

정주 아미노필린의 투여 농도에 따른 부작용에 관한 연구

인하대학교 의과대학 소아과학교실

김복기 · 임대현 · 안소현 · 광종훈 · 김정희 · 손병관

= Abstract =

Comparison between adverse effects of low and usual doses of intravenous aminophylline

Bok Ki Kim, M.D., Dae Hyun Lim, M.D., So Hyun Ahn, M.D.,
Jong Hoon Kwak, M.D., Jeong Hee Kim, M.D. and Byong Kwan Son, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Purpose : Some patients develop side effects from theophylline even at low serum concentrations. We designed a study to evaluate the side effects of theophylline.**Methods :** A Prospective, controlled trial study was conducted. The low-dose group received an intravenous aminophylline dose of 5 mg/kg/day on the first day and subsequently 10 mg/kg/day on the following two days. The usual-dose group received 10 mg/kg/day for three days and the control group received normal saline for three days. Heart rate, respiratory rate, serum concentration of theophylline, and four adverse events (irritability, sleep disturbance, jitteriness) were checked at the time of admission and at 2, 12, 24, 48, and 72 h after the start of aminophylline infusion.**Results :** Nine patients out of 37 in the low-dose group and six of 21 in the usual-dose group dropped out because of uncontrolled irritability. The serum concentrations of theophylline in dropouts (3.68 ± 1.93 $\mu\text{g/mL}$) and participants (4.12 ± 1.81 $\mu\text{g/mL}$) were not significantly different. Irritability was a more frequent side effect in the usual-dose group at 2 h, but there was no difference between the low-dose and usual-dose groups in terms of vomiting, sleep disturbance, and jitteriness. The severe adverse effects were observed in children below two years of age.**Conclusion :** Some patients dropped out regardless of the initiating aminophylline dose, especially patients under two years of age. (Korean J Pediatr 2009; 52: 441-445)**Key Words :** Aminophylline, Asthma

서 론

천식은 기관지 과민성, 기관지 폐쇄 및 기도 개형을 특징으로 하는 만성 염증성 질환으로 기관지 폐쇄의 증상을 신속히 완화시키고, 기도개형으로 인한 만성화를 줄이기 위해 약물요법을 사용한다. 지속성 천식의 일차 약제는 흡입 스테로이드이며, 2차 약제로는 β_2 -항진제, 항류코트리엔제, 테오필린 등이 사용된다¹⁾. 이중 테오필린은 기관지확장 효과, 항염증효과 및 면역조절효과가 있으며 경증 천식에서는 흡입스테로이드의 대체약물로, 중등도 이상의 천식에서는 흡입스테로이드의 보조약물로 사용되고 있다

²⁻⁵⁾. 정주형 약물인 아미노필린은 천식 급성 발작 중에 β_2 -항진제와 스테로이드 치료에도 반응을 보이지 않는 심한 발작인 경우에 사용하도록 하고 있다^{6,7)}.

아미노필린의 적절한 치료농도는 급성천식에서는 5-15 $\mu\text{g/mL}$ 으로 알려져 있다⁸⁾. 특히 영아에서는 과량투여를 피하기 위해 10 $\mu\text{g/mL}$ 이하로 유지하도록 권고하기도 하며⁹⁾, 만성천식에서 흡입스테로이드를 같이 사용하여 이보다 낮은 농도에서 항염증효과를 보인다고 알려져 있다⁴⁾. 테오필린의 부작용에는 빈맥, 오심, 구토, 경련, 중추신경계 흥분, 고혈당, 저칼륨혈증 등이 있으며 특히 소아에서는 적절한 치료농도에서도 수면장애, 구토, 활동량 증가 등의 부작용을 보일 수 있다⁵⁾. 이러한 부작용을 줄이기 위해서 적은 용량부터 시작해서 점진적으로 증량하면 일부 부작용이 줄어든다고 알려져 있으나^{10,11)} 실제 임상에서는 표준 권장량에서는 물론, 적은 용량으로 시작하여도 부작용을 보이는 경우가 드물지 않다. 이에 저자들은 표준 권장량보다 적은 용량인, GINA 가이드라인에서 천식 조절제로서 제시하는 10 mg/kg/day로 투여하여, 정주 아미노필린을 사용하는 소아에서 투여용량에 따른 부작용을 알아

Received : 12 September 2008, Revised : 30 September 2008

Accepted : 14 November 2008

Address for correspondence: Dae Hyun Lim MD

Department of Pediatrics, School of Medicine, Inha University, 7-203, Shiheung-dong, 400-711 Incheon, Korea

Tel : +82.32-890-3658, Fax : +82.32-890-2844

E-mail : dhyunlin@inha.ac.kr

이 논문은 인하대학교의 지원에 의하여 발간되었음.

보고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 3월부터 2008년 1월까지 인하대병원에 천식으로 확진된 환자 및 2회 이상의 반복적인 천명을 보여 천식의 가능성이 있는 모세기관지염 및 기관지폐이형성증, 폐쇄성기관지염으로 입원한 후 흡입 β_2 -항진제를 반복적으로 사용하였으나 천명이 지속되어 기관지 확장치료를 위해 정주 아미노필린(대한아미노필린™ 2.5%주 250 mg/10 mL, 대한약품공업, 서울, 대한민국)을 투여한 환자를 대상으로 하였다. 테오필린 대사에 영향을 줄 수 있는 만성질환자(심부전, 간질환, 신부전)와 약물(cimetidine, carbamazepine, erythromycin, theophylline)을 복용중인 환자는 제외하였으며, 그 외 음식과 감염 등에 대해서는 조절하지 않았다.

2. 방법

정주 아미노필린은 부하용량 없이 하루 용량을 연속적으로 투

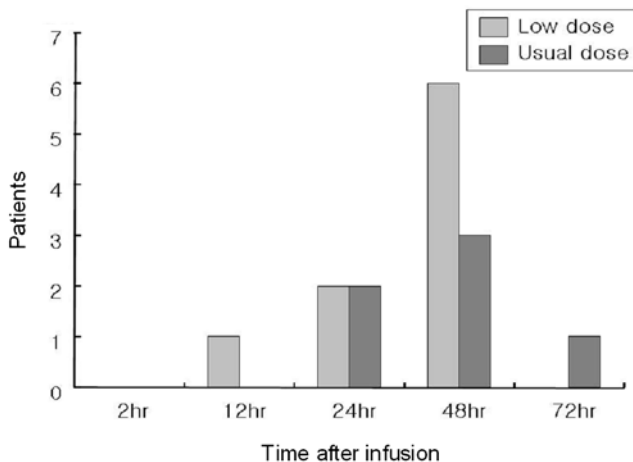


Fig. 1. Withdrawal after aminophylline infusion. 9 of low dose group and 6 of usual dose group were dropped out because of irritability.

Table 1. Demographics of the Subjects

	Low dose group (n=37)	Usual dose group (n=21)	Placebo group (n=9)
Mean age (SD), mo	21.9 (24.0)	25.2 (28.8)	25.3 (23.6)
Mean hospital day (SD)	7.8 (3.2)	8.2 (4.3)	6.4 (2.7)
Mean WBC(SD), /mm ³	12,105 (4,637)	12,819 (4,924)	12,322 (3,864)
Mean eosinophil % (SD), /mm ³	2.3 (2.0)	2.3 (2.4)	3.3 (2.7)
Mean HR (SD), bpm	131 (12)	132 (15)	128 (9)
Mean RR (SD), bpm	37 (11)	40 (10)	34 (6)

Abbreviations : SD, standard deviation; WBC, white blood cells; HR, heart rate; RR, respiratory rate

여하였으며, 투여 방법에 따라 무작위로 3개의 군으로 분류하였다. 저용량군(low dose group)에서는 투여 첫 날에 5 mg/kg/day의 용량을 생리식염수에 혼합하여 연속적으로 투여하고, 이후 2, 3일째에는 10 mg/kg/day의 용량으로 증량하여 투여하였다. 일상용량군(usual dose group)에서는 첫째 날부터 3일째까지 10 mg/kg/day의 용량을 생리식염수에 혼합하여 연속적으로 투여하였다. 대조군

을 포함한 모든 환자들에게 흡입 β_2 -항진제 또는 흡입 β_2 -항진제와 스테로이드를 투여하였다.

대상이 된 모든 환자에서는 입원시, 아미노필린 투여후 2시간, 12시간, 24시간, 48시간 그리고 72시간에 심박동수와 호흡수를 측정하였다. 입원시 혈액의 총백혈구수, 호산구 백분율 및 투여 3일째 혈액의 아미노필린 농도를 측정하였고, 투약을 중단하게 된 경우는 중단 직후에 채혈을 하였다. 부작용에 대해서는 보챔, 진전, 수면장애, 구토의 4가지에 대하여 증상점수(0: 없음-3: 심함)를 통해 평가하였다. 투여 중에 어느 항목이든지 증상점수 3점을 호소한 경우에는 아미노필린의 투여를 중단하였다.

3. 통계

자료 분석을 위한 통계처리는 SPSS version 12.0K을 이용하였으며, 세 군사이의 측정치들의 비교는 분산분석을 적용하였다. 저용량 군과 일상용량 군의 비교 및 투여를 중단한 경우와 그렇지 않은 환자들에서 비교는 교차분석 및 t-test를 사용하였고, 모든 통계치들은 P 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 환자의 특징

낮은 용량부터 시작해서 점차 증량한 저용량군과 첫날부터 일정한 용량을 사용한 일상용량군 및 위약군 환자의 일반적 특징은 Table 1과 같다. 세 군 사이에 나이, 입원기간, 혈청 백혈구 수, 호산구 백분율, 입원시 심박동 및 호흡수의 유의한 차이가 없었다.

2. 심박동과 호흡수의 변화

심박동수와 호흡수를 아미노필린 투여 후 2시간 후, 12시간 후,

Table 2. Heart Rate and Respiratory Rate over Three Consecutive Days

	Low dose group (n=37)	Usual dose group (n=21)	Control group (n=9)
Heart rate			
HR 2 hr	130.6 (15.3)	130.8 (15.5)	120.4 (6.1)
HR 12 hr*	125.9 (13.7)	128.4 (14.4)	118.4 (7.7)
HR 24 hr	123.8 (16.0)	126.1 (15.9)	119.1 (9.1)
HR 48 hr	123.2 (16.7)	123.9 (16.1)	110.2 (10.6)
HR 72 hr	119.7 (13.5)	119.7 (12.8)	108.7 (6.8)
Respiratory rate			
RR 2 hr	37.7 (10.3)	39.0 (13.0)	30.4 (4.1)
RR 12 hr	37.6 (11.6)	37.4 (11.6)	29.3 (4.4)
RR 24 hr	38.3 (11.9)	38.0 (11.5)	28.2 (4.2)
RR 48 hr*	33.8 (8.9)	35.3 (10.4)	26.9 (2.8)
RR 72 hr*	33.4 (9.0)	33.3 (9.1)	26.0 (3.7)

Low dose group : 5 mg/kg/day at day 1, 10 mg/kg/day at day 2, 3

Usual dose group : 10 mg/kg/day at day 1,2 and day 3.

Control group : β_2 agonist with/without steroid

Abbreviations : HR, heart rate; RR, respiratory rate

*Tachycardia and tachypnea were noted more frequently in aminophylline used group ($P<0.05$).

24시간 후, 48시간 후 그리고 72시간 후에 측정하였다. 투여 후 12시간 후의 심박수, 48시간 후, 72시간 후의 호흡수는 아미노필린을 투여한 군에서 대조군에 비해 빨랐다(Table 2).

3. 부작용의 증상점수의 변화

보챔, 진전, 수면장애 그리고 구토의 4가지 증상을 투여 2시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 48시간 후 그리고 72시간 후에 증상점수로 측정하였다. 진전, 수면장애, 구토는 세 군 간에 증상점수의 차이가 유의하지 않았으나, 투여 12시간 후에 아미노필린을 투여 받은 군에서 대조군에 비해 보챔은 경우가 많았다.

4. 투약을 중단한 경우와 혈중농도

증상점수 3점을 보여 투여를 중단한 경우는 저용량군 37명 중 9명(24.3%), 일상용량군 21명 중 6명(28.6%)으로(Fig. 1), 총 58명 중 15명(25.9%)에서 관찰되었다. 대부분 투여 48시간내에 보챔으로 인해 투여를 중단하게 되었으며, 아미노필린의 초기용량과 관계가 없었다($P=0.76$). 경련과 같은 중증 부작용을 보인 경우는 없었다.

저용량군과 일상용량군의 평균 테오필린 농도는 각각 $4.01 \pm 2.53 \mu\text{g/mL}$, $4.72 \pm 1.92 \mu\text{g/mL}$ ($P=0.10$)이었다. 탈락한 15명의 혈중 테오필린 농도는 평균 $3.68 \pm 1.93 \mu\text{g/mL}$ 이었고 탈락하지 않은 43명의 평균 테오필린 농도는 $4.47 \pm 2.45 \mu\text{g/mL}$ 이었으며 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.48$, Fig. 2).

5. 연령에 따른 차이

대상 환자 중 2세미만의 환자는 총 42명이었으며 이 중 약 3분

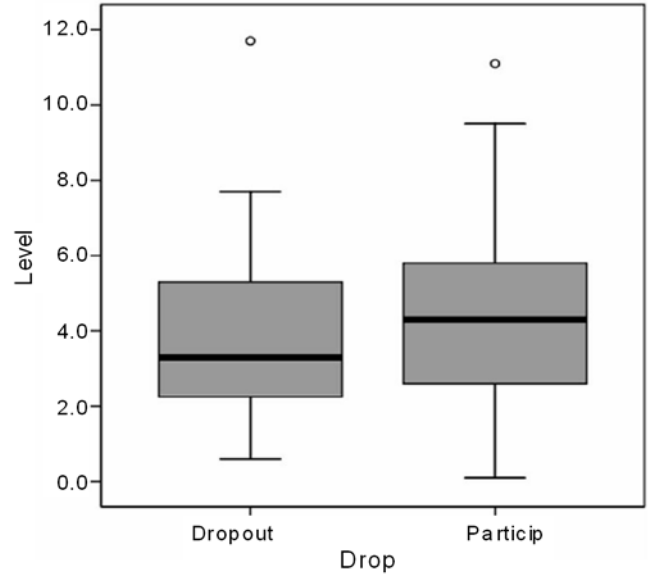


Fig. 2. Boxplot comparing serum theophylline level between dropout and participants. Serum theophylline level was not different between two groups.

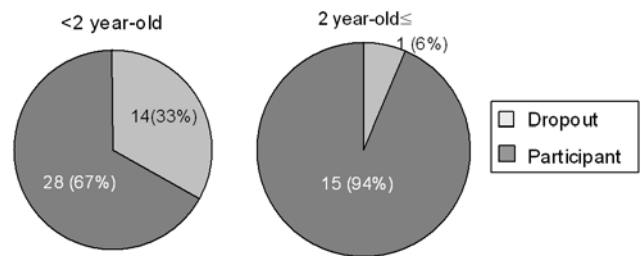


Fig. 3. Frequency of aminophylline withdrawal according to age. Most withdrawal were occurred under the age of two years.

의 1인 14명(33.3%)이 증상점수 3점을 보여 투여를 중단하였고, 2세 이상의 환자는 16명 중에 1명(6.3%)이 증상점수 3점을 보였다($P=0.04$).

고찰

일차 치료에 반응하지 않는 급성 천식발작에서 사용되는 아미노필린은 낮은 용량부터 시작하여 증량시키면 부작용을 줄일 수 있다고 알려져 있지만^{10, 11}, 본 연구에서는 낮은 용량부터 증량을 시킨 군과 처음부터 일반용량을 투여한 군에서 초기투여용량에 따른 부작용의 차이는 없었다.

아미노필린은 기관지확장효과, 항염증효과, 면역조절효과를 비롯하여 횡격막 근육의 피로를 감소시키고, 혈장의 기도유출을 감소시키는 등의 다양한 효과가 있다. 이러한 효과로 인해 급성 천식환자에서는 천식 완화제로, 만성 천식환자에서는 증상조절제로 널리 사용되어 왔으나 흔한 부작용 및 새로운 약제의 출현 등으로 사용 빈도는 이전에 비해 줄어들었다. 서구에서는 급성 천식에서

는 2세 이상의 환자에서 β_2 -항진제 등의 기관지확장제와 스테로이드에 반응하지 않는 심한 천식인 경우 아미노필린을 5 mg/kg의 부하용량을 투여한 후에 1 mg/kg/hr의 연속정맥투여 사용하도록 권장하고 있으며⁷⁾, NIH에서는 5세 이상에서 만성천식에서 흡입스테로이드의 대체제 혹은 보조제로 쓰도록 하고 있으나, 급성천식에서는 추천하지 않는다⁵⁾. 이에 비해 2005년에 개정된 일본의 권고안에서는 급성천식발작에서 β_2 -항진제와 산소 등의 초기치료에 호전이 없으면 바로 정주형 아미노필린을 사용하도록 권고하는데, 2세 이상에서는 중등도 이상의 발작에서, 2세 미만에서는 중증 발작에서 부가적인 약제로 추천하고 있다⁹⁾. 이렇게 나라마다 권고안에 차이가 있는 것은 효과와 부작용에 대해 논란이 있기 때문이다. 아미노필린을 사용하여도 폐기능, 입원기간, 흡입치료의 양의 차이가 없고, 부작용이 증가한다는 보고가 있으며¹²⁻¹⁴⁾, 다른 연구에서는 폐기능 및 천식 증상점수를 호전시키므로 심한 급성 천식에서는 아미노필린을 일찍 투여하는 것이 좋다고 하였다^{15, 16)}. 최근에 국내 연구에서는 천명의 지속시간을 감소시키고 천식 증상점수를 감소시키는 것이 증명되었다¹⁷⁾. 본 연구에서는 군 간의 입원기간 차이는 없었으나, 그 외 폐기능검사 및 천식증상점수 등을 사용하여 효과에 대해 분석하지는 않았다.

아미노필린의 부작용은 카페인과 비슷한 효과, 즉 구토, 오심, 보챌, 수면장애, 두통, 빈맥, 부정맥, 경련 및 뇌증 등이 있다. 이중 경련과 같은 심각한 부작용은 많은 경우 90-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 높은 혈장농도에서 발생하지만, 구토, 보챌 같은 가벼운 부작용은 적정 치료농도인 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서도 약 50%의 환자에서 나타날 수 있다^{11, 18)}. Yung과 South의 연구⁶⁾에서는 아미노필린 투여한 경우 오심, 구토가 각각 66%, 67%에서 발생하였고 이는 대조군과 유의한 차이를 보였다. 또 다른 연구¹³⁾에서는 14명 중 6명이 오심, 구토, 두통, 복통 등을 호소하였으며, meta-analysis¹⁹⁾에서는 구토의 위험이 3배이나, 경련, 떨림(tremor), 두통, 저칼륨혈증, 부정맥 등 다른 부작용의 위험성은 없다고 하였다. Carter 등²²⁾의 연구에서는 아미노필린의 효과는 없으나, 부작용 또한 대조군과 차이가 없었다. 국내 보고에서는 오심, 구토, 복통 등의 부작용이 31.9-44.4%에서 나타났으나 투여를 중단할 정도로 심하지 않았으며, 연령이 어릴수록 비교적 높게 나타났다²⁰⁾. 다른 연구에서는 20명 중 4명이 경한 두통, 보챌, 복통 등을 호소하였으나 투여를 중단할 정도로 심하지는 않았다¹⁷⁾. 본 연구에서는 저용량군의 24.3%, 일상용량군의 28.6%에서 보챌 등의 부작용 때문에 투여를 중단하였는데 대부분 2세 미만의 환자에서 발생하였으며, 2세 이상에서는 적었다. 연령에 따른 테오필린 반감기의 차이, 바이러스 감염, 열성 질환 등 테오필린의 대사에 영향을 주는 요인들이 조절되지 않았고 이중매감이 되지 않은 점 등은 본 연구의 한계점이며, 향후 이러한 요인을 조절하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

아미노필린의 투여용량은 부하용량 후에 1 mg/kg/hr를 연속 정맥투여하거나 연령에 따라 차이를 두어 0.5-1 mg/kg/hr (12-24 mg/kg/day)를 연속 정맥투여하는 방법이 있으며^{7, 21)}, 흡

입 β_2 -항진제를 같이 사용하는 경우 부하용량 없이 0.6-0.9 mg/kg/hr로 투여된 연구¹⁴⁾가 있다. 적절한 혈장 농도는 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ²²⁾ 혹은 5-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^{8, 9)}를 권장하며, 특히 영아에서는 발열 등 여러 가지 요인으로 인해 대사에 변화가 생길 수 있으므로 과량투여를 피하기 위해 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이하로 유지하도록 권고하기도 한다⁹⁾. 최근의 국내연구¹⁷⁾에서 기관지평활근의 확장은 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상에서 현저하지만, 흡입 β_2 -항진제를 병용할 경우 5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서도 상가작용으로 기관지확장작용의 성과를 얻을 수 있으므로, 부작용을 최소화하고 증상의 호전을 거둘 수 있는 혈중농도로 5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 를 제시하였다. 저자들의 경험으로도 일반적인 권장량에서는 보챌 같은 부작용을 보이는 경우가 드물지 않아, 저자들은 일반적인 권장량보다 적은 용량인, GINA가이드라인에서 천식 조절제로서 제시하는 10 mg/kg/day로 사용하였다. 본 연구에서는 부하용량을 투여하지 않았고 일반용량군에 10 mg/kg/day (0.44 mg/kg/hr)를 연속 정맥투여 하였는데, 이는 기존의 권장량보다 적은 용량이다. 본 연구에서 투여를 중단하게 된 대상들의 혈장 평균농도는 3일간 투여를 한 대상들과 유의한 차이가 없었으며, 부작용의 발생과 투여용량과는 관계가 없었다. 이는 처음에 낮은 용량부터 투여한 후 점차 용량을 높이면 부작용이 줄어든다고 알려진 것과는 다른 결과이다.

저자들은 급성 천식환자에서 정주 아미노필린의 부작용은 초기 투여용량과는 관계가 없다고 생각하며, 본 연구에서 사용한 용량보다 고용량 투약에 따른 연구 및 연령에 따른 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목 적 : 아미노필린을 낮은 농도(5 mg/kg/day)에서부터 점진적으로 증량할 때와 일상 용량(10 mg/kg/day)으로 시작할 때 나타나는 부작용을 비교하고자 하였다.

방 법 : 2007년 3월부터 2008년 1월까지 인하대병원 소아과에 호흡기질환으로 입원한 환아들을 대상으로 정주 아미노필린의 투여 용량을 달리하여, 투여 후 3일간의 활력 징후, 부작용 및 혈중 농도를 조사하였다.

결 과 : 저용량군 37명, 일반용량군 21명, 대조군 9명이었다. 저용량군과 보통용량군 간의 입원 시 연령, 신체활력징후, 혈액검사의 차이는 없었다. 경련과 같은 심각한 부작용은 없었다. 저용량군에서는 9명(24.3%)이 보챌, 수면장애로 아미노필린 사용을 중단하였으며, 일반용량군에서는 6명(28.6%)이 아미노필린 투여를 중단하였고, 투여를 중단한 경우의 혈중 농도(3.68±1.93 $\mu\text{g}/\text{mL}$)와 중단 없이 사용한 군의 혈중농도(4.47±2.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$)의 차이는 없었다. 투여를 중단하게 된 경우는 대부분 2세 미만의 환자에서 발생하였다.

결 론 : 저자들은 급성 천식환자에서 정주 아미노필린의 부작용은 초기 투여용량과는 관계가 없다고 생각하며, 본 연구에서 사용한 용량보다 고용량 투약에 따른 연구 및 연령에 따른 연구가

필요할 것으로 생각한다.

References

- 1) Lee HR. Update in asthma management. *Korean J Pediatr* 2006;49:581-8.
- 2) Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Antiinflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343:1006-8.
- 3) Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1907-14.
- 4) Markham A, Faulds D. Theophylline. A review of its potential steroid sparing effects in asthma. *Drugs* 1998;56:1081-91.
- 5) National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: NIH;2007.
- 6) Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998;79:405-10.
- 7) British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008;63(Suppl 4):1-121.
- 8) Self TH, Heilker GM, Alloway RR, Kelso TM, Abou-Shala N. Reassessing the therapeutic range for theophylline on laboratory report forms. *Pharmacotherapy* 1993;13:590-4.
- 9) Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. New Japanese pediatric guidelines for the treatment and management of bronchial asthma. *Pediatr Int* 2007;49:1023-31.
- 10) Weinberger M, Hendeles L. Theophylline. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy: Principles and Practice*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 1993:816-55.
- 11) Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996;334:1380-8.
- 12) Carter E, Cruz M, Chesrown S, Shieh G, Reilly K, Hendeles L. Efficacy of intravenously administered theophylline in children hospitalized with severe asthma. *J Pediatr* 1993;122:470-6.
- 13) Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, Valacer DJ. Aminophylline therapy does not improve outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations. *Pediatrics* 1994;93:205-10.
- 14) Zainudin BM, Ismail O, Yusoff K. Effect of adding aminophylline infusion to nebulised salbutamol in severe acute asthma. *Thorax* 1994;49:267-9.
- 15) Mitra A. The current role of intravenous aminophylline in acute paediatric asthma. *Minerva Pediatr* 2003;55:369-75.
- 16) Wheeler DS, Jacobs BR, Kenreigh CA, Bean JA, Hutson TK, Brill J. Theophylline versus terbutaline in treating critically ill children with status asthmaticus: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:142-7.
- 17) Youn UK, Choi JG, Koh JY, Kim MS, Kim HB, Takao F, et al. Re-evaluation of the efficacy and safety of aminophylline for children with acute asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2007;17:300-8.
- 18) Stork CM, Howland MA. Theophylline. In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, editors. *Clinical Toxicology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:412-7.
- 19) Mitra A, Bassler D, Watts K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18:CD001276.
- 20) Lee JW, Hyun HS, Lim BH, Kang IJ. The use of continuous theophylline infusion in pediatric severe bronchial asthma. *J Korean Pediatr Soc* 1989;32:678-86.
- 21) Peter Gal, Reed MD. Medications(Table 716-1). In: Nelson Textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007:2955-99.
- 22) Vozeh S, Kewitz G, Perruchoud A, Tschan M, Kopp C, Heitz M, et al. Theophylline serum concentration and therapeutic effect in severe acute bronchial obstruction: the optimal use of intravenously administered aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:181-4.