

Enoxacin과 Ciprofloxacin이 Theophylline 대사에 미치는 영향에 대한 연구

인제대학교 의과대학 내과학교실

최 수 전 · 이 봉 춘 · 김 동 순

= Abstract =

Effects of Enoxacin and Ciprofloxacin on the Theophylline Metabolism in Humans

Soo Jeon Choi, M.D., Bong Choon Lee, M.D. and Dong Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Paik Hospital, Inje Medical College, Inje University, Seoul, Korea

Some kinds of newer fluoroquinolone antibiotics are known to interact with theophylline, which is widely used as a potent bronchodilator in asthma or chronic obstructive lung disease.

To evaluate the effect of enoxacin and ciprofloxacin on the metabolism of theophylline, aminophylline was administered intravenously in bolus (6 mg/kg) over 30 minutes to 6 healthy volunteers (age: 23.3±4.2 year, body weight: 63.2±9.0 kg, height: 169.0±6.5 cm, female 3, male 3) before and after per oral 5-day medication of enoxacin and ciprofloxacin, respectively and we measured the level of theophylline in serum.

The results were as follows:

- 1) Enoxacin and ciprofloxacin did not influence the volume of distribution significantly.
- 2) Enoxacin decreased the clearance of theophylline significantly (from 42.9±14.6 ml/min to 30.1±6.3 ml/min: p<0.05), but ciprofloxacin did not cause significant decrease (to 32.8±6.2 ml/min: p>0.05).
- 3) Enoxacin increased the elimination half life of theophylline significantly (from 496±83 min to 693±32 min: p<0.001), but ciprofloxacin did not cause significant increase (to 687±222 min: p>0.05).

These results suggested that enoxacin influenced clearance and elimination half life significantly and thorough monitoring of the level of theophylline in patients with coadministration of enoxacin and theophylline was necessary. In case of ciprofloxacin, the influence on the metabolism of theophylline was not statistically significant, but one exceptionally large decrease of the clearance and increase of the elimination half life of theophylline suggested the necessity of monitoring of theophylline level during coadministration of ciprofloxacin and theophylline.

서 론

기관지천식과 만성폐색성 폐질환에서 널리 쓰이는 기관지 확장제의 하나인 theophylline 제제의 사용에 있어

서 타 약물과의 상호작용에 의한 theophylline 중독은 임상적으로 중요한 문제가 된다. 그런데 넓은 항균범위와 경구복용이 가능한 장점으로 인해 요로감염과 소화기 감염 및 호흡기감염등 여러 감염성 질환에서 투여되고 있는 fluoroquinolone 제제와 theophylline 과의 상호작용에 의한 theophylline 중독은 1984년 Wijnands등¹⁾에 의해 처음 보고되었다.

본 연구는 1990년도 인제연구장학재단의 보조에 의함. 본 연구의 요지는 1990년도 제42차 대한내과학회 추계학술대회에서 발표 되었음.

그 후 Maseson 등은 역시 enoxacin에 의한 theo-

phylline의 중독증상을 보고하였으나 ciprofloxacin의 경우 20명중 전혀 중독증상이 없었다고 하였다²⁾.

이에 저자들은 건강한 성인에서 fluoroquinolone제제인 enoxacin과 ciprofloxacin이 theophylline 대사에 미치는 영향을 비교해보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대상은 건강한 성인 6명이며 남녀 각각 3명이었다. 연령은 23.3±4.2세였으며 체중은 63.2±9.0 kg였으며 신장은 169.±6.5 cm이었다. 이 중 1명이 흡연자인데 1일 4분의 1갑이었다(Table 1).

피검자들은 채혈 수일전부터 실험이 끝날 때까지 초콜렛 커피 콜라 차 등 xanthine 성분이 들어있는 음식을 금하였다. 먼저 체중 kg 당 6mg에 해당하는 Aminophylline을 5% 포도당 수액 230 ml에 희석하여 30분간에 걸쳐서 정맥주사하였고 이후 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간에 혈액을 채취하여 혈중 theophylline 농도를 측정하였다. 그 이틀후부터 5일간에 걸쳐서 enoxacin (B-mark[®]) 200 mg을 5일간 오후 3시, 오후 11시, 오전 7시에 일일 3회 투여하였으며 enoxacin의 마지막 투여후 2시간 후에 다시 같은 방법으로 Aminophylline을 투여하고 같은 방법으로 혈액을 채취하여 혈중 theophylline 농도를 측정하였다. 이후 3주간의 세척기간을 가진후 동일인에서 ciprofloxacin (Ciprobay[®]) 250 mg을 5일간 오후 3시, 오후 11시, 오전 7시에 일일 3회 투여하였고 마지막 용량 투여후에 같은 방법으로 Aminophylline을 주사하였고 역시 같은 방법으로 혈액을 채취하여 혈중 theophylline 농도를 측정하였다.

Table 1. The Characteristics of Subjects

Subjects	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Height (cm)
1	20	F	58	166
2	19	F	62	165
3	20	F	52	160
4	25	M	61	160
5	27	M	78	178
6	29	M	68	172
Mean±SD	23.3±4.2		63.2±9.0	169.0±6.5

Theophylline의 혈중농도는 미국 Baxter Healthcare사의 Fluorometric Enzyme Immunoassay kit를 사용하여 2회 반복 측정하여 그 평균치를 취하였다.

Aminophylline 투여후의 theophylline에 대한 약리역동학적 분석은 서울대학교 의과대학 약리학 교실에서 고안한 Compartment model analysis를 이용하여 분석하였는데 약리역동학적 매개변수로는 분포용적 (Volume of distribution; Vd), 청소율 (Total body clearance), 반감기 (Elimination half life; t_{1/2e})를 구하였다.

모든 결과는 평균±표준편차로 나타내었으며 enoxacin과 ciprofloxacin 투여 전후의 통계학적 유의성은 paired t-test로 검정하였다.

결 과

1. 혈청 Theophylline 농도

건강한 성인 6명에서 체중 kg당 6 mg의 Aminophylline을 경정맥 투여후 시간에 따른 혈청 theophylline의 농도는 30분후 10.6±1.4 µg/ml, 1시간후 10.0±2.1 µg/ml, 2시간후 9.1±1.8 µg/ml, 4시간후 7.6±1.7 µg/ml, 6시간후 6.2±1.2 µg/ml, 8시간후 5.4±1.4 µg/ml, 12시간후 4.0±1.3 µg/ml였으며 enoxacin을 5일간 복용한 다음 Aminophylline을 투여한 경우에는 30분후 11.3±2.1 µg/ml, 1시간후 9.9±1.6 µg/ml, 2시간후 9.1±1.1 µg/ml, 4시간후 8.3±1.4 µg/ml, 6시간후 7.2±1.0 µg/ml, 8시간후 6.3±1.3 µg/ml, 12시간후 5.3±0.9 µg/ml였으며 3주간의 세척기간을 거친후 ciprofloxacin을 5일간 복용한 다음 Aminophylline을 투여한 경우에는 30분후 10.4±0.9 µg/ml, 1시간후 10.9±1.4 µg/ml, 2시간후 8.1±0.4 µg/ml, 4시간후 7.1±1.2 µg/ml, 6시간후 7.0±1.3 µg/ml, 8시간후 5.6±1.0 µg/ml, 12시간후 4.7±0.9 µg/ml이었다(Table 2, Fig. 1).

2. 약리역동학적 분석

건강한 성인 6명에서의 enoxacin과 ciprofloxacin 투여전후의 theophylline에 대한 약리역동학적 분석 결과는 Table 2, Fig. 1과 같으며 Compartment model analysis를 하여 분포용적 (Volume of distribution; Vd), 청소율 (Total body clearance) 및 반감기 (Elimi-

Table 2. Theophylline Concentration ($\mu\text{g/ml}$) of Serum in 6 Normal Subjects

Subjects	Time (h)	1/2	1	2	4	6	8	12
1	Control	10.65	10.45	9.35	7.85	6.70	5.85	4.35
	Enoxacin	10.15	8.95	8.05	8.20	7.40	5.95	4.70
	Ciprofloxacin	10.65	11.40	8.50	6.70	5.25	5.20	4.70
2	Control	11.35	11.70	10.05	9.05	7.50	7.30	5.65
	Enoxacin	13.40	12.00	10.75	10.60	9.00	8.80	6.20
	Ciprofloxacin	9.80	11.35	8.65	7.50	8.20	6.10	5.25
3	Control	10.75	9.80	8.85	6.70	5.75	4.60	3.25
	Enoxacin	11.10	10.50	8.95	7.45	6.50	5.90	4.45
	Ciprofloxacin	10.60	9.75	8.00	6.80	6.20	4.90	3.70
4	Control	8.80	7.60	6.80	5.95	5.00	3.75	2.35
	Enoxacin	9.95	7.90	8.55	6.75	6.20	5.35	4.45
	Ciprofloxacin	9.25	11.80	7.80	7.15	6.25	4.45	3.60
5	Control	9.35	7.85	7.35	6.00	4.75	4.35	3.05
	Enoxacin	8.80	8.80	8.20	7.40	6.55	5.50	4.70
	Ciprofloxacin	11.90	8.75	7.95	5.35	7.20	6.00	5.55
6	Control	12.80	12.80	11.65	10.05	7.55	6.40	5.15
	Enoxacin	14.15	11.00	10.20	9.35	7.70	6.10	6.30
	Ciprofloxacin	10.15	12.35	7.55	8.90	8.80	7.20	5.65
Mean \pm SD								
	Control	10.62 \pm 1.43	10.03 \pm 2.07	9.08 \pm 1.84	7.60 \pm 1.69	6.20 \pm 1.23	5.37 \pm 1.36	3.97 \pm 1.29
	Enoxacin	11.26 \pm 2.10	9.85 \pm 1.55	9.12 \pm 1.11	8.29 \pm 1.44	7.23 \pm 1.04	6.27 \pm 1.27	5.30 \pm 0.87
	Ciprofloxacin	10.39 \pm 0.91	10.90 \pm 1.36	8.08 \pm 0.42	7.07 \pm 1.16	6.98 \pm 1.34	5.64 \pm 0.99	4.74 \pm 0.91

nation half life: $t_{1/2}$)를 구하였는데 분포용적에서는 Aminophylline을 단독 투여한 후나 enoxacin이나 ciprofloxacin을 투여한 후의 경우 각각 29.1 ± 6.4 L, 29.8 ± 6.3 L, 31.0 ± 5.9 L로 서로 통계적인 유의한 차이가 없었다($p < 0.05$) (Table 3, Fig. 2). 청소율(Total body clearance)은 Aminophylline을 단독 투여한 경우 42.9 ± 14.6 ml/min이었으며 enoxacin을 복용한 후 30.1 ± 6.3 ml/min으로 유의한 감소를 보였으나($p = 0.0159$) ciprofloxacin을 복용한 후에는 32.8 ± 6.2 ml/min으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.1395$) (Table 4, Fig. 3). 그런데 enoxacin을 복용한 후와 ciprofloxacin을 복용한 후를 비교하면 유의한 차이가 없었다($p = 0.4562$). 반감기(Elimination half life)에서는 Aminophylline을 단독투여한 경우 496 ± 83 분이었으며 enox-

acin을 복용한 후의 경우 693 ± 32 분으로 유의한 증가를 볼 수 있었으나($p = 0.0008$) ciprofloxacin을 복용한 후에는 689 ± 222 분으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.0905$) (Table 5, Fig. 4). 그리고 enoxacin을 복용한 후와 ciprofloxacin을 복용한 후의 경우를 비교해 보면 서로 유의한 차이는 없었다($p = 0.9461$).

고 안

경구투여가 가능하며 넓은 항균범위를 갖고 있어서 최근에 각광을 받고 있는 fluoroquinolone 계열의 항생제가 기관지 천식과 만성폐색성 폐질환 환자에서 기관지 확장제로 쓰이는 theophylline과 상호작용을 일으켜 theophylline 혈중농도증가로 심한 부작용을 나타내는

Table 3. The Volume of Distribution (L) in 6 Normal Subjects

Subjects	1	2	3	4	5	6	Mean ± SD
Control	25.5	25.3	25.4	33.7	40.1	24.2	29.1 ± 6.4
Enoxacin	28.5	23.1	25.7	31.9	41.1	28.6	29.8 ± 6.3
Ciprofloxacin	27.3	30.7	26.5	31.0	42.5	28.2	31.0 ± 5.9

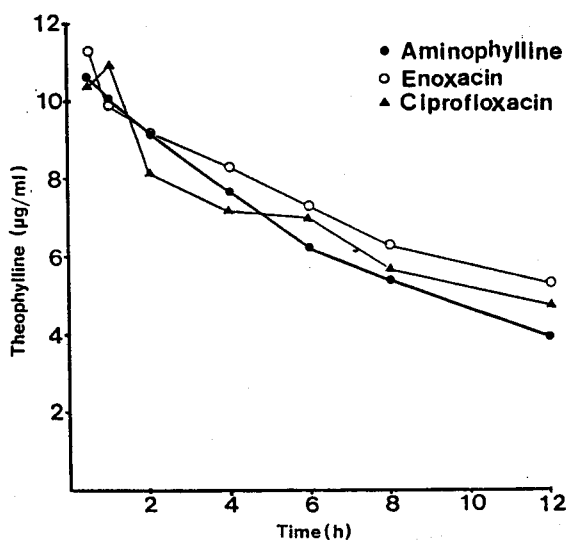


Fig. 1. Serum theophylline concentrations against time. Mean from 6 subjects before (Amp) and during coadministration of enoxacin (Enx) and ciprofloxacin (Cfx)

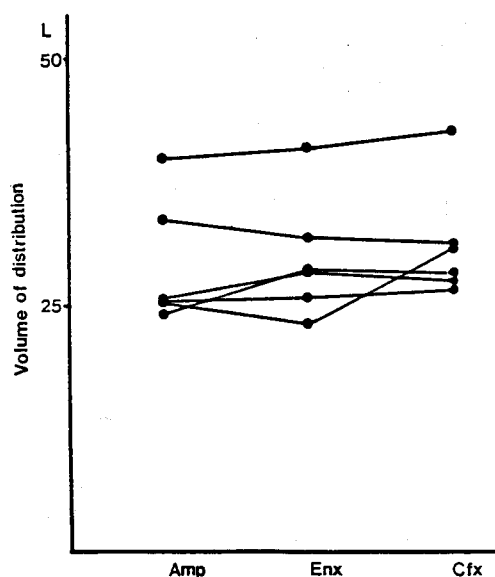


Fig. 2. Volume of distribution of theophylline before (Amp) and during coadministration of enoxacin (Enx) and ciprofloxacin (Cfx).

Table 4. The Clearance (ml/min) of Theophylline in 6 Normal Subjects

Subjects	1	2	3	4	5	6	Mean ± SD
Control	34.1	27.3	38.2	59.8	62.6	35.5	42.9 ± 14.6
Enoxacin	28.4	22.5	26.7	35.0	39.8	28.1	30.1 ± 6.3*
Ciprofloxacin	36.6	28.9	33.6	42.8	27.4	27.2	32.8 ± 6.2

* P < 0.05 vs Control

Table 5. The Half Life (min) of Theophylline in 6 Normal Subjects

Subjects	1	2	3	4	5	6	Mean ± SD
Control	518	642	477	391	473	474	496 ± 83
Enoxacin	696	712	685	632	715	715	693 ± 32*
Ciprofloxacin	516	737	557	502	1090	718	687 ± 222

* P < 0.001 vs Control

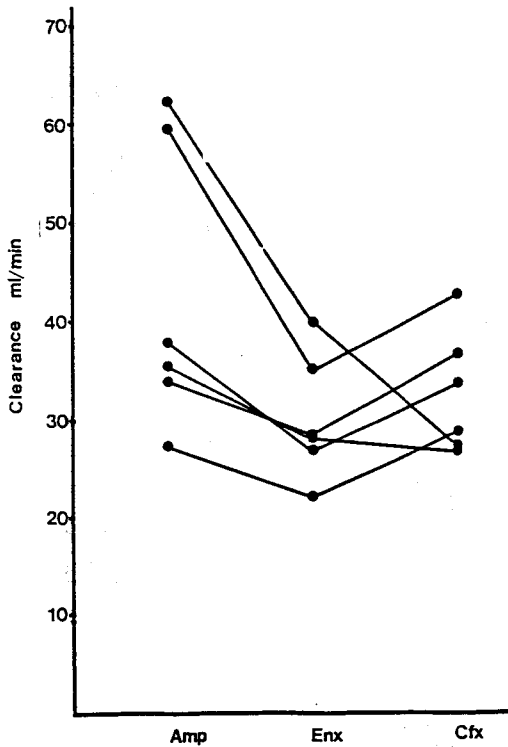


Fig. 3. Clearance of theophylline before (Amp) and during coadministration of enoxacin (Enx) and ciprofloxacin (Cfx).

사례는 1984년에 Wijnads등¹⁾이 enoxacin 투여시 처음 보고하였는데 enoxacin과의 병용투여 3일에서 4일후에 오심 구토가 있었으며 혈중 theophylline 농도가 평균 16.1 $\mu\text{g/ml}$ 증가하였다 한다. 이후 Maeson등²⁾은 만성 기관지염 환자에서 enoxacin과 pefloxacin 및 ciprofloxacin을 10일간 투여하여 본 결과 enoxacin 투여 환자에서만 부작용이 있었으며 pefloxacin과 ciprofloxacin 투여환자에서는 부작용이 없었고 또 ciprofloxacin 투여환자 6명에서 theophylline 혈중농도의 상승도 없어 theophylline 대사에 대해 enoxacin만의 상호작용이 아닌가 하고 추측하였으나 이후 Thomson등³⁾, Raof등⁴⁾, Paidipaty등⁵⁾ 여러 보고에서 ciprofloxacin 사용시 theophylline의 높은 상승례가 보고되었다. 이 중 Raof등⁴⁾은 33명의 기관지 천식 및 만성폐색성 폐질환 환자에서 ciprofloxacin 투여후 혈중 theophylline 농도가 $7.8 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$ 에서 $14.6 \pm 7.4 \mu\text{g/ml}$ 로 상승하였으며 이 중 20명(61%)에서는 평균 10.5 $\mu\text{g/ml}$ 가 상승하여 theophyllin과 ciprofloxacin의 병용

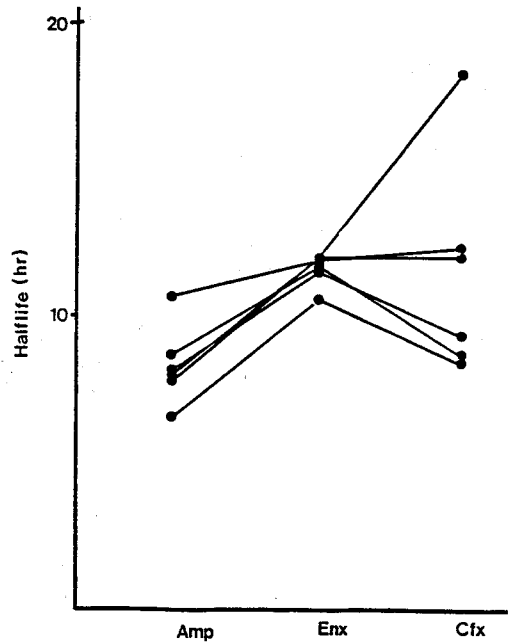


Fig. 4. Elimination half life of theophylline before (Amp) and during coadministration of enoxacin (Enx) and ciprofloxacin (Cfx).

투여시 혈중 theophylline 농도의 감시가 필요하다고 주장하였다.

Theophylline의 대사는 주로 간에서 cytochrome P-450 효소에 의해 대사되며 치료농도영역에서는 1차역학(first order kinetics)적으로 대사되나 높은 농도에서는 대사효소의 포화로 영차역학(zero order kinetics)적으로 대사되는데 8-hydroxylation과 N-demethylation 및 C-8 oxidation이 주된 대사과정이다⁷⁻⁹⁾. Sano 등¹⁰⁾은 enoxacin과 theophylline 병용 투여시 theophylline 대사의 대사물인 3-methylxanthine (3-MX), 1-methyluric acid (1-MU)와 1, 3-dimethyluric acid (1, 3-DMU)의 요중 배설이 감소되는 것을 확인하였으며 theophylline-enoxacin의 상호작용의 주기전은 간에서의 cytochrome P-450과 연관된 cytochrome P-448 system에서의 대사억제라고 추정하였으며 Wijnads등⁹⁾은 theophylline과 enoxacin이나 ciprofloxacin, pefloxacin의 상호작용은 fluoroquinolone 약제 그자체가 아닌 이 약들의 4-oxometabolite에 의한 상호작용이라고 하였다.

Fluoroquinolone 약제 투여후 theophylline의 분포용

적의 변화에 대해 Nix등¹¹⁾은 ciprofloxacin 투여후 유의한 증가가 있었다 하였으나 Sano등¹⁰⁾은 enoxacin 투여후 유의한 변화가 없었다고 하였으며 본 연구에서도 Aminophylline 단독투여시 29.1±6.4 L에서 enoxacin 투여후 29.8±6.3 L로 별 변화가 없었으며 ciprofloxacin 투여후에도 31.0±5.9 L로 유의한 변화가 없었다 (Table 3, Fig. 2). 한편 enoxacin 투여후 theophylline의 청소율의 변화에 대해 Beckmann등¹²⁾은 6일간의 enoxacin과 theophylline의 병용투여후 81.2±27.0 ml/min에서 21.±4.8 ml/min으로 73.6%의 감소를 보고한바 있으며 Sano등¹⁰⁾의 경우 3일간의 enoxacin 투여후 0.054±0.013 l/h/kg에서 0.027±0.005 l/h/kg로 50%의 심한 감소를 관찰하였고 Wijnands등¹³⁾은 3일간의 enoxacin 투여후 2명에서 39%의 청소율의 감소를 관찰하였는데 본 연구에서는 5일간의 enoxacin 투여후 42.9±14.6 ml/min에서 30.1±6.3 ml/min로 29.9%의 유의한 감소를 보였는데(p=0.0159) 본 연구에서 타 연구에 비해 상대적으로 작은 변화를 보인데 대해서는 대상례가 적은 점을 고려하더라도 향후 좀더 많은 예에서의 추사가 있어야할 것으로 생각된다. 또 ciprofloxacin 투여후의 theophylline의 청소율의 변화에 관해서는 Schwartz등¹⁴⁾이 4일간의 ciprofloxacin과 theophylline의 병용투여후 약 30%의 청소율의 감소를 보고하였고 Wijnands등⁹⁾은 5.5일간의 ciprofloxacin과 theophylline의 병용투여후 약 30.4%의 청소율의 감소를 관찰하였으며 Nix등¹¹⁾은 7일간의 ciprofloxacin의 투여후 17.8%의 청소율의 감소를 볼수 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다고(p=0.1) 하였는데 본 연구에서는 5일간의 ciprofloxacin 투여후 42.9±14.6 ml/min에서 32.8±6.2 ml/min에서 27.4 ml/min으로 56%의 감소를 보인 1예를 제외한 5예에서는 39.0±12.3 ml/min에서 33.8±6.2 ml/min로 13.3%의 감소를 보였으며 이는 theophylline의 대사에 있어서 개인차가 심한 것으로 설명할 수 있을 것으로 생각된다(Table 4, Fig. 3).

Enoxacin 투여후 theophylline의 반감기의 변화에 관해 Wijnands등¹¹⁾은 enoxacin과 theophylline의 병용투여시 3일에서 4일 이후에는 거의 20시간으로 반감기가 증가하였다고 처음 보고하였으며 또 Wijnands등¹³⁾은 2명에서 3일간의 enoxacin 투여후 각각 100%와 101.6%의 증가를 관찰하였는데 본 연구에서는 5일간의

enoxacin 투여후 496±83분에서 693±32분으로 평균 39.7%의 증가를 관찰하였는데 이는 통계적으로 유의하였으나(p=0.0008) Wijnands등¹³⁾의 보고에 비해 많은 차이를 보인것은 좀더 많은 대상례에서 추후 확인되어야 할것으로 생각된다. 한편 ciprofloxacin 투여후의 theophylline의 반감기의 변화에 대해 Wijnands등⁹⁾은 42.4%의 증가를 보고하였고 Nix등¹¹⁾도 유의한 변화가 있다하였는데 본 연구에서는 496±83분에서 687±222분으로 38.5%의 증가가 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았는데(p=0.0905) 이중 130.5%의 증가를 보인 1예를 제외한 나머지 5예에서는 500±92분에서 606±113분으로 21.2%의 증가를 보이는데 이는 theophylline의 대사의 개인차에 의한 예외적인 증가로 볼수 있을 것이다(Table 5, Fig. 4).

본 연구에서 enoxacin의 투여후 Aminophylline을 단회 주사한후 theophylline의 청소율이 평균 29.9%의 유의한 차이(p=0.0159)를 보이며 또 반감기에서 39.7%의 유의한 차이(p=0.0008)를 보인것은 타 연구에서도 이미 확인된 바이나 상대적으로 작은 차이를 보인 것에 대해서와 enoxacin과 theophylline을 병용투여한 경우에도 그럴것인가와 또 병용투여시 theophylline 용량의 감량조절 등에 관해 추후검사가 필요하리라 생각된다. 마찬가지로 본 연구에서 ciprofloxacin의 투여후 theophylline의 청소율의 감소와 반감기의 증가가 유의하지는 않았으나 변화가 있었고 1예에서는 현저한 변화가 있었던 것은 정상인에서도 예기치 않은 theophylline 중독이 올수 있다는 것을 시사한다 하겠으며 특히 간기능과 신장기능의 저하가 있는 고령의 환자에서는 병용투여시 theophylline 농도의 철저한 감시가 필요하다 하겠다.

결 론

저자들은 6명의 정상성인에서 fluoroquinolone 계열의 항생제인 enoxacin과 ciprofloxacin의 경구투여전후에 theophylline을 경정맥투여한후 혈중 theophylline 농도를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) enoxacin과 ciprofloxacin은 theophylline의 분포용적에 대하여 유의한 영향을 미치지 않았다.
- 2) enoxacin은 theophylline의 청소율을 42.9±14.6 ml/min에서 30.1±6.3 ml/min으로 유의하게 감소시켰으나(p<0.05) ciprofloxacin의 경우 32.8±6.2 ml/

min으로 감소가 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p < 0.054$).

3) enoxacin은 theophylline의 반감기를 496 ± 83 분에서 693 ± 32 분으로 유의하게 증가시켰으나($p < 0.001$) ciprofloxacin의 경우 687 ± 222 분으로 증가가 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p > 0.05$).

REFERENCES

- 1) Wijnands WJA, Van Herwaarden CLA, Vree TB: Enoxacin raises plasma theophylline concentrations (letter). *Lancet* **II**:108-109, 1984
- 2) Maeson FP, Teengs JP, Baur C, Davis BI: Quinolones and raised plasma concentrations of the theophylline (letter). *Lancet* **II**:530, 1984
- 3) Thomson AH, Thomson GD, Hepburn M, Whiting B: A clinically significant interaction between ciprofloxacin and theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* **33**:435-436, 1987
- 4) Raouf S, Wollschlager C, Kahn FA: Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* **82** (suppl 4a) 115-118, 1987
- 5) Rybak MJ, Bowles SK, Chandrasekar PH, Edwards DJ: Increased theophylline concentrations secondary to ciprofloxacin. *Drug Intell Clin Pharm* **21**:879-881, 1987
- 6) Paidipaty B, Erickson S: Ciprofloxacin-theophylline drug interaction (letter). *Crit Care Med* **18**:685-686, 1990
- 7) Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. p 627, New York, Pergamon Press, 1990
- 8) Hendeles L, Massanari M, Weinberger M: Theophylline. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, eds. *Allergy*. 3rd ed, p 686, St. Louis, CV Mosby Co, 1988
- 9) Wijnands WJA, Vree TB, Van Herwaarden CLA: The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance. *Br J Clin Pharmacol* **22**:677-683, 1986
- 10) Sano M, Kawakatsu K, Ohkita C, Yamamoto I, Takeyama M, Yamashita H, Goto M: Effects of enoxacin, ofloxacin and norfloxacin on theophylline disposition in humans. *Eur J Clin Pharmacol* **35**: 161-165, 1988
- 11) Nix DE, De Vito JM, Whitbread MA, Schentag JJ: Effect of multiple dose oral ciprofloxacin on the pharmacokinetics of theophylline and indocyanine green. *J Antimicrob Chemother* **19**:263-269, 1987
- 12) Beckmann J, Elsasser W, Gundert-Remy U, Hertrampf R: Enoxacin-a potent inhibitor of theophylline metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* **33**:227-230, 1987
- 13) Wijnands GJA, Vree TB, Janssen TJ, Guelen PJM: Drug-drug interactions affecting fluoroquinolones. *Am J Med* **87**(suppl 6c):47s-51s, 1989
- 14) Schwartz J, Jauregui L, Lettieri J, Bachmann K: Impact of ciprofloxacin on theophylline clearance and steady-state concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* **32**:75-77, 1988