상반응은 일반적으로 경미했다.⁵²⁾ 이러한 부작용 대비 효과에 대한 측면은 Topouzis *et al.*⁵³⁾의 연구에서도 보여줬다. 가장 빈번한 이상반응은 BBFC+PGA에서의 안구충혈이었지만, BBFC+PGA에서 안압을 유의미하게 감소시켰다. 특히 기존에 알려진 brinzolamide 사용시 주의사항, 즉 brinzolamide 또는 이 약의 구성성분 및 설폰아미드에 과민반응 환자, 중증 신기능 장애환자($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min.}$), 고염소혈증성 산증 환자에게는 투여하지 말 것과, 간장애 환자, 신장애의 위험이 있는 환자(대사성 산증의 잠재적인 위험이 있음)에 대해서는 신중히 투여해야 하는 사항들을 감안할 때^{54,55)} 실제

임상현장에서의 환자 개별적 사용에 대한 주의가 필요할 것으로 보인다.

이 연구에서의 한계는 첫째, 분석한 연구의 논문이 모두 영어와 한국어로 검색되었고, 다른 언어로 작성된 논문들을 포함시키지 못하는 잠재적 위험이 있었다. 둘째, 녹내장과 고안압증을 앓고 있는 사람들은 결국 시야 상실에 이르렀다. 환자의 시야는 질병의 진행을 직접적으로 반영한다. 그러나 현재 정확하고 허용되는 시각적 필드 감지 방법은 없었다. 따라서, 잠재적 편향을 제한하기 위해 치료 기간이 끝날 때 평균 일일 안압뿐만 아니라 기준선으로부터의 안압 변화에 의한 연구 약물의 치료 효과를 평가했다. 셋째, 보조요법으로서 brinzolamide에 대한 비용 효과 연구가 부족했다. 마지막으로, 우리 연구에 포함된 연구들의 경우 개방각 녹내장과 고안압증을 명확하게 구분하여 결과를 제시하지 않아 증상에 따른 구체적인 약효의 구분이 어렵다. 따라서, 추후 증상의 구분에 따른 더욱 많은 연구들의 진행을 기대해 본다.

결 론

본 연구는 개방각 녹내장 혹은 고안압증의 안압 절대값 감소의 경우 brinzolamide의 복합제 사용과 관련이 있는 것으로 나타났다. 특히, 병용 약물의 종류에 따른 안압 감소 경향성이 다르게 나타남이 분석되었다. 그 외에도, 중재법을 사용한 대상자 군에서 이상반응이 더 높게 발생하는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 실제 임상현장에서 환자 특이적으로 brinzolamide에 복합제를 선택하며 그 사용에 따른 이상반응 또한 추적 관찰이 필요시 된다.

감사의 말씀

본 연구의 자료 수집에 도움을 주신 이수현 선생님께 감사드립니다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, *et al.* Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004; 82(11):844-51.
2. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. Acta Ophthalmol 2014;92(5): 421-25.
3. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global

- prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(11):2081-90.
4. Sharif NA. Glaucomatous optic neuropathy treatment options: the promise of novel therapeutics, techniques and tools to help preserve vision. *Neural Regen Res* 2018;13(7):1145-50.
 5. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014;311(18):1901-11.
 6. Terminology and guidelines for glaucoma (4th edition) 2014. European Glaucoma Society Guidelines. Available from http://www.icoph.org/dynamic/attachments/resources/egs_guidelines_4_english.pdf. Accessed August 16, 2021.
 7. Nguyen QH. Combination of brinzolamide and brimonidine for glaucoma and ocular hypertension: critical appraisal and patient focus. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:853-64.
 8. Higginbotham EJ. Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1-9.
 9. Ong SS, Sanka K, Mettu PS, *et al.* Resident compliance with the american academy of ophthalmology preferred practice pattern guidelines for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120(12):2462-9.
 10. Nguyen QH. The role of prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma in the 21st century. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44(2):15-27.
 11. Iester M. Brinzolamide ophthalmic suspension: a review of its pharmacology and use in the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2008;2(3):517-23.
 12. DeSantis L. Preclinical overview of brinzolamide. *Surv Ophthalmol* 2000;44(Suppl 2):S119-29.
 13. Greig SL, Deeks ED. Brinzolamide/brimonidine: a review of its use in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs Aging* 2015;32(3):251-60.
 14. Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, Schouten JS. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. *Drugs Aging* 2008;25(9):729-59.
 15. Cheng JW, Li Y, Wei RL. Systematic review of intraocular pressure-lowering effects of adjunctive medications added to latanoprost. *Ophthalmic Res* 2009;42(2):99-105.
 16. Dzhumataeva ZA. [Prostaglandin analogues in glaucoma treatment]. *Vestn Oftalmol* 2016;132(4):62-7.
 17. Lusthaus JA, Goldberg I. Brimonidine and brinzolamide for treating glaucoma and ocular hypertension; a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(9):1071-8.
 18. Prum BE, Jr., Rosenberg LF, Gedde SJ, *et al.* Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern® Guidelines. *Ophthalmology* 2016;123(1):P41-111.
 19. Glaucoma: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/chapter/Recommendations#treatment>. Accessed August 16, 2021.
 20. Liu Y, Zhao J, Zhong X, Wei Q, Huang Y. Efficacy and safety of brinzolamide as add-on to prostaglandin analogues or β -Blocker for glaucoma and ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:679.
 21. Joshi SR, Akat PB, Ramanand JB, Ramanand SJ, Karande VB, Jain SS. Evaluation of brimonidine-timolol fixed combination in patients of primary open-angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(12):765-7.
 22. Craven ER, Walters TR, Williams R, Chou C, Cheetham JK, Schiffman R. Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(4):337-48.
 23. 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(9):1230-8.
 24. Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39(2):91-2.
 25. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
 26. Aihara M, Adachi M, Matsuo H, Togano T, Fukuchi T, Sasaki N. Additive effects and safety of fixed combination therapy with 1% brinzolamide and 0.5% timolol versus 1% dorzolamide and 0.5% timolol in prostaglandin-treated glaucoma patients. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):e720-6.
 27. Fechtner RD, Myers JS, Hubatsch DA, Budenz DL, DuBiner HB. Ocular hypotensive effect of fixed-combination brinzolamide/brimonidine adjunctive to a prostaglandin analog: a randomized clinical trial. *Eye (Lond)* 2016;30(10):1343-50.
 28. Michaud JE, Friren B. Comparison of topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2% eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132(2):235-43.
 29. Yoshikawa K, Kozaki J, Maeda H. Efficacy and safety of brinzolamide/timolol fixed combination compared with timolol in Japanese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2014;8:389-99.
 30. Aung T, Laganovska G, Hernandez Paredes TJ, Branch JD, Tsohatzoglou A, Goldberg I. Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 2014;121(12):2348-55.
 31. Feldman RM, Tanna AP, Gross RL, *et al.* Comparison of the ocular hypotensive efficacy of adjunctive brimonidine 0.15% or brinzolamide 1% in combination with travoprost 0.004%. *Ophthalmology* 2007;114(7):1248-54.
 32. Feldman RM, Katz G, McMenemy M, Hubatsch DA, Realini T. A randomized trial of fixed-dose combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% as adjunctive therapy to travoprost 0.004. *Am J Ophthalmol* 2016;165:188-97.
 33. Holló G, Chiselita D, Petkova N, *et al.* The efficacy and safety of timolol maleate versus brinzolamide each given twice daily added to travoprost in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(6):816-23.
 34. Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, *et al.* Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. *Ophthalmology* 2008;115(10):1728-34.
 35. Nguyen QH, McMenemy MG, Realini T, Whitson JT, Goode SM. Phase 3 randomized 3-month trial with an ongoing 3-month safety extension of fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2%. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(3):290-7.
 36. Shin D. Adjunctive therapy with brinzolamide 1% ophthalmic

- suspension (Azopt) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension maintained on timolol therapy. *Surv Ophthalmol* 2000;44(Suppl 2):S163-8.
37. Day DG, Hollander DA. Brimonidine purite 0.1% versus brinzolamide 1% as adjunctive therapy to latanoprost in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Curr Med Res Opin* 2008;24(5):1435-42.
38. Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(6):724-30.
39. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med* 2009;360(11):1113-24.
40. 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(6):701-13.
41. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, *et al.* Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109(8):1090-5.
42. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1268-79.
43. Costagliola C, Del Prete A, Verolino M, *et al.* Effect of 0.005% latanoprost once daily on intraocular pressure in glaucomatous patients not adequately controlled by beta-blockers twice daily: a 3-year follow-up. Experience and incidence of side effects in a prospective study on 76 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(5):379-86.
44. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005;112(7):1177-85.
45. Shoji N, Ogata H, Suyama H, *et al.* Intraocular pressure lowering effect of brinzolamide 1.0% as adjunctive therapy to latanoprost 0.005% in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension: an uncontrolled, open-label study. *Curr Med Res Opin* 2005;21(4):503-8.
46. Miura K, Ito K, Okawa C, Sugimoto K, Matsunaga K, Uji Y. Comparison of ocular hypotensive effect and safety of brinzolamide and timolol added to latanoprost. *J Glaucoma* 2008;17(3):233-7.
47. Puscas I, Coltau M. Prostaglandins with vasodilating effects inhibit carbonic anhydrase while vasoconstrictive prostaglandins and leukotriens B4 and C4 increase CA activity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33(3):176-81.
48. U.S Food and Drug Administration. Drug@FDA: FDA-Approved Drugs-SIMBRINZA (NOVARTIS). Available from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204251>. Accessed July 17, 2021.
49. Ministry of Food and Drug Safety. SIMBRINZA ophthalmic suspension (NOVARTIS KOREA Co. Ltd). Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=201503767>. Accessed July 17, 2021.
50. Taniguchi T, Kitazawa Y. The potential systemic effect of topically applied beta-blockers in glaucoma therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8(2):55-8.
51. Whitson JT, Realini T, Nguyen QH, McMenemy MG, Goode SM. Six-month results from a Phase III randomized trial of fixed-combination brinzolamide 1% + brimonidine 0.2% versus brinzolamide or brimonidine monotherapy in glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1053-60.
52. Silver LH. Clinical efficacy and safety of brinzolamide (Azopt), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126(3):400-8.
53. Topouzis F, Goldberg I, Bell K, *et al.* Brinzolamide/brimonidine fixed-dose combination bid as an adjunct to a prostaglandin analog for open-angle glaucoma/ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(1):103-11.
54. Ministry of Food and Drug Safety. AZOPT ophthalmic suspension (brinzolamide) (NOVARTIS KOREA. Co. Ltd.) Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=200109116>. Accessed August 17, 2021.
55. U.S Food and Drug Administration. Drug@FDA: FDA-Approved Drugs-AZOPT. NOVARTIS. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020816s023lbl.pdf. Accessed August 17, 2021.

Author information

Jin A Kim: Graduate student

Heeyoung Lee: Professor