□ 원 저 □

경구용 활성탄의 사용이 Theophylline의 약리역동학에 미치는 영향

침례병원 임상연구소

Sands, C.D., Clemmons, R.L., Jones, D.W. and 장관식

내 과

황 순 철 · 이 동 윤

프로리다대학교

Laisure, S.C. and Robinson, J.D.

= Abstract =

Effect of Multiple Dose Oral Activated Charcoal on Theophylline Pharmacokinetics

Sands, C.D., Clemmons, R.L., Jones, D.W. and Chang, K.S.

Clinical Research Center, Baptist Hospital, Pusan Korea

Hwang, S.C. and Lee, D.Y.

Department of Internal Medicine

Laisure, S.C. and Robinson, J.D.

*Center for Computer Application in Pharmacy, College of Pharmacy,
University of Florida Medical Center, Gainesville, Florida, U.S.A.*

The effect of multiple dose oral activated charcoal on theophylline pharmacokinetics was studied in five healthy, non-smoking, Caucasian adults in a randomized crossover clinical trial.

Following an intravenous infusion of aminophylline (6 mg/kg) subjects received either (1) activated charcoal 140 gm in divided doses over 12 hours (treatment group) or (2) water (control group).

Serum theophylline concentrations were measured from 0 to 24 hours after the aminophylline infusion.

Pharmacokinetic parameters were derived by fitting data points a two compartment model using a non-linear least squares regression computer program.

Treatment with activated charcoal decreased serum theophylline $t_{1/2}$ from 10.3 to 5.1 hours and the serum AUC from 192.9 to 94.5 mcg/ml·hr, and increased total body clearance of theophylline from 0.590 to 1.099 ml/min/kg.

These results confirm previous reports that multiple dose activated charcoal increased the total body clearance of theophylline in healthy subjects, and suggests that this treatment may prove to be efficacious in the treatment of theophylline poisoning, especially in areas where hemoperfusion is not available.

서 론

Theophylline은 약 50년 전부터 사용되어 왔으며, 최근 10~15년 사이에 천식등 가역성 기관지 폐색증의 치료에 널리 사용됨에 따라¹⁾ 중독증상 역시 점차 증가하는 추세인 듯하다²⁾.

한국에서도 Theophylline 중독의 빈도는 많지는 않으나³⁾ 그 사용이 늘어남에 따라 그 빈도 또한 증가하게 될 것이다.

Theophylline 중독증상은 혈중농도의 정도와 기간에 비례하며^{4,5)}, 혈중농도가 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 를 초과할때 중독증상으로 오심, 구토, 심부정맥, 경련 및 혼수 심하면 사망까지 초래할 수 있다^{6~7)}.

이러한 중독환자에 있어서 Hemoperfusion을 시행하면 신속하게 혈중농도를 낮출 수 있으나^{8,9)} 비용문제와 이를 시행하기 위하여 특수한 시설과 인력을 요구하므로 한국에서는 아직 보편화되어 있지 않은 실정이다.

따라서 보다 저렴하고 안전하고, 손쉽게 대처할 수 있는 방법이 요구된다고 하겠다.

경구용 활성탄의 사용은 Aminophylline을 포함한 여러 약제의 흡수를 낮추는데 효과적이라는 것은 이미 보고된 바이다¹⁰⁾. 또 이러한 활성탄의 사용이 이미 혈중에 흡수된 약제를 제거시키는 목적에도 효과적이라는 보고가 있다¹¹⁾. 최근에는 수회에 걸친 경구용 활성탄의 사용이 건강인에서의 혈중 phenobarbital과 Theophylline의 청소율을 증가시키며^{4,12~14)} digitoxin이나 Theophylline 중독환자에 있어서의 혈중 반감기를 낮춘다고 하였다^{15~19)}.

이에 저자 등은 건강인에서, 경구용 활성탄의 사용이 Theophylline대사에 어떤 영향을 주는지를 알아보고자 약리역동학적 연구를 시행하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상은 25세에서 45세까지의 백인으로 남자 2명, 여자 3명으로 하였으며 모두 비흡연자였다. 체중은 55 kg ~ 78 kg이었으며 전례에서 현재나 과거력상 간질환, 심장질환, 기타 이상이 없는 건강인을 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 혈액 채취 및 검사방법

검사 3일전부터 커피, 차, 초코릿, 술 기타 모든 약물을 금하였고 검사 6시간전부터 금식을 한뒤, 60분 동안에 걸쳐 Aminophylline을 체중당 6 mg 정맥주사하였다. 동일인에서 적어도 7일 간격을 두고 대조군과 활성탄 투여군(이하 치료군이라 약함)의 실험을 각각 하였으며 치료군에게는 Amniophylline투여 직후 300 ml의 물과 활성탄 40 gm을 투여하였으며 이후 2, 4, 6, 9, 12시간째 각각 20 gm을 추가 투여하였다. 또한 변비를 예방하기 위해 2시간과 12시간째 sodium sulfate 10 gm을 각각 경구 투여하였다. 대조군은 활성탄을 타지않은 물 300 ml를 치료군과 똑같은 시간에 각각 투여하였다. 검사가 진행되는 동안 각자 물은 자유로이 마시게 하고 Aminophylline정주후 7.5, 10.5, 14시간째 과일주스 500 ml를 투여하고 14시간째 버터를 바르지 않은 토스트를 2쪽을 투여했다.

혈액 채취는 Aminophylline투여 직전 및 직후 투여후 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 시간째 총 16회에 걸쳐 각각 2ml의 혈액을 Butterfly cannula를 통하여 채취하였다. 채취 즉시 원심분리한 뒤 측정시간까지 -20°C 에서 냉동보관하였다.

검사는 Gilford사의 SBA 300을이용하여 Enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT)²²⁾방법으로 분석하였다.

2) 약리역동학적 분석

중전의 Aminophylline 정맥주사후의 역학적 연구는, 대부분의 시험대상에서 biphasic elimination을 보고하였다^{21~23)}.

본 연구에서 약리역동학적 변수 산출은 미국 Florida 대학의 non-linear least square regression computer program (NONLIN)²⁷⁾을 이용하여 two-compartment open kinetic model에 의거하였다. 이 prgram을 이용하여 CPo, 반감기($t_{1/2}$; elimination half-life), 총청소율(Cl: total body clearance), 용적분포(Vd: volume of distribution) AUC(Area under the serum concentration vs time curve)을 아래의 공식에 의하여 계산하였다.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\text{beta}} \text{ hr}$$

$$Cl = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}} \cdot \frac{1}{\text{BW}} \text{ ml/min/kg}$$

$$Vd = Vd \text{ beta} = \frac{\text{Dose}}{\text{beta} \cdot \text{AUC}} \cdot \frac{1}{\text{BW}} \text{ L/kg}$$

$$\text{AUC} = \frac{(\text{Cp}_n + \text{Cp}_{n+1})}{2} \cdot (t_{n+1} - t_n) + \frac{\text{Cplast}}{\text{beta}} \text{ mcg/}$$

ml·hr

$$\text{Cp}_0 = A + B$$

$t^{1/2}$ = elimination half-life

Cl = total body clearance

Vd = volume of distribution

A, B = coefficients from nonlinear fit

AUC = area under the serum concentration vs time curve from zero to infinity

Cp_0 = Y-intercept for serum drug concentration vs time curve

3) 각군과의 측정치

평균±표준편차로 나타내었으며 각군사이의 통계학적 비교는 미국의 Florida대학의 computer program을 이용하여 paired t-test²⁶⁾로 처리하였다.

3. 결 과

1) 건강한 백인 5명의 연령 및 체중은 Table 1에 나

타내었다.

2) 치료군에서 반감기는 5.1 ± 1.2 시간(mean±S.D)로 대조군의 10.3 ± 2.5 시간보다 유의있게 ($p < 0.001$) 감소되었다(Table 2, 3, 4).

3) 치료군은 AUC가 $94.5 \pm 18.7 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 로 대조군의 $182.9 \pm 42.5 \mu\text{g/min} \cdot \text{hr}$ 보다 유의있게 ($p < 0.003$) 감소되었다(Table 2, 3, 4).

4) 치료군에서 청소율은 $1.099 \pm 0.261 \text{ ml/min/kg}$ 로 대조군의 $0.590 \pm 0.162 \text{ ml/min/kg}$ 보다 유의있게 ($p < 0.001$) 증가되었다(Table 2, 3, 4).

5) 치료군과 대조군사이의 용적분포나 Cp_0 는 통계학적으로 유의있는 차이가 없었다($p < 0.2$) (Table 2, 3, 4).

Table 1. Demographics of the Five Healthy Subjects

Subject	Age (yrs)	Sex	Weight (kg)	Height (cm)
1	36	M	68	178
2	45	M	78	173
3	32	F	63	180
4	25	F	60	160
5	25	F	55	165

Table 2. Theophylline Pharmacokinetic Parameters without Charcoal Treatment

Subject	$t^{1/2}$ (hours)	AUC (mcg/ml·hr)	Clearance (ml/min/kg)	Vd (L/kg)	Cp_0 (mcg/ml)*
1	10.2	158.4	0.632	0.56	13.0
2	10.5	181.0	0.553	0.50	15.6
3	11.6	220.0	0.455	0.46	15.3
4	6.2	117.8	0.849	0.42	14.2
5	13.0	216.2	0.463	0.52	12.5
Mean ± S.D.	10.3 ± 2.5	182.9 ± 42.5	0.590 ± 0.162	0.49 ± 0.05	14.1 ± 1.4

* $\text{Cp}_0 = A + B$ as stated in formula section unless one compartment, then $\text{Cp}_0 = B$ where $\text{Cp} = \text{Be}^{-\text{Bt}}$

Table 3. Theophylline Pharmacokinetic Parameters with Charcoal Treatment

Subject	$t^{1/2}$ (hours)	AUC (mcg/ml·hr)	Clearance (ml/min/kg)	Vd (L/kg)	Cp_0 (mcg/ml)*
1	5.3	104.6	0.956	0.44	27.2
2	5.2	86.8	1.152	0.52	14.5
3	5.4	104.4	0.958	0.45	13.6
4	3.1	65.2	1.533	0.41	19.6
5	6.4	111.4	0.898	0.50	14.7
Mean ± S.D.	5.1 ± 1.2	94.5 ± 18.7	1.099 ± 0.261	0.46 ± 0.04	17.9 ± 5.7

* $\text{Cp}_0 = A + B$ as stated in formula section unless one compartment, then $\text{Cp}_0 = B$ where $\text{Cp} = \text{Be}^{-\text{Bt}}$

Table 4. Statistic Analysis of Theophylline Pharmacokinetic Parameters

Parameters	Charcoal Tx.	Control	P-value**
$t_{1/2}$ (hours)	5.1 ± 1.2	10.3 ± 2.5	< 0.001
AUC (mcg/ml·hr)	94.5 ± 18.7	182.9 ± 42.5	< 0.003
Clearance (ml/min/kg)	1.009 ± 0.261	0.590 ± 0.162	< 0.001
Vd (L/kg)	0.46 ± 0.04	0.49 ± 0.05	NS
Cp_0 (mcg/ml)*	17.9 ± 5.7	14.1 ± 1.4	NS

* $Cp_0 = A + B$ as stated in formula section unless one compartment, then $Cp_0 = B$ where $Cp = Be^{-Bt}$

** Paired t-test

Fig. 1. Mean concentration-time curve for five subjects after IV theophylline alone (control) and after IV theophylline and subsequent treatment with oral activated charcoal (treatment).

6) 치료군과 대조군의 평균 Theophylline 혈중농도를 시간에 따라 반 대수방안지에 표시하였다(Fig. 1).

고 안

Berlinger등⁴⁾은 6명의 건강인을 대상으로 Theophylline 정맥주사후 수회에 걸친 활성탄투여로 평균 혈중 Theophylline의 반감기와 AUC를 각각 49%, 46% 감소시켰다고 보고하였다. 이는 저자들의 51%, 46%와 비슷한 성적이었다.

Mahutte등¹³⁾은 7명의 건강인을 대상으로 치료군에서 반감기를 평균 10.2시간에서 4.6시간으로 감소시켰다.

또한 Radomski등¹⁷⁾도 간경변증이 있는 6명을 대상으로 Theophylline 정맥주사후 활성탄 투여로 반감기를 12.7시간에서 4.7시간으로 감소시켰다고 하였다. 이들

의 성적은 저자들의 10.3시간에서 5.1시간으로 감소한 것과 비슷한 결과였다.

혈중 반감기는 $t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot Vd}{Cl}$ 에서와 같이 청소율과 용적분포의 변화에 따라서 차이가 있다. 즉 Theophylline의 반감기가 감소되려면 용적분포의 변화에 따라 청소율은 증감 또는 변하지 않을 것이다. 따라서 Theophylline의 반감기가 감소되었다 하여 반드시 청소율이 증가되었다고는 할 수 없다. 즉 용적분포가 감소되고 청소율은 고정되어 있어도 반감기는 감소할 것이다. 청소율은 $Cl = \frac{Dose}{AUC}$ 의 공식에서처럼 같은 양을 주입하였을때, AUC가 감소하면 청소율은 증가할 것이다²⁵⁾.

본 연구에서는 치료군과 대조군 사이에 Cp_0 나 용적분포의 차이는 없었으며 치료군에서 AUC가 감소하고 청소율은 증가하였다. 따라서 저자들은 활성탄 투여로 혈중 반감기가 감소된 것은 Theophylline 청소율이 증가된 결과로 결론 내릴 수 있었다.

Theophylline의 대사는 주로 간장에서 cytochrome P-450에 의해 일차역학(1st order kinetics)과 용적제한역학(capacity limited kinetics)과정을 거쳐 1,3-dimethyl uric acid, 1-methyl-uric acid, 3-methylxanthine의 형태로 체외로 제거된다²⁷⁾. 약 10%는 대사되지 않고 노를 통하여 배출되며²⁸⁾ biliary system으로 배출되지 않는다³⁾.

어떤 약제는 체내순환에서 위장관으로 확산된 뒤 다시 흡수된다고 한다¹⁰⁾. 이를 enteroenteric circulation이라고 하는데 이 과정은 약물농도와 약물의 막투과성에 의존한다¹¹⁾. 만일 enteroenteric circulation이 광범위하고, 긴 혈청 반감기를 가지면 이러한 recirculation의 단절이 체내 약물 제거를 촉진시킬 수 있을 것이다¹⁰⁾.

최근에는 활성탄의 사용이 약물 제거를 위한

enteroentelic circulation의 단절에 유효하다는 보고가 있다^{4,10-19}). 즉, 활성탄은 위장관내에서 부터 약물을 흡착하며, 이로써 체내에서부터 위장관내로 약물의 확산을 증가시킨다. 이것이 약물 농도차를 야기시키며 결과적으로 체내순환에서 위장관 내로의 약물의 확산을 촉진시킨다²⁹).

Theophylline은 PKa 8.8의 약산성이고 위나 소장상부에서는 이온화가 안되며³⁰ 단지 40%만이 혈장단백과 결합되므로²⁷ enteroenteric circulation이 관여하는 듯하다.

실제 in vitro에서 활성탄 1gm은 400mg의 Theophylline을 흡수한다¹⁰).

위장관벽을 통한 확산과정에서 경구용 활성탄의 사용은 Theophylline의 약리역동학적 변화에 rate limiting step으로 작용하는 듯하다¹³).

본 연구와 또 다른 여러 보고에서 경구용 활성탄의 사용이 건강인에 있어서 혈중 Theophylline 제거를 증가시키는 것을 확인하였다. 따라서 활성탄을 Theophylline 중독의 치료에 사용할 수 있는 가능성이 시사된다.

Mahutte등¹³)은 Theophylline의 혈중농도가 31 µg/ml이며 중독증상을 가지는 환자에서 활성탄을 수회 투여한 결과 임상증상의 급속한 개선과 함께 반감기는 34.4 시간에서 5.7시간으로 감소시킬 수 있었다.

Radomski등¹⁷)은 중증도의 Theophylline 중독 환자 5명에게 경구 활성탄을 투여한바, Theophylline의 평균 반감기는 4.9시간으로 낮추었다고 한다.

Gal등¹⁹)은 Theophylline 중독환자에서 경구 활성탄을 투여한바 반감기는 17.2시간에서 5.9시간으로 감소시키면서 독성증상 기간도 단축시켰다고 한다.

True등¹⁸)에 의하면 4명의 Theophylline 중독환자에서 활성탄을 사용하여 임상증상의 개선이 있었다.

Sessler등³¹)에 의하면 14명의 Theophylline 중독환자에서 활성탄의 사용이 10명에서 Theophylline 반감기는 5.6시간이라는 감소와 증상의 개선을 가져왔으며 Amitai 등³²)에 의하면 2명의 심한 Theophylline 중독환자에 있어서 구토는 ranitidine과 droperidol을 사용하였다고 한다. 이상과 같은 연구는 수회에 걸친 경구용 활성탄의 사용이 Theophylline의 독성증상의 경감과 함께 반감기를 감소시키는 것을 알수 있다.

그러나 약물중독 환자에서 위장관 운동의 감소, 장관 혈액순환의 감소, 간기능의 장애등이 이유가 되어 건강

인에 비하여 활성탄의 효과를 약화시킬 수도 있다²⁹).

Theophylline 중독의 경우 또 다른 문제는 여러 보고에서 높은 Theophylline 혈중농도에서는 일차역학적 약물 제거를 논하였지만, 용적제한역학적 약물제거도 염두에 두어야 하는 것이다^{3,7,9}).

Propoxyphene, dapsone, organophosphate insecticide, methotrexate, 그리고 paraquat 등의 중독시에도 활성탄의 효과에 관한 보고가 있다^{10,39}). 특히 organophosphate, paraquat, depstone 중독등은 한국에서 비교적 빈번하므로 Theophylline을 포함한 이러한 약물의 중독에 대하여 경구용 활성탄의 효과에 관한 보다 더 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

결론

건강한 백인 5명(남자 2명, 여자 3명)을 대상으로 경구용 활성탄 사용시 Theophylline의 약리역동학에 미치는 영향을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Theophylline 혈중 반감기는 치료군에서 5.1 ± 1.2 시간, 대조군은 10.3 ± 2.5 시간으로 치료군에서 유의있게 감소되었다($p < 0.001$).

2) Theophylline의 AUC는 치료군에서 $94.5 \pm 18.7 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, 대조군은 $182.9 \pm 42.5 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 보다 유의있게 감소되었다($p < 0.003$).

3) Theophylline의 청소율은 치료군에서 $1.099 \pm 0.261 \text{ ml/min/kg}$, 대조군은 $0.590 \pm 0.162 \text{ ml/min/kg}$ 보다 유의있게 증가되었다($p < 0.001$).

4) 치료군과 대조군의 C_{po}와 용적분포는 큰 차이가 없었다($p > 0.2$).

이상의 소견으로 건강인에서 활성탄의 경구적 사용이 Theophylline의 혈중 반감기 감소와 총 청소율의 증가를 가져온다는 것을 확인 하였다.

REFERENCES

- 1) Mitenko PA, Ogilvie RI: Rational intraveous doses of theophylline. N Engl J Med 289:600-3, 1973
- 2) Hendeles L, Bighley L, Richardson RH, Hepler CD, Carmichael J: Frquent toxicity from IV aminophylline infusions in critically ill patients. Drug Intell Clin Pharm 11:12-18, 1977
- 3) Lee UJ, Sands CD, Kim SC: Seven years experience

- in a poison control center. *Med J Baptist Hospital* 1: 112-20, 1985
- 4) Berlinger WG, Spector R, Goldberg MJ, Johnson GF, Quee CK, Berg MJ: Enhancement of theophylline clearance by oral activated charcoal. *Clin Pharmacol Ther* 33:351-54, 1983
 - 5) Ogilvie RI: Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin Pharmacokinet* 3:267-93, 1978
 - 6) Vaucher Y, Lightner ES, Watson PD: Theophylline poisoning. *J Pediatrics* 90:827-30, 1977
 - 7) Baker MD: Theophylline toxicity in children. *J Pediatrics* 109:538-42, 1986
 - 8) Weinberger M, Hendeles L: Role of dialysis in the management and prevention of theophylline toxicity. *Dev Pharmacol Ther* 1:26-30, 1980
 - 9) Park GD, Spector R, Roberts RJ, Goldberg MJ, Weismann D, Stillerman A, Flanagan MJ: Use of hemoperfusion for theophylline intoxication. *Am J Med* 74:961-66, 1983
 - 10) Neuvonen PJ: Clinical pharmacokinetics of oral activated charcoal in acute intoxications. *Clin Pharmacokinet* 7:465-89, 1982
 - 11) Levy G: Gastrointestinal clearance of drugs with activated charcoal. *N Engl J Med* 307:676-77, 1982
 - 12) Berg MJ, Berlinger WG, Goldberg MJ, Spector R, Johnson GF: Acceleration of the body clearance of phenobarbital by oral activated charcoal. *N Engl J Med* 307:642-4, 1982
 - 13) Mahutte CK, True RJ, Michiels TM, Berman JM, Light RW: Increased serum theophylline clearance with orally administered activated charcoal. *Am Rev Respir Dis* 128:820-22, 1983
 - 14) Goldberg MJ, Berlinger WG: Treatment of phenobarbital overdose with activated charcoal. *JAMA* 247:2400-01, 1982
 - 15) Park GD, Radomski L, Goldberg MJ, Spector R, Johnson GF, Quee CK: Effects of size and frequency of oral doses of charcoal on theophylline clearance. *Clin Pharmacol Ther* 34:663-6, 1983
 - 16) Pond SM, Olson KR, Osterich JD, Tong TG: Randomized study of the treatment of phenobarbital overdose with repeated doses of activated charcoal. *JAMA* 251:3104-8, 1984
 - 17) Radomski L, Park GD, Goldberg MJ, Spector R, Johnson GF, Quee CK: Model for theophylline overdose treatment with oral activated charcoal. *Am J Med* 74:961-6, 1983
 - 18) True RJ, Berman JM, Mahutte CK: Treatment of theophylline toxicity with oral activated charcoal. *Crit Care Med* 12:113-14, 1984
 - 19) Gal P, Miller A, McCue JD: Oral activated charcoal to enhance theophylline elimination in an acute overdose. *JAMA* 251:3130-1, 1984
 - 20) Theophylline Assay: For use in the quantitative enzyme immunoassay for theophylline in human serum or plasma. Syva Publications, Palo Alto, Ca, 1984
 - 21) Mitenko PA, Ogilvie RI: Pharmacokinetics of intravenous theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 14:509-13, 1973
 - 22) Mitenko PA, Ogilvie RI: Rapidly achieved plasma concentration plateaus, with observations on theophylline kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 13:329-35, 1972
 - 23) Levy G, Koysooko R: Pharmacokinetic analysis of the effect of theophylline on pulmonary function in asthmatic children. *Pediatrics* 86:789-93, 1975
 - 24) Chrzanowski FA, Niebergall PJ, Mayock RL, Taubin JM, Sugita ET: Kinetics of intravenous theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 22:188-95, 1977
 - 25) Gibaldi M, Perrier D: Pharmacokinetics. 2nd Ed, New York: Marcel Dekker, 1982
 - 26) Hill AB: A short textbook of medical statistics. 10th Ed, London: Hodder and Stoughton 1979, p 129
 - 27) Hendeles L, Massanari M, Weinberger M: Update on the Pharmacodynamics and pharmacokinetics of theophylline. *Chest* 88:103-11S, 1985
 - 28) Hendeles L, Weinberger M: Improved efficacy and safety of theophylline in the control of airways hyperactivity. *Annals of Allergy* 49:247-56, 1982
 - 29) Pond SM: Role of repeated oral doses of activated charcoal in clinical toxicology. *Medical toxicology* 1:3-11, 1986
 - 30) Welling PG, Lyons LL, Craig WA, Trochta GA: Influence of diet and fluid on bioavailability of theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 17:475-80, 1975
 - 31) Sessler CN, Glauser FL, Cooper KR: Treatment of theophylline toxicity with oral activated charcoal. *Chest* 87:325-329, 1985
 - 32) Amitai Y, Yeung AC, Moye J, Lovejoy FH: Repetitive oral activated charcoal and control of emesis in severe theophylline poisoning. *Ann Int Med* 105:386-387, 1986