

지속성 무스카린 대항제(LAMA)의 안전성

을지대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²을지의생명과학연구소

이양덕^{1,2}, 조용선¹, 한민수¹

Issues on Safety of Long-Acting Muscarinic Antagonist

Yang Deok Lee, M.D., Ph.D.^{1,2}, Yongseon Cho, M.D., Ph.D.¹, Min Soo Han, M.D., Ph.D.¹

¹Department of Internal Medicine, and ²Eulji Medi-Bio Research Institute, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

The prevention of and the controlling of symptoms, reductions in the frequency of exacerbations, and disease severity are central to the pharmacologic therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). COPD patients are inclined to be older, have more comorbidities, and use polypharmacy as a result. Long-acting inhaled muscarinic antagonists (LAMAs) is a preferred treatment modality. However, the cardiovascular (CV) safety of anti-cholinergics, including LAMA, has been an issue. In contrast, the results of the UPLIFT trial and a pooled analysis of data from 30 trials of tiotropium illustrates the association of tiotropium with reductions in the risk of all cause mortality, CV mortality and CV events. And, the UPLIFT trial provides clues regarding the additive advantages of tiotropium in COPD patients who already are using long-acting inhaled β_2 agonists and inhaled corticosteroids. Following the contribution of tiotropium as a first LAMA, new LAMAs such as aclidinium and glycopyrrolate (NVA-237) seem to be emerging.

Key Words: Pulmonary disease, Chronic Obstructive; Cholinergic Antagonists; tiotropium; Muscarinic Antagonists

서 론

규칙적인 사용을 통한 증상의 조절과 예방 및 악화의 빈도와 중증도 감소는 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 약물학적 치료의 주된 목표이다¹. COPD 환자에서 사용하는 기관지 확장제로는 베타2 항진제, 항콜린제, 테오필린 등이 있다. 2010년에 개정된 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)에서도 지속성 기관지 확장제 사용을 강조하고 있다¹. COPD 환자는 천식환자에 비해 나이가 많아 동반질환이 증가하는 경향을 띠며 다중 약물요법(polypharmacy)의 위험성이 높게 되며 이로 인해 약물 상호작용에 의한 부작용은 증가되고 약물순응도가 저하될

수 있다¹. 이런 점을 고려할 때, 지속성 흡입치료제가 효과적이고 편리할 수 있다.

지속성 베타2 항진제(long-acting β_2 agonist, LABA)로 현재 임상에서 사용할 수 있는 약제로는 salmeterol, formoterol, arformoterol 등이 있으며 기관지 확장효과는 12시간 이상 지속된다. 하루에 한 번 사용할 수 있는 초지속성 베타2 항진제가 임상시험 중에 있으며 대표적인 약제로는 carmoterol, indacaterol 등이 있다^{2,3}.

항콜린성 기관지 확장제는 1980년대에 ipratropium이 임상에서 쓸 수 있게 된 때부터 COPD 치료에 주요한 치료약물이 되었다. 하지만, 작용시간이 4~6시간 정도밖에 되지 않아 적어도 6시간마다 투여해야 하는 단점이 있었다. 지속성 항콜린제인 tiotropium은 무스카린 수용체(muscarinic receptor) 중 M_3 수용체에 35시간 동안이나 반응하여 24시간 이상 지속되는 효과를 나타낸다. Tiotropium은 지속성 무스카린 대항제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)로 2002년부터 국내를 비롯한 여러 나라에서 임상시험이 시작됐으며 2004년 1월에는 미국에서 승인을 받아 임상진료에 사용되었다⁴. 새로운

Address for correspondence: Yang Deok Lee, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Eulji University Hospital,
1306, Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea
Phone: 82-42-611-3154, Fax: 82-42-259-1111
E-mail: lydmd@hanmail.net

Received: Mar. 8, 2011

Accepted: Apr. 10, 2011

LAMA인 acclidinium과 glycopyrrolate가 임상시험 중이지만 현재까지도 환자진료에서 사용할 수 있는 LAMA는 tiotropium이 유일하다. LABA가 천식환자에서 사망률, 천식 발작 등에서 안전성에 문제가 제기되었던⁵ 것처럼 LAMA에서도 최근까지 안전성에 논란이 있어 왔다. 2008년 9월에 Lee 등⁶은 ipratropium을 사용한 COPD 환자를 대상으로 시행한 사례대조군 연구에서 흡입성 항콜린제의 사용이 모든 원인에 의한 사망률 및 심혈관 질환에 의한 사망의 증가와 연관성이 있을 가능성을 제시했다. Ipratropium과 같은 계열인 tiotropium의 지속적 투여에 대한 안전성 논란이 시작되었다.

Tiotropium의 안전성에 직접적인 논란을 일으킨 연구는 Singh 등⁷이 tiotropium을 포함한 흡입성 항콜린제의 사용이 COPD 환자에서 심혈관계 질환에 의한 사망, 심근 경색, 뇌졸중의 증가와 연관이 있음을 메타분석을 통해 2008년 9월에 JAMA에 발표하였다. 그러나 4년간의 전향적 연구인 UPLIFT study⁸가 2008년 10월 NEJM에 발표되었고 2010년 1월 Celli 등⁹이 tiotropium이 모든 원인에 의한 사망률, 심혈관계 사망률을 감소시킨다는 연구를 30개 임상연구 자료를 분석해 Chest에 발표하였다. 2010년 9월에 Food and Drug Administration (FDA)의 결론이 NEJM에 발표되었다¹⁰.

저자들은 최근 논란이 되었던 COPD 환자에서 지속성 흡입 기관지 확장제인 LAMA의 안전성에 대해 다루고자 한다.

흡입성 항콜린제의 작용기전과 약리학

콜린성 신경은 기도 수축 작용에 작용함으로써 기도 직경의 조절에 중요한 역할을 하는데 신경전달 물질인 아세틸콜린은 무스카린 수용체에 작용한다. 무스카린 수용체는 평활근, 점막하샘, 기도 상피세포에 존재하며 세 종류의 수용체가 있다. M₁ 수용체는 신경절 콜린성 신경전달을 향진시키고 M₂ 수용체는 음성되먹임으로 신경절 이후 콜린성 신경에서 아세틸콜린 분비를 억제한다. M₃ 수용체는 기도 평활근과 점막하샘에 있으며 기도 평활근 수축과 점액분비를 매개한다. 임상에서 사용할 수 있는 항콜린제인 ipratropium, oxitropium, tiotropium은 M₃ 수용체뿐만 아니라 M₁과 M₂ 수용체에도 비슷한 친화력을 가진다¹¹. 하지만, M₂ 수용체보다 M₃ 수용체에서 더 천천히 분리되기 때문에 M₃ 수용체의 작용에 의해 기관지 수축의 정도를 감소시킬 수 있다. 특히, tiotropium은 ipratropium보

다 M₃ 수용체에서 더 천천히 분리되기 때문에 지속적으로 24시간 정도의 기관지 확장 효과를 나타낼 수 있어 6시간 정도의 기관지 확장 효과를 유지하는 ipratropium에 비해 하루에 한번 사용할 수 있는 편리함이 있다.

Tiotropium과 ipratropium은 양전하를 띠는 N원소를 갖고 있기 때문에 지질 용해도가 낮다. 따라서, 기관지나 위장관의 지질막을 통한 흡수가 느리기 때문에 생체이용률이 낮고 이로 인해 전신적인 부작용을 줄일 수 있다는 것이 장점이 된다. Tiotropium의 경우 흡입 시 19.5%, 구강 복용 시 2~3%의 생체이용률을 보인다¹².

정맥 내 투여를 하여도 그 중 74%가 소변으로 배설되고 25%가 시토크롬 P-450 시스템에 의해 대사된다. 따라서 흡입했을 경우에는 흡입량의 19.5%가 전신적으로 흡수되고 이 중 74%가 소변으로 배설되기 때문에 흡입용량의 14%가 소변으로 배설되고 장으로 들어온 것은 변으로 배설된다.

Tiotropium은 소변으로 능동분비(active secretion)가 되기 때문에 크레아티닌 청소율보다 tiotropium의 신장 청소율이 높아 흡입한지 2~3주에 축적없이 항상상태에 도달한다¹³. 가장 흔한 부작용은 구강건조인데 ipratropium보다 두 배정도 빈도가 높지만, 증상이 심하지 않아 구강건조 때문에 약을 중단하는 경우는 1% 미만이었다¹⁴. 치사용량에 대한 동물실험에서는 쥐에서 사람에게 사용하는 양의 십이만배의 용량을 흡입했을 때도 사망은 발생하지 않았다¹⁵.

흡입성 항콜린제의 위험성에 대한 논란

1. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease⁶

1999년부터 2003년까지 새로 COPD로 진단된 코호트를 대상으로 2004년까지 추적조사한 사례대조군 연구이다. Ipratropium과 흡입 스테로이드제(inhaled corticosteroid, ICS), LABA, 테오필린 등의 사망 6개월 전에 사용했던 호흡기 치료약물을 조사하였다. 모든 원인에 의한 사망률에서 ICS는 0.80, ipratropium은 1.11, LABA는 0.91의 교정된 교차비(adjusted odds ratio, OR)를 보였다. 또한 ipratropium은 심혈관계 사망률의 증가를 보였지만 ICS는 감소를 보였다(OR, 1.34 vs. 0.80). 테오필린은 호흡기계 원인에 의한 사망률 증가를 보였다(OR, 1.71). 65세 이상의 노인에서 소집단화 분석(subgroup analysis)을

했을 때도 같은 양상을 보였으며 약물의 사용량에 따른 상위 1/4과 나머지를 각각 분석했을 때도 고용량을 사용한 군에서 약물과 사망률 증감은 더욱 뚜렷한 상관관계를 보였다. 속효성 베타2 항진제의 영향을 받지 않는 ipratropium의 효과를 보았을 때도 동일한 경향을 보였으며 심부전 환자의 불균형을 조절한 코호트에서도 같은 결과를 보였다. 이로써 ipratropium과 같은 계열인 tiotropium에 대한 안전성에 문제가 제기되었다. 하지만, 이 연구의 약점은 정확한 결론을 내릴 수 없는 관찰연구이고 흡연상태나 폐기능에 대한 자료가 없으며 연관성은 있지만 인과관계를 밝히기에는 어려운 점이 있었다.

2. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta analysis⁷

12개의 tiotropium, 5개의 ipratropium의 COPD 임상연구를 포함한 흡입성 항콜린제의 안전성에 대한 메타분석으로 2009년에 자료를 교정했지만 결론에는 큰 차이가 없었고 모든 원인에 의한 사망률의 위험비(risk ratio, RR)에 대한 p값이 0.06에서 0.05로 교정되었다. 흡입성 항콜린제 사용군에서 심혈관계 사망률(RR, 1.92), 심근경색(RR, 1.52)이 유의하게 증가되었고 뇌졸중(RR, 1.46)에서는 유의한 차이가 없었다. 하지만, 5개의 tiotropium과 1개의 ipratropium 임상연구가 포함된 6개월 이상의 임상연구만을 가지고 분석했을 때는 여섯 개의 연구에서 흡입성 항콜린제가 심혈관계 사망률(RR, 2.9), 심근경색(RR, 1.8), 뇌졸중(RR, 1.73)에서 유의한 증가를 보였다.

Singh 등⁷의 연구에는 몇 가지의 문제점이 있는데 메타분석으로 환자의 증증도나 자료보다는 요약정리를 이용한 분석이었으며, 위약군이나 대조군에서 조기 중단율이 높았고 따라서 tiotropium군이 상대적으로 약물노출이 많아졌으며 추적기간이 길어짐에 따라 사망률을 포함한 여러 부작용도 많이 보고될 수 있는 가능성이 있다. 메타분석에 사용된 tiotropium 임상연구 중 어느 것도 연구계획서의 계획된 종료시점(protocol defined treatment period)까지 환자의 사망을 추적 관찰하지 않았다. 메타분석의 과정에서도 검색된 103개의 논문 중 17개만 최종적으로 선택하여 분석했는데, 그 방법은 제1저자와 제2저자가 독립적으로 각각 선택하고 일치하지 않을 때는 제3저자의 판단에 의해 결정을 했다. 이 연구는 메타분석의 단점인 agenda-driven bias가 있을 수 있다.

LAMA의 사망률, 심혈관계 위험의 감소를 보고한 연구들

1. A 4 Year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease⁸

4년 동안 진행된 UPLIFT study에서는 5,993명을 대상으로 하였고 2,987명이 tiotropium을 흡입하였다. 치료기간에는 ipratropium을 제외한 모든 호흡기 약제를 허용한 임상연구로 4년의 치료기간 후에도 30일 동안을 더 추적 관찰하였다.

Tiotropium을 사용한 환자에서 대조군에 비해 사망률이 13% 감소하였는데, 각각의 요인에 대한 RR를 구했을 때 Singh 등⁷의 연구와 아주 다른 결과를 보였다. Tiotropium을 사용한 환자에서 심혈관계 사망률(RR, 0.73), 심근경색(RR, 0.84), 심부전(RR, 0.59)을 보였다. 분석기간에 따라 사망률을 보았을 때 30일 추적관찰 기간을 포함했을 때는 유의한 감소가 없었지만, 치료기간만을 분석했을 때는 tiotropium군에서 유의하게 사망률이 감소되었다(RR, 0.87, $p < 0.05$).

하지만, UPLIFT study에서도 몇 가지 문제점이 제기되었다.

첫째, 연구기간 중 새로 시작하거나 중단한 ICS나 LABA에 대한 정보가 없고 따라서 tiotropium의 효과가 같이 사용한 다른 약의 효과 때문일 가능성을 배제할 수 없었다¹⁵.

둘째, COPD의 악화, 입원을 줄이고 삶의 질을 증가시키는 호흡재활에 대해서는 잘 조사되지 않았다¹⁶.

셋째, 처음에 44%의 환자가 항콜린제를 사용했는데 이것을 중단하게 한 것이 결과에 영향을 줄 수도 있다¹⁷. 이에 대해서는 연구 이전에 항콜린제를 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 소집단화 분석을 했는데 두 군 모두에서 tiotropium군이 대조군보다 효과적이었다.

넷째, 논문에서는 속효성 항콜린제를 사용하지 않도록 했다고 하지만, 실제 연구계획서에는 급성 악화에서 항콜린제의 사용을 허용하였다. 결과적으로 UPLIFT는 속효성 항콜린제의 병용이 허용된 임상연구이다¹⁸.

다섯째, tiotropium군에서 폐암으로 인한 사망률이 높았지만 이에 대해서 논문에서는 자세히 언급되지 않았다¹⁸. 하지만, 관찰기간에 대해 조정한 발생률에서는 유의한 차이는 있지 않은 것으로 밝혀졌다.

2. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease¹⁹

같이 사용한 약물조합에 따라 tiotropium의 안전성을 분석한 COPD 환자 코호트연구이다. 두 개의 코호트를 분석하였는데 tiotropium을 처방받은 코호트와 tiotropium이 시판되기 전의 코호트를 이용하였다. ICS와 LABA를 사용한 약물조합(ICS+LABA)을 기준으로 하여 사망률, 악화, 입원에 대한 위험비(hazard ratio, HR)를 분석하였다. Tiotropium이 시판되기 전의 코호트에서는 ICS+LABA에 비해 ICS+LABA+테오필린을 같이 사용한 약물조합이 사망률(HR, 0.86), 악화(HR, 0.58), 입원(HR, 0.44)에서 좋은 효과를 보였지만, ICS+ipratropium, ipratropium+LABA, ICS+LABA+ipratropium, ICS+LABA+ipratropium+테오필린의 약물조합에서는 사망률, 악화, 입원에 대한 위험비를 모두 증가시켰다. Tiotropium을 처방받은 코호트에서는 ICS+LABA에 비해 ICS+LABA+tiotropium의 조합이 사망률(HR, 0.60), 악화(HR, 0.84), 입원(HR, 0.78)에서 좋은 효과를 보였지만 ICS+LABA를 제외한 다른 약제들과의 조합(tiotropium+다른 한 개의 약제, tiotropium+다른 두 개의 약제, tiotropium+다른 세 개의 약제, tiotropium+다른 네 개의 약제)들은 사망률, 악화, 입원의 위험비를 증가시키는 경향을 보였다.

ICS+LABA+tiotropium+ipratropium의 조합도 사망률(HR, 1.36), 악화(HR, 1.03), 입원(HR, 1.15)의 위험비를 증가시켰다. 이 연구로 UPLIFT에서 제기된 tiotropium의 효과가 같이 사용한 다른 약의 효과 때문이라는 의문에 해답을 제시했다고 볼 수 있다.

3. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD⁹

UPLIFT를 포함한 30개의 임상연구 자료를 분석했는데 tiotropium을 사용한 군에서 대조군에 비해 모든 원인에 의한 사망률, 심혈관계 사망률, 심혈관계 부작용이 감소되었음을 보고하였다. 이 연구에서는 흡입기구가 Handihaler 뿐만 아니라 Respimat을 사용한 연구도 포함되었다. 가장 짧은 기간의 연구는 20일, 적은 수의 연구는 81명이었고 가장 큰 임상연구는 4년 동안 5,992명을 한 UPLIFT였다. 전체 자료에서 UPLIFT가 사망, 순환기계 원인에 의한 사망의 수에서 차지하는 비율이 80%를 넘어 전체적인 결론에 UPLIFT의 결과가 큰 역할을 했다고 볼 수 있다.

부작용을 중증도에 따라 부작용, 심각한 부작용, 사망에 이르게 한 부작용 등 세 가지로 분류하였다. 세 중증도 모두에서 tiotropium이 11%, 6%, 12%의 위험률 감소를 보였다.

4. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions¹⁰

FDA에서 tiotropium의 안전성에 대한 결론은 안전성에 논란을 일으켰던 Singh 등⁷의 메타분석이 여러 방법론적인 한계가 있는데 비해 UPLIFT는 4년간의 대규모 전향연구라는 장점이 있음을 비교하였고 이를 근거로 현재까지의 연구로는 tiotropium을 Handihaler로 사용했을 때 뇌졸중, 심장병, 사망률의 위험성을 증가시킨다고 볼 수는 없다고 하였다. 단, 새로운 흡입기구인 respimat을 이용한 tiotropium의 사용에 대해서는 결론을 내리지 않았다. 그 이유는 흡입제 사용에서는 흡입기구가 중요한 요소인데, Handihaler와 Respimat을 이용한 tiotropium의 사용이 폐 침착율과 다른 요인들을 만들어내고 이로 인해 발생하는 위험도도 같지 않을 것이라는 주장이다.

Respimat을 이용한 Tiotropium 흡입치료

최근에 tiotropium은 건조분말 형태가 아닌 방수가 가능한 에어로졸 형태로 Respimat이라는 흡입기구를 이용해 사용되기 시작했다.

Respimat의 장점은 Handihaler처럼 사용할 때마다 하나씩 새로운 캡슐을 넣는 방법이 아닌 여러 번의 용량이 에어로졸 형태로 들어있다는 것이다. 또한 이전의 pressurized metered dose inhaler처럼 추진체가 필요 없이 작은 흡입 분무입자를 느린 속도에서 만들 수 있고 결과적으로 약물의 구강 내 침착율을 줄이고 폐흡착율을 높일 수 있는 장점이 있다²⁰.

Handihaler (tiotropium 18 μ g)보다 적은 용량으로 동일한 효과와 비슷한 약물동력학을 보이는 Respimat (tiotropium 5 μ g)의 안전성에 대해서는 좀 더 많은 임상연구가 필요하리라 생각된다²¹.

새로운 LAMA

새로운 LAMA는 aclidinium, LAS-35201, GSK-656398, GSK-233705, glycopyrrolate, ORM3 등이 있으며 이 중 aclidinium과 glycopyrrolate는 임상연구가 가장 많이 진행된 약제이다. 전 임상 단계에서 새로운 LAMA는 M₃ 수

Table 1. Comparison of tiotropium with new LAMAs

	Tiotropium	Acclidinium	Glycopyrrolate
Inhaler device	Single dose DPI	Multi dose DPI	Single dose DPI
Advantage in safety	Low systemic absorption	Rapid hydrolytic inactivation after absorption in plasma	Low systemic absorption
Usual dose	18 μ g	200 μ g, 400 μ g	0.5 mg, 1 mg, 2 mg
$t_{1/2}$ for hM ₃	27 hr	10.7 hr	6.1 hr
Protect to Ach*	35%	21%	0%
Company (Nation)	Boehringer Ingelheim (Germany)	Almirall Prodesfarma (Spain)	Norvatis (Switz)

*Bronchoprotection against acetylcholine in the vivo setting 24 hours after administration when applied at equieffective doses. LAMA: long acting muscarinic antagonist; DPI: dry powder inhaler; $t_{1/2}$ for hM₃: dissociation half-lives for LAMA from hM₃ receptor.

용체에 높은 친화력을 보이지만 분리되는 시간에서는 tiotropium, aclidinium, glycopyrrolate 순으로 길었다(Table 1). 아세틸콜린에 의해 유발된 기관지 수축에 있어서도 기관지 보호 작용은 투여 24시간 후 tiotropium이 35%, aclidinium이 21%, glycopyrrolate은 0%로 tiotropium의 효과가 가장 좋았다²². 하지만, glycopyrrolate는 천식환자에서 30시간까지 기관지 확장 작용과 메타콜린 유발 기관지 수축에 대해 방어작용이 있는 것으로 알려졌다²³.

결 론

LAMA인 tiotropium이 개발되면서부터 COPD에서 항콜린제의 중요성이 강조되어 왔다. Tiotropium이 강력한 기관지 확장제 작용이 있음은 밝혀졌지만, 그 외의 항염증성 기전과 기도개형에서의 역할에 대해서는 아직 논란이 많다. 실험실적인 연구는 항염증성 기전과 기도개형에서 역할을 보여주는 연구들이 있지만²⁴, 실제 환자를 대상으로 한 연구에서는 아직 효과적인 결과가 없다. 새로운 LAMA가 계속적으로 개발되고 있으며 여러 기관지 확장제의 혼합요법도 연구되어지고 있다. 현재 유일하게 사용할 수 있는 LAMA인 tiotropium은 Handihaler를 통해 이용할 때 안전한 치료제로 생각되며 Respimat을 이용한 tiotropium의 흡입은 여러 가지 이론적인 장점이 있지만 안전성에 대해서는 좀 더 많은 자료가 필요하리라 생각된다.

감사의 글

This research was supported by EMBRI Grants 2010 from the Eulji University.

참 고 문 헌

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2010 [Internet]. Bethesda, MD: GOLD; c2010 [cited 2011 May 13]. Available from: <http://www.goldcopd.com/download.asp?intId=617>.
2. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:97-105.
3. Joos GF. Potential for long-acting muscarinic antagonists in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:257-64.
4. Kim SJ, Kim MS, Lee SH, Kim YK, Moon HS, Park SH, et al. A comparison of tiotropium 18 microgram, once daily and ipratropium 40 microgram, 4 times daily in a double-blind, double-dummy, efficacy and safety study in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis* 2005;58:498-506.
5. Levenson M. Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis [Internet]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2008. [Cited 2011 May 13]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>.
6. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008;149:380-90.
7. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50.
8. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic

- obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-54.
9. Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30.
10. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363:1097-9.
11. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000;117(2 Suppl):63S-6S.
12. Valente S, Pasciuto G, Bernabei R, Corbo GM. Do we need different treatments for very elderly COPD patients? *Respiration* 2010;80:357-68.
13. Spiriva Handihaler package insert. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; 2010.
14. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130: 1695-703.
15. Pedone C, Incalzi RA. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360:185.
16. Chang ET. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:185.
17. O'Connor AB. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:185-6.
18. Singh S, Furberg CD, Loke YK. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360: 186.
19. Lee TA, Wilke C, Joo M, Stroupe KT, Krishnan JA, Schumock GT, et al. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2009;169:1403-10.
20. Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med* 2005;18:273-82.
21. Caillaud D, Le Merre C, Martinat Y, Aguilaniu B, Pavia D. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2:559-65.
22. Casarosa P, Bouyssou T, Germeyer S, Schnapp A, Gantner F, Pieper M. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330:660-8.
23. Hansel TT, Neighbour H, Erin EM, Tan AJ, Tennant RC, Maus JG, et al. Glycopyrrolate causes prolonged bronchoprotection and bronchodilatation in patients with asthma. *Chest* 2005;128:1974-9.
24. Sato E, Koyama S, Okubo Y, Kubo K, Sekiguchi M. Acetylcholine stimulates alveolar macrophages to release inflammatory cell chemotactic activity. *Am J Physiol* 1998;274:L970-9.