□ 원 저 □

만성폐색성폐질환에서 Ipratropium Bromide의 기관지확장효과에 관한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

이 계 영 · 김 영 환 · 한 성 구
심 영 수 · 김 건 열 · 한 용 철

= Abstract =

The Effect of Ipratropium Bromide as A Bronchodilator in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Kye Young Lee, M.D., Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D.
Young Soo Shim, M.D., Keun Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea*

Ipratropium bromide is a new inhaled bronchodilator with anticholinergic properties. The effect of this compound (40 ug) was compared to Fenoterol (400 ug) with beta-adrenergic properties and to combination of 2 drugs in 14 patients with COPD. The drugs were administered by metered dose inhaler, after which $FFV_{1,0}$ was checked at time interval of 15 min, 30 min, 60 min, and 90 min. We investigated the bronchodilating effect (FEV_1 /Baseline FEV_1) and side effects of each cases and the results were summarized as followings;

1) The bronchodilating effect with the aerosol of Fenoterol was the increment of $11.1 \pm 7.6\%$ in 15 min, $14.2 \pm 6.0\%$ in 30 min, $15.4 \pm 8.6\%$ in 60 min, and $15.1 \pm 10.8\%$ in 90 min and showed the maximal effect at the time of 60 minute. In contrast, the bronchodilating effect with the aerosol of Ipratropium bromide was the increment of $13.4 \pm 7.6\%$ in 15 min $19.4 \pm 11.3\%$ in 30 min, $20.6 \pm 10.1\%$ in 60 min, and $22.9 \pm 9.6\%$ in 90 min and showed the maximal effect at the time of 90 min.

2) The bronchodilating effect of Ipratropium bromide was more pronounced than that of Fenoterol ($p < 0.05$).

3) The bronchodilating effect in the combination of two drugs, was the increment of $16.9 \pm 11.0\%$ in 15 min, $21.3 \pm 11.1\%$ in 30 min, $24.3 \pm 13.4\%$ in 60 min, and $29.7 \pm 12.8\%$ in 90 min and showed the maximal effect at the time of 90 min. There was the incremental tendency of the bronchodilating effect as the time-course and the additive effects of 2 drugs was observed.

4) The side effects of inhaled Ipratropium bromid were nausea, dry mouth, and throat irritation but not the degree to discontinue the medication.

5) We concluded that Ipratropium bromide is an effective and safe bronchodilator in patients with COPD and its bronchodilating effect is appeared to be slower but more potent than Fenoterol.

* 본 논문은 1987년도 서울대학교병원 특진연구비의 보조로 이루어 졌음.

서 론

Atropine으로 대표되는 항콜린 약제가 강력한 기관지 확장 효과가 있는 것을 잘 알려져 있고 17세기에 이미 인도동지에서 호흡기 질환에 Anticholinergic alkaloid를 사용했음이 문헌상 기록되어 있다¹⁾. 그러나 치유범위 (therapeutic margin)가 좁기 때문에 유발되는 빈번한 부작용과 호흡기 분비물의 점성도를 증가시켜 객담 배출을 어렵게 하는 문제점들 때문에 그 임상적 사용이 제한되어 왔다. 최근들어 기관지 평활근 수축에서의 자율신경계 기능에 관한 연구가 활발해지면서 부교감 신경계의²⁻⁴⁾ 역할이 강조되고 이어서 4차 Ammonium 합성물로서 점막을 통한 흡수가 거의 안되고 흡수된 대부분의 약물도 소화기관을 통해 신속히 재분비되어 전신적 부작용을 감소시키는 약역학적 특성을 가진 약물의 개발 및 임상적 이용이 시도되고 있다. 이중 Ipratropium bromide와 Atropine methonitrate 등이 대표적인 약제로서 이들이 도입되면서 기도폐색을 나타내는 여러 질환에서 항콜린 약제의 기관지확장제로서의 효능에 대한 연구보고가 많아지고 있다.

이에 저자들은 만성 폐색성폐질환 환자에 있어서 기존의 Beta-adrenergic agent인 Fenoterol과, 3차 Ammonium 합성물인 Atropine의 약역학적 문제점을 보완한 새로운 4차 Ammonium 유도체인 Ipratropium bromide와의 기관지확장 효과를 비교하고 두약제의 혼합사용시 기관지확장 효과의 상승작용 정도 그리고 각 경우에 있어서의 부작용의 발현 빈도를 조사한 바 있어 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1987년 3월부터 동년 8월까지 서울대학교병원 외래를 방문한 만성 폐색성폐질환 환자 14명을 대상으로 하였으며 대상 환자의 선택기준은 다음과 같다.

(1) 1초시폐활량(FEV_{1.0})이 예측치의 70%이하이고, 노력성폐활량(FVC)에 대한 1초시폐활량의 비(FEV_{1.0}/FVC)가 70%이하인 경우

(2) 기침과 객담 배출의 증상이 적어도 1년에 3개월이상 나타나고 이러한 증상이 3년이상 지속된 경우

(3) 흉부 방사선 소견상 특별한 폐질환의 소견이 없는 경우

(4) 알레르기질환이나 기관지천식의 병력이 없는 경우

(5) 급성 호흡부전의 임상적 근거가 없는 경우

대상 환자의 평균 연령은 58.7±7.8세이고 14명 모두 남자 환자이었으며 흡연력은 27.1±12.4 pack. years였다. 그리고 대상 환자들의 폐기능검사 결과는 노력성폐활량이 2.20±0.84 L로 예측치의 60.8%였고 1초시폐활량은 1.01±0.41 L로 예측치의 36.6%, 노력성폐활량에 대한 1초시폐활량의 비(FEV₁/FVC)는 46.9±10.2%, FEF 25-75는 0.36±0.09 L/sec로 예측치의 11.4%, 그리고 PEFP는 2.82±1.26 L/sec로 예측치의 25.0% 등으로 심한 폐색성 기능부전을 보이는 환자들이었다 (Table 1).

2. 방 법

전술한 선택 기준에 맞는 14명의 환자에게 이 연구의 목적과 방법을 설명하고 동의를 얻은 후 연구에 포함시켰고 폐기능 검사는 Microcomputer가 부착된 Collins사의 Eagle Spirometer를 이용하였고 실험 약제는 Fenoterol과 Ipratropium bromide의 흡입제제를 이용하였다. 용량은 적정량으로 알려진 Fenoterol 400 µg, Ipratropium bromide 40 µg으로 하였고 metered dose inhaler를 사용하여 흡입하였다. 검사 시작 24시간 전에 Theophylline을 포함한 모든 기관지확장제의 사용을 중지하였고 steroid를 투약하고 있던 1명의 환자에서는 투약 중지를 요구하지 않았다.

검사는 3일간에 걸쳐 시행하였고 각 검사일에 우선 기초 FEV_{1.0}을 측정하고 약제를 흡입한 후 15분, 30분, 60

Table 1. Data of Baseline PFT in COPD Patients (N=14)

	Observed	% of predicted value
	Mean ± S.D.	
Age (year)	58.7 ± 7.8	—
Smoking history (pack year)	27.1 ± 12.4	—
FVC (L)	2.20 ± 0.84	60.8 ± 24.6
FEV ₁ (L)	1.10 ± 0.41	36.6 ± 12.8
FEV ₁ /FVC (%)	46.9 ± 10.2	—
FEF ₂₅₋₇₅ (L/sec)	0.36 ± 0.09	11.4 ± 3.1
PEFR (L/sec)	2.82 ± 1.26	35.0 ± 13.9

분, 90분에 $FEV_{1.0}$ 을 측정하였는데, 각 약제는 Fenoterol 2 puffs 즉 $400\mu g$, Ipratropium bromide 2 puffs 즉 $40\mu g$, 그리고 두 약제의 혼합 사용시는 각각 $400\mu g$ 과 $40\mu g$ 을 1분 간격으로 1 puff 씩 2회 반복 흡입하는 것으로 하였다. $FEV_{1.0}$ 측정은 각각 2회 시행하여 큰 수치를 결정하였고, 3일간의 약제 선택 순서는 임의로 결정하였다. 부작용에 대해서는 각 검사가 끝난 후 30분까지 관찰하여 그 유무를 결정하였다.

기관지확장 효과는 기초 $FEV_{1.0}$ 치에 대해 각 시간별로 증가한 $FEV_{1.0}$ 측정치의 %로 표시하였으며 최대 기관지확장 효과와 그 값을 보인 시간을 결정하였다. 통계 처리는 spss를 이용하여 paired samples t-test를 이용하였다.

결 과

기관지확장 효과 ($\Delta FEV_{1.0}/\text{baseline } FEV_{1.0}$)는 Fenoterol인 경우에 있어서 15분에 $11.1 \pm 7.6\%$, 30분

에 $14.2 \pm 6.0\%$, 60분에 $15.4 \pm 8.6\%$, 그리고 90분에 $15.1 \pm 10.8\%$ 를 보여 60분에 최대기관지확장 효과를 나타냈다. Ipratropium bromide를 사용한 기관지확장 효과는 15분에 $13.4 \pm 7.6\%$, 30분에 $19.4 \pm 11.3\%$, 60분에 $20.6 \pm 10.1\%$, 그리고 90분에 $22.9 \pm 9.6\%$ 를 보여 90분에 최대 기관지확장 효과를 나타냈다. 두 약제의 혼합 사용시의 기관지확장 효과는 15분에 $16.9 \pm 11.0\%$, 30분에 $21.3 \pm 11.1\%$, 60분에 $24.3 \pm 13.4\%$, 그리고 90분에 $29.7 \pm 12.8\%$ 를 나타내었고 90분에 최대 기관지확장 효과를 보여 시간 경과에 따라 지속적으로 증가하는 경향을 보였다($p < 0.05$).

각 시간대에 있어서 세 약제사용의 기관지확장 효과의 비교는 15분에서는 유의한 차이를 보이지 않았고($p < 0.05$), 30분 후의 기관지확장 효과는 Fenoterol에 비해서 Ipratropium bromide 흡입시 그리고 두 약제의 혼합 사용시에 통계적으로 유의하게 기관지확장 효과가 컸으나($p < 0.05$) Ipratropium bromide 단독 사용에 비해 두 약제의 혼합 사용시에는 유의한 차이가 없었다($p <$

Fig. 1. Bronchodilator effect of Fenoterol, Ipratropium bromide and combination of 2 drugs.

* $P < 0.05$ vs. fenoterol

** $P < 0.05$ vs. ipratropium bromide

0.05). 60분과 90분에 있어서 기관지확장 효과는 각각 모두 유의한 차이를 나타내고 있어 ($p < 0.05$) Fenoterol 보다는 Ipratropium bromide가 Fenoterol과 Ipratropium bromide 각각 보다는 두 약제를 혼합 흡입한 경우가 보다 유효한 기관지확장 효과를 나타냄을 알 수 있었다(Fig. 1).

최대 기관지확장 효과는 Fenoterol인 경우 $19.5 \pm 8.8\%$, Ipratropium bromide에서 $25.4 \pm 10.9\%$, 그리고 두 약제의 혼합 사용시 $30.5 \pm 12.6\%$ 로서 Fenoterol 단독 사용시와 Ipratropium bromide 단독사용시 및 Fenoterol과 두 약제 혼합 사용시는 유의한 차이를 보였지만 ($p < 0.05$), Ipratropium bromide와 두 약제 혼합 사용시는 유의한 차이를 보이지 않았다. 최대 기관지 확장 효과를 나타낸 시간은 Fenoterol에서 45.0 ± 25.0 분, Ipratropium bromide에서 66.4 ± 29.1 분, 그리고 혼합 사용시는 70.7 ± 25.3 분으로 Fenoterol 보다 Ipratropium bromide 혼합 사용시에 있어서 작용 발현 시간이 긴 것으로 나타났다 ($p < 0.05$) (Table 2). 각 검사가 끝난 후 30분까지 부작용의 유무를 관찰하였는데 심계항진, 진동(tremor), 빈뇨를 호소하는 환자는 없었고 오심은 Ipratropium bromide 사용시 1예와 혼합 사용시 1예에서 나타났고 입마름증은 Ipratropium bromide

에서 1예가 있었으며 후두 자극은 Fenoterol에서 2예, Ipratropium bromide에서 2예 그리고 혼합 사용시 1예가 있었다(Table 3). 그러나 용량을 제한하거나 사용을 중지해야 하는 정도의 부작용은 없었다.

고 안

기도폐색을 유발하는 질환에 항콜린 약제를 사용할 수 있는 것은 기도폐색을 유발하는데 있어서 콜린성 기전(Cholinergic mechanism)이 중요한 역할을 하고 이러한 콜린성 기전(Cholinergic mechanism)을 약리학적으로 저지함으로써 기도폐색의 정도를 감소시킬 수 있다는 데 이론적 근거를 두고 있다. 기관지 평활근의 수축의 정도를 결정하는 신경조절 계통은 고전적인 교감 신경계와 부교감 신경계 외에 제 3의 요소로 퓨린성 신경계(purinergic system) 등⁵⁾이 관여하는 것으로 알려져 있는데 일반적으로 부교감 신경계가 기관지 평활근의 수축에 주된 역할을 하고 교감신경계는 미미한 반대 작용을 하며 콜린성 기관지 평활근의 흥분 및 수축에 대한 주된 길항작용은 퓨린성 신경계가 조절한다고 알려져 있다. Nicholas와 Morton 등⁶⁾은 폐기종 환자에서 Anticholinergic agent와 Adrenergic agent가 기관지확장 효과를 나타내는 기전이 동일한 cholinergic pathway에 의해 이루어지고 폐기종에서 기도 폐색의 가역적 요소에는 부교감 신경계가 주된 역할을 하고 있음을 제시한 바 있다.

콜린성 약제가 강력한 기관지확장 효과를 나타내는 것은 잘 알려진 사실이었지만 기관지확장 효과를 나타내는 혈중농도에서 심각한 부작용을 유발하는 것이 가장 큰 문제점이었다. 이러한 이유 때문에 투여 방법을 aerosol 흡입으로 하여 전신 흡수의 문제점을 배제하고 Atropine sulfate와 같은 3차 ammonium 복합체에 비해 기관지 확장 효과도 우수하고 약역학적으로 전신 흡수가 거의 안 되는 Ipratropium bromide와 같은 4차 Ammonium 유도체가 도입되면서 그 임상적 사용이 가능하게 되었다. Ipratropium bromide의 흡입 용량과 기관지 확장 반응에 대한 보고는 그리 많지 않은데 기관지천식 환자에서는 $40 \mu\text{g}$ 내지 $80 \mu\text{g}$ 에서 적당한 기관지확장 효과를 나타내는 것으로 되어있어 본 연구에서는 $40 \mu\text{g}$ 을 실험 용량으로 정하였다.

Ipratropium bromide가 기관지천식, 만성기관지염, 그리고 폐기종 환자등에서 효과적인 기관지확장 반응을

Table 2. Maximum Bronchodilator Effect and Time

	Max. FEV ₁	Time of max. FEV ₁ mean $\pm$ S.D.
Fenoterol	$19.5 \pm 10.9\%$	45.0 ± 25.0 min
Ipratropium bromide	$25.4 \pm 10.9\%^+$	66.4 ± 29.1 min ⁺
Combination of 2 drugs	$30.5 \pm 12.6\%^+$	70.7 ± 25.3 min ⁺

+ P < 0.05 vs. fenoterol

Table 3. Side Effects (N=14)

	F	IB	F + IB
Palpitation	0	0	0
Tremor	0	0	0
Urinary frequency	0	0	0
Dry mouth	0	1	0
Throat irritation	2	2	1
Nausea	0	1	1

F : Fenoterol, IB : Ipratropium bromide

나타내는 것에는 대개 일치하지만 기관지천식 환자에서의 기관지확장 효과는 만성 기관지염이나 폐기종 환자에서의 그것보다는 떨어지는 것으로 되어있다⁸⁻¹¹⁾. 다만 기관지천식 환자에서 Adrenergic agent만으로는 증상의 호전이 없거나 그 부작용을 인내할 수 없는 경우, 그리고 내인성 천식 또는 노령환자인 경우에는 그 임상적 효용성이 있는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 그리고 Ipratropium bromide는 adrenergic agent와 혼합 사용시에 단독 사용시보다도 기관지확장 반응의 상승효과가 있고 Theophylline과도 혼합 사용했을 시에도 역시 기관지확장 효과의 상승작용을 나타내는 것으로 보고 되고있다¹²⁾. 이와 반면에 Steroid¹³⁾의 병용은 Ipratropium bromide 단독 사용시 또는 adrenergic agent와 혼합 사용시에도 그 효능에 영향을 미치지 않는 것으로 되어있다.

일반적으로 Beta-adrenergic agent는 투여 경로에 관계없이 주로 소기도(small airway)에 기관지확장 효과를 나타내고 항콜린성 약제는 주로 대기도(large airway) 또는 중심기도(central airway)에 기관지확장제로서 작용하는 것으로 알려져 있는데 이는 위에 기술한 바 Ipratropium bromide가 기관지천식에서보다 기도 폐색성폐질환에서 그 기관지확장 효과가 크다는 사실에 상반되고 있다. 이에 대한 설명으로 Atropine인 경우 흡입했을 때는 그 효과가 주로 중심기도에 작용하지만 정맥주사시는 그 효과가 보다 균일하게 나타난다는 점을 들어 투여경로가 중요한 요인일 수 있다는 사실을 제시하기도 하지만 근본적으로는 기도 폐색의 병태생리의 그 약리학적 가역성에 대한 이해가 아직 불충분한 것으로 되어있다.

Ipratropium bromide의 부작용은 그 임상적 사용을 제한할 정도의 심각한 부작용은 없는 것으로 되어있다. 입마름 증과 쓴맛등을 비교적 흔히 호소하지만 용량과 비례해서 유발되는 부작용은 거의 없고 심지어 1mg이상 흡입해도 심각한 부작용을 초래한 경우는 없는 것으로 여러 보고¹⁵⁾에서 밝히고 있다. 점액분비나 배출에도 영향을 미치지 않고 안압, 동공의 크기 또는 조절작용에도 전혀 영향을 미치지 않아 녹내장¹⁶⁾ 환자에서도 그 사용을 제한할 필요는 없는 것으로 되어있다. 이외에 방광 기능이나 심박수등에도 영향을 미치지 않고 Beta-adrenergic agent 사용시 흔히 나타나는 진동(tremor)도 Ipratropium bromide 사용시 유발하지 않는 것으로 되어 있다. 그리고 Ipratropium bromide를 장기간 투여했을 시에

도 몇예에서 transaminase가 약간 상승한 것 이외¹⁷⁾에 혈액학적 또는 혈액화학검사항상 영향은 거의 없는 것으로 되어있다.

일반적으로 기관지확장 반응검사는 약제 흡입후 15분에 측정된 FEV_{1.0} 측정치의 기초 FEV_{1.0}에 대한 증가한 %가 15%이상일 경우 양성으로 판정한다. 그러나 대개의 만성 폐색성 폐질환 환자에서는 기관지확장제 검사시 양성으로 나오는 경우는 드물다. 이 연구에서 Ipratropium bromide의 최대 기관지확장 효과가 60분 내지 90분에 나타나는 사실로 보아 정규 기관지확장 반응검사에서 음성이라도 Ipratropium bromide의 흡입 투여가 임상적으로 도움이 될 듯하다. 따라서 향후 만성 폐색성폐질환 환자에서 경구 Theophylline 제제 단독 사용이나 Beta-agonist 와 혼합 사용으로 증상의 호전이 없는 경우에서 Ipratropium bromide 단독 사용이나 Ipratropium bromide와 기존의 기관지확장제와 혼합 사용으로 그 임상적 적용이 가능하리라 생각된다.

결 론

1987년 3월부터 동년 8월까지 서울대학교병원에서 관찰한 만성폐색성폐질환 환자 14명을 대상으로 Beta-adrenergic agent인 Fenoterol과 항콜린 약제인 Ipratropium bromide, 그리고 두 약제의 혼합사용시 등 세가지 흡입요법에 있어서의 기관지확장 효과를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Fenoterol과 Ipratropium bromide 흡입요법 후의 기관지확장 효과는 Fenoterol인 경우 15분 후에 Δ FEV_{1.0}/baseline FEV_{1.0}의 $11.1 \pm 7.6\%$ 증가, 30분에 $14.2 \pm 6.0\%$, 60분에 $15.4 \pm 8.6\%$, 90분에 $15.1 \pm 10.8\%$ 로 60분에 최대 기관지확장 효과를 나타냈고 Ipratropium bromide인 경우 15분에 $13.4 \pm 7.6\%$, 30분에 $19.4 \pm 11.3\%$, 60분에 $20.6 \pm 10.1\%$, 90분에 $22.9 \pm 9.6\%$ 로 90분에 최대 기관지확장 효과를 나타냈다.

2) Fenoterol과 Ipratropium bromide의 기관지확장 효과의 비교는 Ipratropium bromide에서 기관지확장 효과가 더 큰 것으로 관찰되었다($p < 0.05$).

3) 두 약제의 혼합사용시의 기관지확장 효과는 15분에 $16.9 \pm 11.0\%$, 30분에 $21.3 \pm 11.1\%$, 60분에 $24.3 \pm 13.4\%$ 90분에 $29.7 \pm 12.8\%$ 로 90분에 최대 기관지확장

효과를 나타냈고 시간 경과에 따라 지속적으로 증가하는 경향을 보이면서 두 약제의 상승효과가 있음이 관찰되었다.

4) Ipratropium bromide 흡입요법의 부작용으로는 오심 입마름증 그리고 후두자극증상등이 있었으나 투약을 중단할 정도의 부작용은 아니었다.

5) Ipratropium bromide는 만성폐색성폐질환 환자의 흡입요법 치료제로서 비교적 안전하고 유용한 치료제가 될 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Gandevia B. Historical view of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. *Postgrad Med J* **51**(Suppl 7:13-20), 1975
- 2) Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial Hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* **121**: 389-413, 1980
- 3) Widdicombe JG: The parasympathetic nervous system in airways disease. *Scand J Respir Dis* **103** (Suppl:38-43), 1979
- 4) Nicholas J, Gross, Morton S, Skorodin: Anti-cholinergic antimuscarinic bronchodilators. *Am Rev Respir Dis* **129**:856-870, 1984
- 5) Richardson JB, Beland J: Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airways. *J Appl Physiol* **41**:764-71, 1976
- 6) Nicholas J, Gross, Morton S, Skorodin: Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *NEJM* **311**:421-5, 1984
- 7) Yeager H Jr, Weinberg RM, Kraufman LV, Katz S. Asthma: Comparative bronchodilator effects of ipratropium bromide and isoproterenol. *J Clin Pharmacol* **16**:198-204, 1976
- 8) Reffin RE, Fitzgerald JD, Rebuck AS: A Comparison of the bronchodilator activity of Sch 1000 and Salbutamol. *J Allergy Clin Immunology* **59**:136-41, 1977
- 9) Petrie GR, Palmar KNV. Comparison of aerosol ipratropium bromide and salbutamol in chronic bronchitis and asthma. *Br Med J* **1**:430, 1975
- 10) Baigelman W, Chodosh S: Bronchodilator action of the anticholinergic drug ipratropium as an aerosol in chronic bronchitis and asthma. *Chest* **71**:324-8, 1977
- 11) Hughes JA, Tobin MJ, Bellamy D, Hutchison Ocs: Effects of ipratropium bromide and fenoterol aerosols in pulmonary emphysema. *Thorax* **37**:667-70, 1982
- 12) Lefcoe NM, Toogard JT, Blenner-Rassott G, Bokorville J, Paterson NAM: The addition of an aerosol anti-cholinergic to an aoral beta-agonist plus theophylline in asthmatic bronchitis. *Chest* **82**: 300, 1982
- 13) Hightbody IM, Ingram CG, Legge JS, Johnston RN: Ipratropium bromide, salbutamol and prednisolone in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* **72**:181-6, 1978
- 14) Weiss JW, McFadden EF Jr, Ingram RH Jr: Parenteral vs inhaled atropine density dependence of maximal expiratory flow. *J Appl Physiol* **53**:392-6, 1982
- 15) Lichterfeld A: Safety of atrovent. *Scand J Respir Dis* **103**(Suppl:143-6), 1979
- 16) Thumm HW, Ophthalmic effects of high doses of Sch 1000 1 MDI in healthy volunteers and patients with glaucoma abstract. *Postgrad Med J* **51**(Suppl 7:132-3), 1975
- 17) Minette A: The effects of long-term treatment with SCH 1000 MDI. *Postgrad Med J* **51**(Suppl 7:153-4), 1975