

무보존제 도졸라마이드-티몰롤 복합제제의 미사용 용기 확인을 통한 녹내장 환자의 순응도 평가

Adherence to Preservative-Free Dorzolamide/Timolol Fixed Combination Assessed by Counting the Unused Single-Dose Units

연동윤 · 유정권 · 박지혜 · 한지윤 · 김용연

Dong Yun Yeon, MD, Chungkwon Yoo, MD, PhD, Ji Hye Park, MD, Ji Yun Han, MD, Yong Yeon Kim, MD, PhD

고려대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the actual adherence to treatment with preservative-free dorzolamide-timolol fixed combination (DTFC) eyedrops of primary open-angle glaucoma (POAG) patients by counting the number of unused single-dose units of DTFC.

Methods: This study included 34 POAG patients newly prescribed with preservative-free DTFC eyedrops (formulated in single-dose units). The enrolled patients were asked to bring the unused DTFC units on their next visit after 2 weeks of treatment with DTFC. On their second visit, they were asked to complete a questionnaire regarding the self-reported adherence and the number of unused DTFC single-dose units was counted. The actual adherence (%) was calculated by dividing the expected number of used DTFC units by the actual number of used DTFC units. The correlation between the self-reported adherence and the measured adherence was assessed.

Results: Twenty-nine (93.5%) patients answered they adhered to the medication by more than 90% and 2 (6.5%) answered they instilled the eyedrops at 80-90% of the dosing schedule. However, after counting the unused DTFC single-dose units, 9 (29.0%) patients showed an actual adherence of <90%. Moreover, the actual adherence of 3 (9.7%) patients was <60%. Unexpectedly, 4 (12.9%) patients showed the actual adherence exceeding 100% (196%, 1 patient; 107-132%, 3 patients).

Conclusions: We demonstrated a large difference between the self-reported and the actual adherence to treatment by counting the unused single-dose units of eyedrops. Preservative-free topical anti-glaucoma medications (formulated in single-dose units) provide clinicians an opportunity to assess the actual adherence of glaucoma patients by counting the unused units of eyedrops. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(6):906-910

Key Words: Adherence, Dorzolamide/timolol fixed combination, Glaucoma, Single dose units

■ Received: 2014. 10. 24. ■ Revised: 2014. 12. 10.

■ Accepted: 2015. 4. 20.

■ Address reprint requests to **Chungkwon Yoo, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Korea University Anam
Hospital, #73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea
Tel: 82-2-920-5521, Fax: 82-2-924-6820
E-mail: augen@lycos.co.kr

* This study was presented as a narration at the 110th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

* This study was supported in part by Alumni of Department of ophthalmology, Korea University College of Medicine in 2014.

녹내장은 전 세계적으로 시력장애와 실명의 두 번째로 흔한 원인으로 현재까지는 안압 상승이 녹내장의 발생과 진행에 있어서 가장 중요한 위험인자로 알려져 있다.¹⁻³ 따라서 녹내장의 진행을 막기 위해서 안압을 낮추는 것이 치료의 가장 기본이 된다.⁴

안압을 낮추는 방법으로는 약물치료, 레이저치료, 수술적 치료 등이 있다. 레이저나 수술적 치료의 합병증을 피할 수 있어서 주로 이용되는 안압하강제의 점안은 녹내장 환자에서 일차치료로 시작하는 경우가 많으며, 평생 동안 유지해

야 하는 경우가 대부분이다.^{2,3} 따라서 녹내장 환자의 안약 사용에 대한 순응도는 병의 경과에 영향을 미치는 중요한 요소라 할 수 있다. 이전의 보고들에 따르면 만성적인 질병의 경우 환자들의 치료에 대한 순응도가 낮은 것으로 나타났다.⁵ 병의 진행 경과가 만성적이며, 증상의 발현이 늦게 나타나는 녹내장의 경우에도 많은 수에서 약물치료를 평생 동안 유지해야 하지만 실제 환자들을 대상으로 한 연구들에서는 순응도가 낮은 것으로 보고되었다.⁶⁻⁸ 녹내장 환자에서 약물의 순응도가 제대로 평가되지 않을 경우, 약물의 정확한 효과를 평가하기 어려우며, 이로 인해 불필요한 약물의 추가나 수술적 치료의 시행을 필요로 하게 될 수 있다. 따라서 녹내장 약제의 안압하강 효과를 평가하기 위해서는 정확한 순응도 측정이 선행되어야 하며 이에 본 연구는 이전에 시도되지 않은 날개 포장용기로 구성된 무보존제 도졸라마이드-티몰롤 복합제제(2% Dorzolamide/0.5% Timolol fixed combination, DTFC)를 이용하여 녹내장 환자에서 약물 사용 순응도를 평가하고, 설문지 응답을 통한 순응도 평가 결과와 비교하고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 2013년 7월부터 2014년 2월까지 고려대학교 병원 녹내장 외래를 방문한 사람들 중 원발개방각녹내장을 처음으로 진단 받은 후 무보존제 DTFC (Cosopt-S[®], MSD, Whitehouse Station, NJ, USA)를 처방 받아 점안한 34명의 환자들을 대상으로 하였다.

모든 환자에서 녹내장의 진단 및 분류는 골드만 안압계를 이용한 안압측정, 세극등 현미경검사, 전방각경 검사, 안저검사, 자동시야검사(Humphrey Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) 및 빛간섭단층촬영을 이용한 망막신경섬유층 두께 검사 등의 전반적인 안과 검사를 통해 이루어졌다. 원발개방각녹내장의 진단은 기저 안압이 21 mmHg 이상이고 전방각경 검사 시 전방각이 열려 있는 환자들 중 시신경 유두 입체 사진 결과 녹내장성 변화 또는 빛간섭단층촬영 시 특징적인 시신경 및 시신경섬유층 손상이 보이는 경우를 대상으로 하였으며, 이에 상응하는 녹내장성 시야 결손을 보이는 경우로 정의하였다. 시야검사는 Swedish interactive threshold algorithm (SITA) standard 30-2 방식으로 평가하였으며, 주시 상실률이 20% 미만이고, 위양성률 또는 위음성률이 15% 미만인 경우를 연구에 포함하였다. 녹내장성 시야 결손의 판단은 Anderson's criteria를 만족하는 시야 결손이 연속적인 두 번의 시야 검사에서 나타날 때를 기준으로 하였다.⁹

병력 청취 및 검사 결과상 녹내장 이외에 안과적 검사에

영향을 줄 가능성이 있는 다른 안과 질환이 있거나 약물을 복용하는 경우, 단순 백내장 제거술 및 인공수정체 삽입술을 제외한 안과적 수술력이 존재하는 경우, 구면 대응치 기준 ± 6 디옵터(diopter)를 초과하는 굴절력 이상이 있는 경우, 만 20세 이하인 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

무보존제 DTFC는 1일 2회 점안하도록 설명하였으며, 연구를 시행하기 전 모든 환자들로부터 설문 참여에 대한 동의를 얻은 후 진행하였다.

본 연구에서 사용된 무보존제 DTFC 점안액은 한 세트에 총 60개의 날개 용기로 구성되어 있다. 날개 용기는 1회 점안 때마다 1개를 사용하도록 되어 있어 안약 점안 기간 동안의 예상 잔여 용기의 개수를 구할 수 있다(예: 예상 잔여 용기 개수 = $60 - [2 \times \text{점안일 수}]$). 환자들에게는 안약 점안 2주 후 외래 내원 시 사용하고 남은 날개 용기를 모두 가지고 방문하게끔 설명하였다.

환자들은 점안 시작 2주 후 다시 안과에 내원하였으며 응답 순응도를 조사하기 위해 지면을 통한 설문 조사를 시행하였다. 설문지에는 “당신은 몇 %가량 안압하강제를 사용하였습니까?”라는 질문이 포함되어 있었으며, 안약 점안 시간의 일정성 여부, 내원 시 지참한 잔여 안압하강제의 개수, 점안 시의 불편감 유무 및 불편감의 종류에 대한 답변으로 구성되어 있었다. 측정 순응도는 환자가 가지고 온 잔여 안압하강제의 개수(실제 잔여 용기 개수)와 예상 잔여용기 개수를 이용하여 구하였다(측정 순응도(%) = $\frac{\text{실제 잔여 용기 개수}}{\text{예상 잔여 용기 개수}} \times 100$).

통계학적 분석은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며 응답 순응도와 측정 순응도 간의 상관관계를 알아보기 위해 Spearman correlation 분석을, 안약 점안 시간의 일정성 여부에 따른 측정 순응도 값의 비교는 Mann-Whitney U-test를 이용하였다. 추가적으로 시야 검사 결과의 mean deviation (MD) 값을 기준으로 하여 초기($MD \geq -6$ dB), 중기($-12 \text{ dB} \leq MD < -6 \text{ dB}$), 말기($MD < -12 \text{ dB}$)로 구분 후 각 그룹 간의 측정 순응도 차이를 Analysis of variance (ANOVA) 분석을 통해 알아보았다.¹⁰ 통계적 유의성은 p 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

원발개방각녹내장을 새롭게 진단 받은 환자 총 34명이 본 연구에 참여하였다. 전체 환자들의 평균 연령은 57.71 ± 12.57 세(34-79세)였으며 남자는 16명(47.1%), 여자는 18명(52.9%)이었다. 당뇨와 고혈압으로 진단 받은 경우는 각각 6명, 8명이었다. 치료 전 안압은 17.0 ± 3.0 mmHg였고, visual field index (VFI), MD, pattern standard deviation (PSD)은

Table 1. Patient characteristics

Variables	Data
Age (years, range)	57.71 ± 12.57 (34-79)
Sex (male/female)	16/18
Family history of glaucoma (n, %)	2 (5.9)
Diabetes (n, %)	6 (17.6)
Hypertension (n, %)	8 (23.5)
Spherical equivalent (diopter)	-1.37 ± 2.35
Untreated IOP (mm Hg)	17.0 ± 3.0
VFI (%)	85.2 ± 17.6
MD (dB)	-5.64 ± 5.57
PSD (dB)	6.24 ± 4.90
AL (mm)	24.4 ± 1.5
CCT (μm)	532.4 ± 30.6

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. IOP=intraocular pressure; VFI=visual field index; MD=mean deviation; PSD=pattern standard deviation; AL=axial length; CCT = central corneal thickness.

각각 $85.2 \pm 17.6\%$, -5.64 ± 5.57 dB, 6.24 ± 4.90 dB이었다 (Table 1).

안약 점안 시간의 일정성 여부를 확인하기 위해 시행한 “녹내장 약제를 매일 일정한 시간에 점안하십니까?”라는 질문에 23명(67.6%)의 환자들이 ‘그렇다’고 대답하였으며 나머지 11명(32.4%)의 환자들은 ‘그렇지 않다’고 답하였다. 안약 점안을 일정한 시간에 한다고 답한 사람들의 측정 순응도는 $95.4 \pm 6.7\%$ 로, 점안 시간이 불규칙하다고 답한 사람들의 측정 순응도 $74.4 \pm 17.4\%$ 에 비해 높았다($p < 0.001$).

“안압하강제 점안 후에 불편감이 발생하였습니까?(복수 응답 가능)”라는 질문에는 ‘그렇다’는 대답이 19명(55.9%)이었으며, ‘그렇지 않다’고 답한 사람들은 15명(44.1%)으로 나타났다. 무보존제 DTFC 점안 후 발생한 불편감으로는 안구의 따가운 느낌이 가장 많았다(7명). 그 다음으로는 안구 통증(5명), 이물감(3명), 건조감(2명), 충혈(2명), 쓴맛(1명)순으로 불편감을 호소하였다(Fig. 1).

응답 순응도와 측정 순응도의 평균은 각각 $97.2 \pm 4.5\%$, $93.1 \pm 25.0\%$ 로 나타났다. 응답 순응도의 경우 94.1%에 해당하는 환자들이 처방 받은 안압하강제를 90% 이상 점안하였다고 답하였다. 그러나 측정 순응도의 경우 약 25%에 해당하는 환자에서 80% 이하의 점안율을 보였다. 또한 응답 순응도의 경우 참여한 모든 환자에서 85-100%에 해당하는 것으로 나타났으나, 측정 순응도는 이러한 범주에 속하는 경우가 61.8%에 불과하였다. 응답 순응도와 측정 순응도 간의 불일치는 안압하강제 점안을 한 차례도 빠지지 않고 시행하였다고 답한 사람들에서 가장 많이 보이는 것을 알 수 있었다. 흥미롭게도 4명의 환자에서 측정 순응도가 100%를 초과하였으며, 이 중 가장 높은 값을 보이는 경우는 196%로 예상되는 사용량보다 약 2배 가량의 안약을 사용한

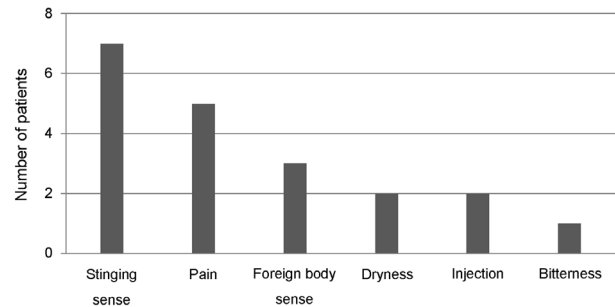


Figure 1. Number of patients complaining of uncomfortable side effects of preservative-free dorzolamide-timolol fixed combination.

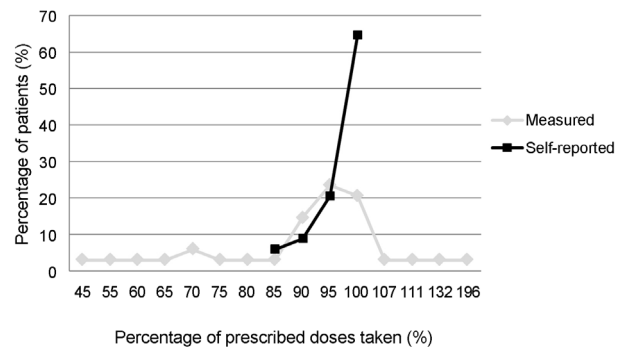


Figure 2. Graph showing the percentage of prescribed doses taken by patients (x-axis) and the percentage of patients (y-axis).

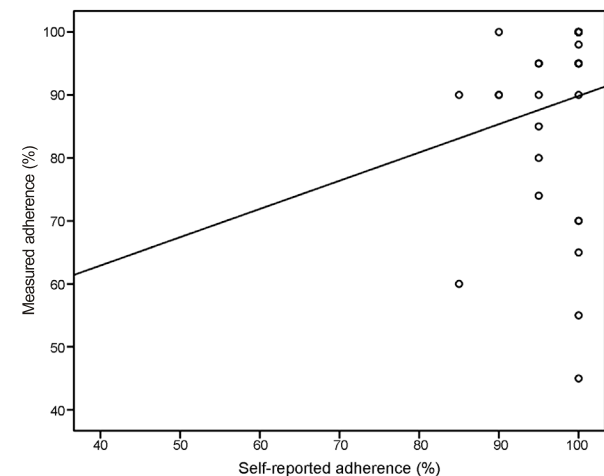


Figure 3. Scatterplot showing the Spearman's correlation between the self-reported adherence (x-axis) and the measured adherence (y-axis) ($p = 0.064$).

것으로 나타났(Fig. 2).

응답 순응도와 측정 순응도 간의 연관성을 알아보기 위해 시행한 상관분석 결과 두 군 간의 상관관계는 유의하지 않았다(Fig. 3).

MD 값을 기준으로 녹내장의 진행 정도를 분류 시, 녹내장 초기, 중기, 말기는 각각 23명(67.6%), 9명(26.5%), 2명

(5.9%)이었다. 세 군 간 측정 순응도의 평균 비교 결과 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.671$).

고 찰

녹내장 약제를 이용한 약물 치료는 녹내장 치료에 있어서 가장 많이 이용되는 치료 방법이다. 따라서 녹내장 환자에서 약물의 순응도는 약물의 안압하강 효과 및 추후 약제의 유지 또는 변경을 결정하는 데 중요한 요소로 작용하며, 낮은 약물 순응도는 결국 녹내장 환자에서 안압 조절의 실패와 심할 경우 실명으로까지 이어질 수 있다.¹¹

지금까지 녹내장 환자들의 안약 점안 순응도를 알아보기 위한 여러 방법들이 시도되었다. 그 중 환자들로부터의 자가 응답이나 처방기록 조회 등은 실제 약물 사용 정도를 객관적으로 나타내기에는 어려움이 있으며, 기계적 장치를 통한 순응도 측정 방법은 보다 객관적인 순응도를 얻을 수 있으나, 이를 측정하기 위해 필요한 설비 및 고비용이 요구되어 많은 사람들을 대상으로 적용하기에는 어려움이 있는 것이 사실이다. 보존제로 인한 각결막 상피 독성을 피하기 위해 개발되어 2005년부터 판매되기 시작한 무보존제 DTFC는 1회 점안 시 1개의 날개 용기를 사용하게끔 제조되어 잔여 약물 개수 확인을 통한 순응도 측정이 가능하다. 이러한 방법은 녹내장 환자들에서 약물의 순응도를 평가하기 위한 추가적인 기구나 장비가 없어도 간단한 방법으로 환자가 실제 점안한 횟수를 알 수 있기 때문에 실제 임상에서의 적용이 편리하며 의무기록이나 환자의 응답에 근거한 순응도 평가에 비해 객관적인 결과를 기대할 수 있다. 과거 위와 같은 방법을 통해 녹내장 환자에서 안압하강제의 순응도를 평가한 연구는 없었으며, 이에 본 연구는 무보존제 DTFC 날개 용기를 이용하여 녹내장 환자들에서의 순응도를 평가한 첫 연구라는 것에 의미를 가질 수 있다.

본 연구 결과 환자들의 응답 순응도는 85-100% 사이였으나, 측정 순응도는 45-196%의 분포를 나타내었으며, 두 순응도 간의 차이는 응답 순응도를 100%라 답한 사람들에서 가장 많이 보였다. 이와 더불어 응답 순응도와 측정 순응도 사이에 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않은 것을 바탕으로 할 때 실제 진료 시 환자의 응답 순응도를 그대로 받아들이기에는 어려움이 있을 것으로 생각되며, 이보다 좀 더 객관적인 방법을 이용해 약물 순응도를 평가하는 것이 녹내장의 진행을 늦추는 데 도움될 것이다.

본 연구에서는 측정 순응도가 100%를 초과하는 사람들이 4명으로 나타났는데, 그 중 1명은 안약의 양안 점안 시 각각의 단안에 날개 용기 1개씩을 사용하였으며, 다른 1명은 안약 점안이 처음이어서 안약 점안을 제대로 하지 못해

추가로 사용을 하였다고 응답하였다. 나머지 2명의 경우 날개 용기 1개로는 약물의 효과가 부족할 것으로 생각하여 때때로 안약 점안 시 날개 용기 2개를 사용하였다고 답하였다. 이러한 사항을 고려할 때 날개 용기를 이용한 순응도 평가는 객관적인 순응도 평가 이외에도 녹내장 환자들에게 요구되는 올바른 안약 점안 방법에 대해 평가할 수 있는 기회를 제공하며, 더 나아가 안약 점안에 대한 올바른 교육의 가이드를 제시하는 역할도 가능할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 적은 수의 환자를 대상으로 하였고 대상 환자 중 다수가 초기의 녹내장성 시야 결손을 갖고 있어 본 연구에서 나타난 결과가 전체 녹내장 환자의 성향을 대표한다고 보기 어렵다. 둘째, 약물 순응도를 평가하는 기간이 2주로 짧았기 때문에 장기적인 측면에서의 약물 순응도와는 차이가 있을 수 있다. 셋째, 약을 처방 받은 환자들에게 다음 외래에 사용 후 남은 약을 가지고 오게끔 하는 것은 환자들로 하여금 약물 사용 여부를 판단할 것이라는 사실을 예측하게 할 수 있고, 이는 약물 사용에 영향을 주는 또 다른 요인으로 작용할 수 있다.

대부분의 환자들은 의사가 자신을 순응도가 높은 환자로 생각하기를 바라며, 약물 순응도가 낮을 시에는 이를 숨기고 싶어하는 경향을 보인다.¹² 본 연구에서도 역시 이러한 경향을 확인할 수 있었다. 더 나아가 실제 녹내장 환자들에서 안압하강제 효과를 평가할 때 응답 순응도와 측정 순응도의 차이가 나는 것을 염두에 두고 녹내장 치료 계획을 세워 불필요한 약물의 추가 및 수술의 시행을 줄이는 것이 필요하다. 과거 한국인 녹내장 환자들을 대상으로 안약 사용의 순응도에 미치는 요소에 대하여 보고한 연구들이 있었다.^{13,14} 이들 연구에서는 순응도 평가를 환자 응답에 의존하여 평가하였는데 앞으로는 날개 용기로 시판되는 안압하강제들을 이용하여 안약 점안 순응도를 객관적으로 평가하는 추가적인 연구도 가능할 것이다.

결론적으로 날개 용기로 포장된 무보존제 DTFC 점안액은 녹내장 환자의 약물 순응도 측정 및 순응도 개선에 유용하다.

REFERENCES

- 1) Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. Bull World Health Organ 2004;82:887-8.
- 2) 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.
- 3) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of nor-

- mal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998;126:498-505.
- 4) Friedman DS, Wilson MR, Liebmann JM, et al. An evidence-based assessment of risk factors for the progression of ocular hypertension and glaucoma. Am J Ophthalmol 2004;138(3 Suppl):S19-31.
 - 5) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353:487-97.
 - 6) Ashburn FS Jr, Goldberg I, Kass MA. Compliance with ocular therapy. Surv Ophthalmol 1980;24:237-48.
 - 7) DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. Med Care 2004;42:200-9.
 - 8) Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. Surv Ophthalmol 2008;53 Suppl1:S57-68.
 - 9) Kist K. Basis of quantitative perimetry. In: Anderson DR, Patella VM, eds. Automated static perimetry, 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1998; chap. 2.
 - 10) Feuer WJ. Glaucomatous visual field loss. In: Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR, eds. Clinical decisions in glaucoma, 1st ed. St. Louis: Mosby, 1993; chap. 2.
 - 11) Beckers HJ, Schouten JS, Webers CA, et al. Side effects of commonly used glaucoma medications: comparison of tolerability, chance of discontinuation, and patient satisfaction. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:1485-90.
 - 12) Hahn SR. Patient-centered communication to assess and enhance patient adherence to glaucoma medication. Ophthalmology 2009;116(11 Suppl):S37-42.
 - 13) Ahn DH, Lee YG, Hong YJ. Factors affecting compliance with prescribed eyedrops for glaucoma. J Korean Ophthalmol Soc 1998;39:2145-51.
 - 14) Park MH, Kang KD, Moon J; Korean Glaucoma Compliance Study Group. Noncompliance with glaucoma medication in Korean patients: a multicenter qualitative study. Jpn J Ophthalmol 2013;57:47-56.

= 국문초록 =

무보존제 도졸라마이드-티몰롤 복합제제의 미사용 용기 확인을 통한 녹내장 환자의 순응도 평가

목적: 무보존제 도졸라마이드-티몰롤 복합제제를 처방 받은 원발개방각녹내장 환자들에서 사용하고 남은 날개 포장용기 개수를 이용하여 순응도를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 처음 원발개방각녹내장을 진단 받은 환자 34명을 대상으로 무보존제 도졸라마이드-티몰롤 복합제제(날개 포장용기)를 처방하여 2주 후 외래 내원 시 잔여 용기를 가지고 오게 하였다. 2차 방문 시 환자에게 점안 시작 후 본인의 안약 사용률이 어느 정도인지에 대한 설문 조사를 먼저 실시하고, 환자가 지참하고 온 남은 안약의 개수를 확인하였다. 안압하강제를 처음으로 사용한 후 다음 외래 내원 시까지의 예상되는 안약 사용 개수와 실제 남은 안약의 개수를 확인하여 측정 순응도(%)를 조사하였고, 이를 통해 응답 순응도와와의 관계를 알아보았다.

결과: 설문 조사를 통한 환자들의 자가 응답 순응도 결과 93.5% (29명/31명)의 환자들이 90% 이상 안압하강제를 사용하였다고 응답했으며, 나머지 2명도 80-90%의 순응도를 보였다. 그러나 측정 순응도는 9명(29.0%)의 환자들에서 90% 미만으로, 설문지에 의한 응답 순응도와 차이를 보였으며 이 중 3명(9.7%)은 측정 순응도가 60% 이하로 나타났다. 4명(12.9%)의 환자들의 측정 순응도는 100%를 초과하였다(1명, 196%; 3명, 107-132%).

결론: 사용하지 않은 날개 포장용기 개수 확인을 통해 환자의 진술에 근거한 순응도 평가는 실제 순응도와 차이가 있음을 알 수 있었다. 보존제가 없어 날개로 포장되는 녹내장 점안액은 잔여 개수 확인을 통하여 실제 순응도를 확인하는 데 유용하다.

〈대한안과학회지 2015;56(6):906-910〉