

3. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (7-9 Haziran 1988, Ankara) "

Antiviral ajanlar: Profilaktik ve tedavi amaçlı kullanımları" Simpozyumu sunularından:

Paper submitted to the Symposium "Antiviral agents: Prophylactic and therapeutic usages" in the 3rd National Congress of Antibiotic and Chemotherapy (7-9 June 1988, Ankara):

ANTİVİRAL İLAÇLARIN FARMAKOKİNETİĞİ VE TOKSİKOLOJİSİ

Atila BOZKURT

Pharmacokinetics and toxicology of antiviral drugs.

Antiviral ilaçları, antibakteriyel ilaçlar ile karşılaşacaktır olursak, çok az sayıda ilaçın var olduğu görülecektir. Ayrıca piyasada var olan ilaçların büyük kısmı son 10-15 yıl içinde kullanıma girmiştir. Bu derlemede esas olarak, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmeye başlanan interferonlar (IFN) ile kimyasal olarak sentezlenen, son yıllarda giderek sayılarında artma beklenen nükleosid analoglarına bir örnek olarak aşiklovirin farmakokinetik özellikleri ile toksisiteleri tartışılmaktadır.

İNTFERONLAR:

IFN'ların vücuttaki akibetleri uygulama yolu ve dozuna bağlıdır. IFN - α intravenöz olarak verildiğinde plazmadan hızla kaybolur (Tablo 1). Yüksek doz uygulamadan sonra dolaşımda % 0.1 veya daha azı bulunmaktadır. IFN, molekülünün nisbeten ufak olması nedeniyle, glomerular filtrasyona uğrar ve daha sonra tubuluslardan reabsorbe edilerek proteolize olur (4). Bocci (7) plazma IFN α 'sının dakikada en az % 2'sinin böbrekler tarafından elimine edildiğini bildirmiştir. Dolayısıyla plazma IFN havuzu bir saatten kısa bir süre içinde temizlenmektedir. Yüksek doz uygulaması ile bu hızlı kaybı telafi etmek mümkündür. Ancak yüksek doz uygulamalarında şiddetli santral sinir sistemi toksitesi gibi sorunlar çıktıından, tedavi güçleşmektedir. Bu nedenle genellikle IFN ile yapılan klinik çalışmalarda intramusküller yol tercih edilmektedir. Çünkü i.m. uygulamada IFN esas olarak kapiller yolu ile dolaşımı ulaşmakta, tolere edilebilecek değerlerdeki plazma düzeyleri i.v.'e göre daha uzun süre idame ettirilmekte ve ayrıca katabolizması daha yavaş olmaktadır.

Bazı araştırmacılar IFN'lerin lenf havuzu yolu ile uygulanmalarının, kan dolaşımına geçişin minumuma inmesi nedeniyle daha yüksek doku düzeylerine ulaşılacağı için avantajlı olacağını ileri sürmüştür (7). Ayrıca bir diğer bekleneni bu uygulama ile devamlı infüzyona benzer bir duruma yaklaşılmasıdır. S.k. verilen IFN'nin yaklaşık yarısı, i.p. olarak verilenin ise yarısından fazlasının lenf dolaşımına girebildiği gösterilmiştir.

Tablo 1. Interferon - α 'nın bazı farmokinetik özellikleri (24).

I.v. inf.: 36 milyon IU	
Serum düzeyi	: değişken
Vss	: 0.4 L/kg (0.2-0.8)
Eliminasyon	: renal
t 1/2	: 5.1 saat (3.7-8.5)
I.m. enj.: 36 milyon IU	
Serum düzeyi	: 2.0 ng/ml (1.5-2.6)
Serum doruğu zamanı	: 3.8 saat
Biyoyararlanım	: % 80
S.k. enj.: 36 milyon IU	
Serum düzeyi	: 1.7 ng/ml (1.3-2.3)
Serum doruğu zamanı	: 7.3 saat

IFN - β ve - γ hakkında daha az bilgiye sahibiz. Yapılan ilk çalışmalarla IFN - α 'dan farklı farmakokinetic özelliklere sahip oldukları ileri sürülmüştür. Örneğin, doğal ve kısmen saflaştırılmış IFN - γ 'nın i.m. enjeksiyondan sonra absorbe olmadığı, serumda saptanabilir düzeyleri oluşturmadığı ve klinik olarak etki gösteremediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (18). Daha yeni bir çalışmada ise rekombinant HuIFNr - γ 'nın i.m. enjeksiyondan sonra % 50-70 oranında absorbe olduğu bildirilmiştir (21).

IFN'ların santral sinir sistemine geçiş son derece sınırlıdır. Santral sinir sistemi belirtilerinin ortaya çıktığı dozlarda bile BOS'da saptanabilecek düzeyler oluşmamaktadır. İnsan IFN - β 'nın maymunlara intratekal olarak uygulanmasından sonra serum kompartmanına geçtiği gösterilmiş, ancak beynin derin tabakalarında saptanamamıştır (3). Hastalara intratekal veya intraventriküler olarak IFN - β verilmesinden sonra santral sinir sistemi toksisitesinin gözlenmediği bildirilmiştir (25, 39).

IFN'ların dağılımında hedef organına yönelik bir selektivite oluşturulması mümkün görülmektedir. Şöyled ki, insan hücrelerinde antiviral etkiye sahip olan HuIFNr - α . A ve D daha çok böbreklerde, HuIFNr - A/D ise karaciğerde toplanmaktadır (27). Ayrıca ilk iki tipden farklı olarak mide dokusundaki düzeyi daha fazladır ve zamanla giderek daha da artmaktadır. IFN'ların kullanımlarını elverişli kullanabilecek bir diğer yaklaşım serum kleranslarının geciktirilmesidir. Nitekim IFN - spesifik monoklonal antikorları HuIFNr - α A ile antiproliferatif özelliklerini değiştirmeksızın bağlanabilmekte ve ilginç olarak IFN - antikor kompleksi sıçanlarda serbest IFN'a göre plazmadan 3 kez daha yavaş kaybolmaktadır (32).

IFN'ların doğal kaynaklı olmaları ve viral infeksiyonlarda endojen olarak oluşmaları nedeniyle önceleri toksik etkilere neden olmayacağına inanılıyordu. İlk çalışmalarla gözlenen etkilerin ise kullanılan preparatların yeterince saf olmaması nedeniyle içeriğindeki impüriteye bağlı olduğu kabul ediliyordu. Ancak saf IFN elde edilip kullanılması sonucu bu etkilerin çoğunun IFN'e bağlı olduğu gözlandı. Rekombinant teknoloji ile IFN'ların büyük miktarlarda elde edilmesi ile yüksek dozlara çıkıldığında ise ciddi toksik etkilere neden olduğu gözlenmiştir.

Her üç IFN tarafından benzeri toksik etkiler oluşturulmaktadır (Tablo 2). Oluşan belirtilerin karakteri ve şiddeti veriliş yolu ve doza bağlı olarak değişmektedir. Ancak bazı

toksik etkiler doza bağımlı değildir. Buna karşın tüm toksik etkiler doz azaltılması ile veya ilacı kesilmesi ile kaybolmaktadır.

Tablo 2. Interferon'ların yan tesirleri (11).

		IFN - α	IFN - β	IFN - γ
Genel				
Ateş, başağrısı, miyalji-artralji	:	(I)	(I)	(I)
Bulantı-kusma	:	(II)	(II)	(II)
Diyare	:	(III)	(II)	(II)
Anoreksi, ağırlık kaybı	:	(II)	(II)	(II)
Nörotoksisite				
Yorgunluk, letarji	:	(I)	(I)	(I)
Konfüzyon	:	(II)	(II)	(II)
Parestezi	:	(III)	(III)	(III)
Kardiyovasküler toksisite				
Hipertansiyon veya hipotansiyon	:	(II)	(II)	(II)
Hematolojik toksisite				
Nötropeni, lökopeni	:	(I)	(I)	(I)
Trombositopeni	:	(I)	(III)	-
Anemi	:	(II)	(II)	-
Hepato/nefrotoksisite				
Serum aminopeptidaz	:	(I)	(II)	(III)
Proteinürü	:	(III)	(III)	(III)
Nefrotik sendrom	:	(III)	-	(III)

(I): yan tesirin hastaların çoğunda, (II): bir kısmında, (III): ise nadiren görüldüğünü ifade etmektedir.

Genel yan tesirler: Kullanılan dozlarda en sık ve en erken gözlenen toksisite belirtisi flu-benzeri bir tablodur. Genellikle ilk üç saat içinde ateş ortaya çıkar. Tek doz IFN'den sonra oluşan bu hipertermik cevap 12-24 saat sonra spontan olarak normale döner. Ayrıca hastaların çoğunda 8-12 saat sonra başağrısı, miyalji, artralji, sersemlik, bitkinlik, bulantı ve kusma gözlenebilmektedir. Dozun tekrarlarlanması durumunda bu belirtilerin şiddetine azalma olmakta, bir diğer ifade ile tolerans gelişmektedir.

Allerjik belirtiler kısmen saflaştırılmış preparatların enjeksiyonundan sonra gözlenebilmektedir. Saf preparatlarda ise allerjik belirtiler çok daha nadiren gözlenmektedir.

Anoreksi ve ağırlık kaybı daha geç olarak oluşan belirtilerdir. Ayrıca antineoplastik ilaçları anumsatan saç dökülmesi görülebilir. Ancak bu belirti üniform değildir; örneğin, bir vakada kirpiklerde anormal derecede uzama olduğu bildirilmiştir (12).

Ateş oluşum mekanizmasına yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Dinarello ve arkadaşları (10) tavşan hipotalamusu homojenatlarda HuIFNr - α 'nın PGE sentezini artırdığını, uyanık kedilerde, 3. ventriküle HuIFNr - α enjeksiyonun hipertermiye neden olduğunu ve bu artış ile eşzamanlı olarak BOS PGE düzeyinde yükselme olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu etkiler indometasin ön tedavisi ile önlenebilmektedir.

Hemotolojik toksisite: IFN tedavisinin ilk 24 saatı içinde hastalarda genellikle geçici lökopeni görülür (24). Nadiren hücre sayısında 2000 hücre/ml'in altına düşme olur. Bazen trombositopeni bu etkiye iştirak edebilir. Her ne kadar hafif derecede anemiye neden olduğu bildirilmişse de genellikle Hb düzeyleri IFN tedavisinden etkilenmemektedir.

Nörotoksisite: IFN'lerin en önemli doz ayarlaması gerektiren ve doz-limite edici yan tesiri santral sinir sistemi ile ilgili olanlardır. Bitkinlik en sık gözlenen yan tesirdir. Genellikle kümülatif olan bu etki tedavinin kesilmesinden sonra 1-4 gün kadar devam edebilir. 100-200 milyon U/m/gün dozlarda santral disfonksiyon çok şiddetli olmakta, bazen daha ufak dozlarda bile (10-50 milyon U/m/gün) gözlenebilmektedir (31, 34). Genellikle kullanılan dozun yinelenmesi sonucu hastalar belirgin ve gittikçe artan bir şekilde letarjik hale gelirler. Somnolans, mental durum değişikliği, mood değişiklikleri, tad ve koku kaybı, hallusinasyonlar ve dezorantasyon IFN tedavisi sırasında gözlendiği bildirilen diğer santral belirtilerdir (1, 31, 34). Bunlara ilaveten EEG'de değişiklikler olduğu bildirilmektedir. Nörolojik belirliye neden olmayan ufak dozlarda, 4 milyon U/m/gün gibi, bile EEG'de değişiklikler olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (19).

Santral sinir sistemi etkilerinin oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. İlginç olarak lökosit IFN'i γ -endorfin ve ACTH ile biyolojik ve de immünolojik ortak özelliklere sahiptir (35). IFN - α 'nın antiviral aktivitesi anti-ACTH ve anti-endorfin antikorları tarafından nötrolize edilebilmekte, bu etki ACTH ve γ -endorfin tarafından önlenmektedir. Ayrıca, intraserebral HuIFNr - α enjeksiyonu farelerde, γ -endorfin ve ACTH ile olduğu gibi, analjezi, katelepsi ve immobilizasyona neden olur (5). Nalokson IFN'nin oluşturduğu bu etkileri önlemektedir. Her üç peptitte ortak olan 6 amino asitlik bir zincirin varlığı ortaya konmuştur (20). Ancak antijenik ve fonksiyonel benzerlik sadece alfa IFN için geçerlidir. Beta ve gama IFN böylesine immünolojik çapraz-reaktivite ve opiyaterjik aktivite oluşturmazlar.

Kardiyovasküler etkiler: Taşikardi genellikle ateş ile birlikte gözlenen belirtidir. Ayrıca nadiren hipotansiyon veya hipertansiyon gözlenebilir (29). Önceden kardiyotoksik antikanser bir ilaç tedavisi görmüş veya hikayesinde kalp hastalığı olan bireylerde aritmî ve miyokard infarktüsüne neden olabileceği ileri sürülmüştür (26). IFN'lerin direkt olarak kardiyotoksik etkileri yoktur.

Hepato/nefrotoksisite: IFN tedavisi sırasında genellikle karaciğer enzimlerinde geçici bir yükselme olur. Her ne kadar yüksek dozlarda verilmesinden sonra bazı hastalarda ciddi boyutlara ulaşabileceği gözlenmişse de irreversible karaciğer harabiyeti bildirilmemiştir.

Yenidoğan tavşan ve maymunlarda nefrotoksik ve de hepatotoksik olmamasına karşın, doğumdan sonraki ilk 6 gün içinde farelere yüksek doz IFN uygulanması karaciğer nekrozlarına neden olmaktadır (17). Aynı dönemde daha ufak dozlarda ise reversibel harabiyete neden olmakta ve farceler birkaç hafta sonra glomerulonefritten

ölmektedir (16). Benzeri tablo lenfositik koriyomenenjit (LCM) virus infeksiyonunda da gözlenmektedir. Gresser (15) deneysel LCM virus infeksiyonu geçiren farelerin, IFN-antikorları ile öntedavi edildikleri zaman karaciğer patolojisinde düzelleme olduğunu göstermişlerdir.

IFN'lerin nefrotoksik potensleri çok daha zayıftır. Nadiren serum kreatinin ve ürik asit düzeyinde yükselme ve idrar sedimentinde hücre sayısında artmaya neden olabileceği bildirilmektedir. Ancak önceden renal bozukluğu olan hastalarda, IFN tedavisi böbrek fonksiyonlarının hızla bozulmasına neden olmaktadır (2). Hepatoselüler karsinomada IFN'nin belirgin nefrotoksik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (13).

İlaç metabolizması: Farelerde antiviral etkiye sahip olan HuIFNr - A ve D'nin sitokrom P-450'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (28, 33). İnsanda bu konuda fazla bilgiye sahip değiliz. Bu bulgular IFN'ların ilaç metabolizması düzeyinde ilaç etkileşmelerine neden olabileceğini düşündürmektedir.

ASIKLOVİR:

Antiviral ilaçlar içinde en fazla yararlı olanı guanosin'in bir asiklik analogu olan asiklovirdir.

Asiklovirin bazı farmakokinetik özellikleri tablo 3'de gösterilmiştir Asiklovirin biyoyararlanımı % 15-30 civarındadır (38). Varicella zoster'li hastalarda veziküler asiklovir düzeyinin plazma değerine eşit olduğu gösterilmiştir (36). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda asiklovirin yaklaşık % 15'i inaktif metabolitine dönüşerek, kalan ise değişmeden idrar içinde itrah edilmektedir (9). Eliminasyon yarı ömrü böbrek bozukluğunun derecesine göre değişir. Terminal böbrek hastalarında, asiklovir plazma düzeyi yükselsel ve eliminasyon yarı ömrü 7 katına kadar uzayabilir (23). Böyle hastalarda yeniden doz ayarlaması gereklidir.

Tablo 3. Asiklovirin bazı farmakokinetik özellikleri (6).

I.v. inf.: 5 mg/kg (250 mg/m)/saat	
8 saatte bir	
Serum düzeyi	
maksimum	: 10.0 µg/ml
minimum	: 0.7 µg/ml
Proteine bağlı	: % 9-33
BOS'a geçiş	: Plazmanın % 50'si
Eliminasyon	: renal
t 1/2	: 2.5 saat
Oral, 400 mg	
Biyoyararlanım	: % 15-30
Serum düzeyi	: 0.3-2.0 µg/ml
Ser. maks. süre	: 1-4 saat
Tükürük düzeyi	: 0.2 µg/ml
Vaginal sek. düzeyi	: 0.8 µg/ml

Herpesvirusların selektif bir inhibitörü olan asiklovir, herpervirus-infekte hücreler tarafından selektif bir şekilde alınarak fosforile edilir. Asiklovir-trifosfatın herpesviral DNA polimeraza hücresel DNA polimeraza göre yüksek substrat afinitesi vardır. Bu nedenle viral DNA polimeraz selektif bir şekilde inhibe edilmiş olur. İnfekte olmamış hücreler ufak miktarda ilaç fosforile edebilir, böylece oluşan asiklovir-trifosfat deoksiguanozin-trifosfat ile hücresel DNA polimeraza karşı yarışmaya girer. Bu nedenle, infekte olmamış hücrelerin ilaçın toksik etkilerine karşı duyarlılığı hücre içinde oluşan asiklovir-trifosfat miktarına bağlıdır (37).

Hücrelerin asiklovire duyarlılığı bakımından türler arası büyük bir varyasyon vardır. Fakat insan hücre serileri, genellikle virusları inhibe eden konsantrasyonların 10, bazen 100 katı yüksek miktardaki asiklovirden etkilenmemektedirler. Ancak asiklovirin 4.5 $\mu\text{g/ml}$ (20 mmol/l) konsantrasyonda periferik kanda mononükleer hücrelerin herpes-simpleks virus antijenine verdiği cevabı inhibe ettiği bildirilmiştir (23).

İntravenöz asiklovir tedavisinin, hastaların yaklaşık % 14'ünde enjeksiyon yerinde inflamasyon ve flebite, % 4.7'sinde serum kreatinin düzeyinde geçici yükselmeye ve bir diğer % 4.7'sinde de deri döküntüsüne neden olduğu bildirilmiştir (30). Böbrek hastalığı olanlarda, dehidrate hastalarda veya aynı anda nefrotoksik bir ilaç tedavisi gören hastalarda i.v. hızlı bolus asiklovir enjeksiyonu % 10 oranında renal fonksiyonlarda geçici bozukluğa neden olabilir. Deneysel olarak yüksek doz asiklovirin hızlı bir şekilde parenteral olarak uygulanmasının kristalüriye ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu saptanmıştır (8).

Ayrıca i.v. asiklovir tedavisi gören hastaların % 1'inde letarji, tremorlar ve konfüzyon gibi ansefalopatik değişikliklerin görüldüğü bildirilmektedir (30).

Yapılan çalışmalar, immün yetmezliği olan veya olmayan hastalarda oral asiklovir tedavisinin nadiren yan tesirlere neden olduğunu göstermiştir (14, 30).

KAYNAKLAR

1. Adams F, Quesada J R, Guterman J U: Neuropsychiatric manifestations of human leucocyte interferon therapy in patients with cancer, *JAMA* 252: 938 (1984).
2. Averbuch S D, Austin H A, Sherwin S A, Antonovych T, Bunn P A, Longo D L: Acute interstitial nephritis with the nephrotic syndrome following recombinant leucocyte interferon therapy for mycosis fungoides, *N Engl J Med* 310: 32 (1984).
3. Billiau A, Heremans H, Ververken D, VanDamme J, Carton H, DeSomer P: Tissue distribution of human interferons after exogenous administration in rabbits, monkeys and mice, *Arch Virol* 68: 19 (1981).
4. Bino T, Edery H, Gertler A, Rosenberg H: Involvement of the kidney in catabolism of human leukocyte interferon, *J Gen Virol* 59: 39 (1982).
5. Blalock J E, Smith E M: A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine system, *Fed Proc* 45: 108 (1985).
6. Blum R M, Liao S H T, deMiranda P: Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children, *Am J Med* 73:186 (1982).

7. Bocci V: Evaluation of routes of administration of interferon in cancer, *Cancer Drug Delivery* 1: 337 (1984).
8. Brigden D, Fowle A, Rosing A: Acyclovir, a new antiherpetic drug: Early experience in man with systemically administered drug, "L H Collier (ed): *Developments in Antiviral Therapy*" kitabinda s.53, Academic Press, London (1980).
9. deMiranda P, Good S S, Krasny H C, Connor J D, Laskin O L: Metabolic fate of radioactive acyclovir in humans, *Am J Med* 73: 215 (1982).
10. Dinarello C A, Bernheim H A, Duff G W, Le H V, Nagabushan T L, Hamilton N C, Coceani F: Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon, *J Clin Invest* 74: 906 (1984).
11. Fenn K, Zbinden G: Toxicity of interferon and interleukin, *TIPS* 8: 100 (1987).
12. Foon K A, Dougher G: Increased growth of eyelashes in a patient given leucocyte interferon, *N Engl J Med* 311: 1259 (1984).
13. Forbes A, Johnson P J, Williams R: Recombinant human interferon in primary hepatocellular carcinoma, *J R Soc Med* 78: 826 (1985).
14. Gold D, Corey L: Acyclovir prophylaxis for Herpes simplex virus infection, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 361 (1987).
15. Gresser I: Can interferon induce disease? "K Sikora (ed): *Interferon and Cancer*" kitabinda s.95, Plenum Press, New York (1982).
16. Gresser I, Maury C, Tovey M G, Morel-Maroger L: Progressive glomerulonephritis in mice treated with interferon preparations at birth, *Nature* 263: 420 (1976).
17. Gresser I, Tovey M G, Maury C, Chouroulinkov I: Lethality of interferon preparations for newborn mice, *Nature* 258: 76 (1975).
18. Guterman J U, Rosenblum M G, Rios A, Fritsche H A, Quesada J R: Pharmacokinetic study of partially pure gamma interferon in cancer patients, *Cancer Res* 44: 4164 (1984).
19. Honisberger L, Fielding J W, Priestman T J: Neurological effects of recombinant human interferon, *Br J Med* 286: 719 (1983).
20. Jornwall H, Persson M, Ekman R: Structural comparisons of leucocyte interferon and proopiomelanocortin correlated with immunological similarities, *FEBS Lett* 137: 153 (1982).
21. Kurzrock R, Rosenblum M G, Sherwin S A, Rios A, Talpaz M, Quesada J R, Guterman J U: Pharmacokinetic, single-dose tolerance and biological activity of gamma interferon in cancer patient, *Cancer Res* 45: 2866 (1985).
22. Laskin O L, Longstel J A, Whelton A, Krasny H C: Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir, *Am J Med* 73: 197 (1982).
23. Levin M J, Leary P L, Arbeit R D: Effect of acyclovir on the proliferation of human fibroblasts and peripheral blood mononuclear cells, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 947 (1980).
24. Manner G J, Deloria L B: Pharmacology and toxicology of interferons, *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 26: 455 (1986).
25. Nagai H, Arai T, Kohno S, Kohase M: Interferon therapy for malignant brain tumors, "R Kono, J Vilcek (eds): *The Clinical Potential of Interferon*" kitabinda s.257, Univ Tokyo Press, Tokyo (1982).

26. Oldham R R: Toxic effects of interferon, *Science* 219: 902 (1983).
27. Palleroni A V, Bohoslavee O: Use of ^{125}I -interferons in pharmacokinetic and tissue distribution studies, *J Interferon Res* 4: 493 (1984).
28. Parkinson A, Lasker J, Kramer M J, Huang M T, Thomas P E: Effects of three recombinant human leucocyte interferons on drug metabolism in mice, *Drug Metab Dispos* 10: 579 (1982).
29. Priestman T J: Initial evaluation of human lymphoblastoid interferon in patients with advanced malignant disease, *Lancet* 2: 113 (1980).
30. Richards D M, Carmine A A, Brogden R N, Heel R C, Speight T M, Avery G S: Acyclovir; a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy, *Drugs* 26: 378 (1983).
31. Rohatiner A Z S, Prior P F, Burton A C, Smith A T: Central nervous system toxicity of interferon, *Br J Cancer* 47: 419 (1983).
32. Rosenblum M G, Unger B W, Guterman J U, Hersh E M, David GS, Frincke J M: Modification of leucocyte interferon pharmacology with a monoclonal antibody, *Cancer Res* 45: 2421 (1985).
33. Singh G, Renton K W, Stebbing N: Homogeneous interferon from *E.coli* depresses hepatic cytochrome p-450 and drug biotransformation, *Biochem Biophys Res Commun* 106: 1256 (1982).
34. Smedley H, Katrak M, Sikora K, Wheeler T: Neurological effects of recombinant human interferon, *Br Med J* 286: 262 (1983).
35. Smith E M, Blalock J E: Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: association with leucocyte interferon, *Proc Natl Acad Sci* 78: 7530 (1981).
36. Spector S A, Hintz M, Wyborny C, Connor J D, Keeney R E, Liao S: Treatment of Herpes simplex virus infections in immunocompromised patients with acyclovir by continuous infusion, *Am J Med* 73: 275 (1982).
37. StClair M H, Furman P A, Lubbers C M, Elion G B: Inhibition of cellular and virally induced deoxyribonucleic acid polymerases by the triphosphate of acyclovir, *Antimicrob Agents Chemother* 18: 741 (1980).
38. Straus S E, Smith H A, Brickman G, deMiranda P: Acyclovir for chronic mucocutaneos Herpes simplex virus infection, *Ann Int Med* 96: 270 (1982).
39. Ueda S, Hirakawa K, Nakagawa Y, Suzuki K: Brain tumors, "K. Sikora (ed): *Interferon and Cancer*" kitabundan s.129, Plenum Press, New York (1982).