

Agnieszka BASTA-KAIM¹
 Bogusława BUDZISZEWSKA^{1,2}
 Władysław LASOŃ¹

Wpływ leków przeciwpadaczkowych na układ odpornościowy

Effects of antiepileptic drugs on immune system

¹Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie
 Kierownik Zakładu:
 Prof. dr hab. *Władysław Lasoń*

²Klinika Neurologii Dziecięcej Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Jagiellońskiego
 Kierownik Kliniki:
 Prof. dr hab. n. med. *Marek Kaciński*

Dodatkowe słowa kluczowe:
 leki przeciwpadaczkowe
 immunoaktywność
 cytokiny
 nadwrażliwość immunologiczna

Additional key words:
 antiepileptic drugs
 immunoactivity
 cytokines hypersensitivity of immune system

Coraz więcej dowodów świadczy, że leki przeciwpadaczkowe oprócz zasadniczego działania na ośrodkowy system nerwowy wywierają również znaczący wpływ na funkcje układu odpornościowego. Dane z badań doświadczalnych wykazały, że tradycyjne leki przeciwpadaczkowe mogą zmieniać obwodowe parametry immunologiczne. Fenytoina i karbamazepina obniżają zarówno humoralną jak i komórkową odpowiedź immunologiczną, przy czym podkreśla się w tych efektach rolę komórek CD8+. Inne badania ujawniły, że walproinian obniża odpowiedź humoralną, a fenobarbital osłabia cytotoxycyzość limfocytów T u myszy. Z drugiej strony odstawienie karbamazepiny i fenytoiny może nasilać odpowiedź autoimmunologiczną w modelu zapalenia opon mózgowych u tego gatunku zwierząt. Mniej danych zgromadzono na temat wpływu nowych leków przeciwpadaczkowych na układ immunologiczny. W tym zakresie stwierdzono, że topiramát odwraca wywołane drgawkami obniżenie aktywności proliferacyjnej limfocytów T u szczura. Felbamat, stiripentol, loreklezol i tiagabina hamowały stymulowaną miogenami aktywność proliferacyjną mysich splenocytów in vitro. Dane kliniczne wykazują, że fenytoina, karbamazepina i walproinian posiadają głównie aktywność immunosupresyjną, hamują syntezę białka w limfocytach, obniżają stosunek CD4+/CD8+ i poziom IgA oraz zmieniają stężenie IgG i IgM. Leki przeciwpadaczkowe wywierają również silny wpływ na syntezę cytokin. W badaniach in vitro karbamazepina hamuje produkcję IL-2 i IL-4, a nasila syntezę IL-10 i TGF β . U pacjentów z padaczką karbamazepina zwiększa poziom IL-2, a fenytoina podnosi stężenie IL-1 we krwi. Walproinian hamuje in vitro syntezę TNF α oraz IL-6, natomiast u pacjentów ten lek zwiększa poziom IL-1, IL-6 i IL-5. Odnośnie działań niepożądanych, lamotrygina, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina mogą wywoływać immunologiczną nadwrażliwość, przy czym reakcja ta wydaje się być związana z aktywacją specyficznych dla danych leków komórek CD4+ i CD8+, wzrostem po-

Increasing body of evidence indicate that besides the central nervous system, antiepileptic drugs may also affect the immunoactivity. Experimental data showed that classical antiepileptic drugs affect peripheral immunological parameters. To this end, phenytoin and carbamazepine attenuate both humoral and cellular response, and an engagement of CD8+ cells in these effects was suggested. Other authors reported that valproate and phenobarbital diminished humoral response and lymphocyte T cytotoxicity in mice, respectively. On the other hand, withdrawal of carbamazepine and phenytoin enhanced autoimmune response in experimental encephalomyelitis in mice. Few data concern effects of new antiepileptic drugs on immune system. It was found that topiramate reversed seizures-induced decrease in lymphocyte T proliferative activity in rats. Some new antiepileptic drugs e.g. felbamate, stiripentol, loreclezole and tiagabine suppress mitogenes - stimulated proliferative activity of mouse splenocytes in vitro. Results of clinical studies indicate that phenytoin, carbamazepine, and valproate, show immunosuppressive activity, inhibit protein synthesis in lymphocytes, decrease CD4+/CD8+ ratio, decrease IgA, and induce changes in IgG and IgM plasma levels. Cytokine synthesis is also affected by antiepileptic drugs, although in a complex manner. Carbamazepine inhibits IL-2 and IL-4 but stimulates IL-10 and TGF β production in vitro. Treatment of epileptic patients with carbamazepine increases IL-2 level, whereas phenytoin elevates IL-1 blood concentration. In vitro valproate inhibits TNF α and IL-6 production, whereas in epileptic patients this drug enhances IL-1, IL-6 and IL-5 concentration. With respect to undesired effects of antiepileptic drugs, lamotrigine, carbamazepine, phenobarbital and phenytoin may induce hypersensitivity of immune system. The suggested mechanism of the hypersensitivity involves activation of drug specific CD4+ and CD8+, increase in IL-4 and IL-5 level, receptor T polymorphism or di-

Adres do korespondencji:
 Dr hab. Agnieszka Basta-Kaim
 321-343 Kraków, ul. Smełna 12
 Tel.: +48 12 6623273
 e-mail: basta@if-pan.krakow.pl

ziomu IL-4 i IL-5, polimorfizmem receptora T lub bezpośrednim działaniem leku na receptory limfocytów T. Podsumowując, większość badań wskazuje na immunosupresyjne efekty leków przeciwpadaczkowych, chociaż w niektórych warunkach leki te mogą także stymulować aktywność układu odpornościowego. Ze względu na potencjalne znaczenie mechanizmów immunologicznych zarówno w terapeutycznych jak i niepożądanych działaniach leków przeciwpadaczkowych, potrzebne będą dalsze badania dotyczące wpływu ich długotrwałego podawania na funkcje układu odpornościowego.

Wstęp

Neurobiologiczne podłoże padaczki zostało tylko częściowo poznane. Większość badaczy skłania się obecnie ku poglądowi, że zjawisko to ma charakter wieloczynnikowy, w którym biorą udział nie tylko neuroprzebieżniki, ale także hormony i czynniki immunologiczne. Liczne, aczkolwiek często fragmentaryczne i nie powiązane ze sobą wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują na istotną rolę systemu odpornościowego w patogenezie napadów padaczkowych [1,29,44]. Przez długi czas uważano mózg za organ „immunologicznie uprzywilejowany”, lecz współczesne badania nad mikroglejem oraz przepuszczalnością bariery krew-mózg dla obwodowych czynników i komórek układu odpornościowego diametralnie zmieniło tę opinię [18]. Udowodniono m.in. że w padaczce pourazowej dochodzi do uszkodzonej tkance mózgowej do reaktywnych astroglejocyty i mikroglejocyty. Zaktywowany mikroglej uwalnia prozapalne cytokiny np. IL-1, IL-2, IL-6 oraz tlenek azotu, nasilając w ten sposób procesy ekscytotoksyczne i powstanie ogniska padaczkowego. W wyniku procesów autoimmunologicznych mogą tworzyć się przeciwciała sprzyjające nadmiernej aktywacji receptorów glutaminianergicznych np. typu GluR3, co skutkuje patologicznymi wyładowaniami i często uszkodzeniem określonych populacji komórek nerwowych. Wysoce prawdopodobny jest udział cytokin w patomechanizmach stanów drgawkowych za czym przemawia zdolność indukowania napadów przez prozapalne cytokiny w kilku zwierzęcych modelach padaczki. Z drugiej strony, drgawki zwiększają produkcję prozapalnych cytokin np. IL-6, IL-1 β , TNF α i sygnałowego białka Gp130 u szczurów [21]. W tym kontekście, interesujące jest spostrzeżenie, iż także u pacjentów z lekooporną padaczką dochodzi do wzrostu stężenia m.in. IL-6 w surowicy krwi. Uzyskano dane wskazujące na obniżenie produkcji IgA i wzrost stężenia IgM w surowicy krwi pacjentów z padaczką, a z drugiej strony istnieją racjonalne przesłanki do stosowania niektórych immunoglobulin w terapii tej choroby [44]. Ponadto wykryto u chorych z różnymi rodzajami padaczki zmniejszenie liczby limfocytów CD4+, wzrost liczby komórek CD8+, oraz obniżenie stosunku CD4+/CD8+.

Podstawowe mechanizmy interakcji leków przeciwpadaczkowych z układem immunologicznym

Biorąc pod uwagę, iż w leczeniu padaczki stosuje się przewlekle, często w submaksymalnych dawkach leki o różnorod-

rect interaction of drug with lymphocyte T receptors. Summing up, majority of antiepileptic drugs show immunosuppressive effects, however under certain conditions they can also stimulate immune system. Further studies on chronic administration of traditional and new antiepileptic drugs on immune system activity are warranted.

nych mechanizmach działania, nasuwa się pytanie czy i w jaki sposób, substancje te wpływają na odpowiedź immunologiczną. Można przewidywać, iż leki przeciwpadaczkowe będą działać pośrednio przez hamowanie czynności kontrolujących funkcję narządów immunologicznych oraz działając bezpośrednio na neurony, mikroglej, limfocyty i makrofagi. Głównymi punktami uchwytu zarówno klasycznych jak i nowej generacji leków przeciwpadaczkowych są zależne od napięcia kanały sodowe, wapniowe i potasowe, receptory jonotropowe kwasu gaminomasłowego (GABAA) – związane z kanałem chlorkowym, receptory pobudzających aminokwasów oraz niektóre enzymy i transportery neuroprzebieżników [32]. Fenytoina, lamotrygina i karbamazepina są antagonistami zależnych od napięcia kanałów sodowych, a w mniejszym stopniu wapniowych, etosuksymid blokuje niskonapięciowe kanały wapniowe typu T, natomiast retygabina jest przykładem leku aktywującego potencjało-zależny kanał potasowy. Badania elektrofizjologiczne i molekularne ujawniły obecność wielu rodzajów kanałów wapniowych, potasowych i chlorkowych na limfocytach T. Sygnał wapniowy ma zasadnicze znaczenie dla dynamicznych zmian ekspresji genów oraz ruchliwości i morfologii komórek T. Zależne od jonów wapnia zmiany w aktywności kinazy serynowo-treoninowej i kalcyneuryny prowadzą do aktywacji m.in. genu kodującego IL-2, co z kolei przy jednoczesnej aktywacji kinazy białkowej C i czynnika Ras nasila sekrecję limfokin i proliferację komórek. W limfocytach kanały chlorkowe i potasowe są zaangażowane w regulacji objętości komórki oraz w mitogenezie przez utrzymywanie prawidłowego potencjału błonowego [12]. Szczególną rolę wydają się odgrywać w limfocytach podgrupa kanałów potasowych Kv1.3, których antagoniści hamują procesy zapalne i autoimmunologiczne [13]. Interesujące są też obserwacje, że blokery kanału wapniowego typu T i prądów potasowych hamują proliferację komórek nowotworowych i limfocytów T [35,41]. Nie opublikowano dotychczas danych na temat wpływu leków przeciwpadaczkowych na ekspresję lub czynność kanałów jonowych w komórkach układu odpornościowego, jednak nie można takiej możliwości wykluczyć, ponieważ leki te na ogół wykazują niewielką specyficzność. Najważniejszą, obok antagonistów kanałów sodowych, grupą leków przeciwpadaczkowych są substancje nasilające aktywność układu GABAergicznego. GABA nie penetruje przez barierę krew-mózg, lecz obwodowe podanie GABA-mimetyków hamuje produkcję

przeciwiał oraz moduluje fagocytozę makrofagów *in vivo* [14,40]. Co więcej, opisano obecność funkcjonalnych receptorów GABAA na limfocytach T. GABA i specyficzny agonista receptora GABAA – muscimol – w sposób zależny od stężenia hamują *in vitro* proliferację komórek T, a efekt ten jest nasilany przez pentobarbital i odwracany przez antagonistów tego receptora. Ponadto, hamującym efektem GABA na proliferację komórek T towarzyszy znaczne obniżenie stymulowanej antygenem produkcji IL-2 [43]. Nie stwierdzono natomiast wpływu GABA na aktywację czynnika transkrypcyjnego NFkB uczestniczącego w regulacji ekspresji wielu genów kodujących mediatorzy stanu zapalnego w hodowli limfocytów [23]. Szereg leków przeciwpadaczkowych (fenobarbital, felbamat, talampanel, harkoseryd, topiramata) wykazuje antagonizm do receptorów pobudzających aminokwasów, których udział w regulacji aktywności układu odpornościowego jest dobrze udokumentowany [22]. Glutaminianergiczne receptory jonotropowe (NMDA) i metabotropowe (mGluRIII) regulują procesy proliferacji, dojrzewania i śmierci limfocytów u gryzoni [8]. Również ludzkie limfocyty T wykazują ekspresję receptorów NMDA, a antagoniści tego receptora blokują indukowaną fitohemaglutyniną proliferację tych komórek [28]. W hodowli ludzkich komórek T i NK (*natural killers*) kwas N-metylo-D-asparaginowy zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia i wolnych rodników oraz obniża stymulowaną interleukiną-2 produkcję interferonu- γ [26]. Ponadto, kwas glutaminowy, lecz nie GABA, uczestniczy w przypominaniu warunkowanej odpowiedzi komórek NK [20]. W pewnym ujęciu można powiedzieć, że kwas glutaminowy na ogół stymuluje, a GABA hamuje aktywność układu immunologicznego.

Wpływ leków przeciwpadaczkowych na parametry układu odpornościowego

W zgodzie z przedstawionymi powyżej danymi z zakresu podstaw interakcji układu nerwowego i odpornościowego, wyniki badań doświadczalnych potwierdzają, że leki przeciwpadaczkowe rzeczywisti wpływają na parametry immunologiczne. Opisano m.in., że fenytoina i karbamazepina obniżają humoralną i komórkową odpowiedź u myszy, przy czym istotną rolę w tym zjawisku odgrywają komórki CD8+ [2-4]. Odstawienie powyższych leków może natomiast nasilać odpowiedź autoimmunologiczną jak wykazano w doświadczalnym modelu encephalitis u myszy [7]. Odnośnie innych leków,

obserwowano obniżenie odpowiedzi humoralnej u myszy pod wpływem kwasu walproinowego [38] oraz zahamowanie cytotoxicności limfocytów T u myszy po podaniu fenobarbitalu [33]. Opisy zmian obwodowych parametrów immunologicznych pod wpływem leków przeciwpadaczkowych pojawiają się także w doniesieniach klinicznych. W większości przypadków fenytoina, karbamazepina i kwas walproinowy działały immunosupresyjnie, hamowały syntezę białka w limfocytach, obniżały stosunek CD4+/CD8+ oraz poziom IgA, ponadto zmieniały stężenia IgG i IgM w krwi pacjentów [5,9,42]. Bardzo niewiele wiadomo o wpływie nowych leków przeciwpadaczkowych na zależną od komórek T i B immunoaaktywność. Topiramát – nowy lek przeciwpadaczkowy o złożonym mechanizmie działania – stymuluje proliferację splenocytów myszy [19], a tiagabina normalizuje zredukowaną liczbę limfocytów i neutrofilii w zwierzęcym modelu depresji [37]. W ostatnich naszych badaniach *in vitro* [6] wykazaliśmy, że felbamát, tiagabina, stiripentol i lorekleszol w stężeniach mikromolarnych znamienne obniżały indukowaną mitogenami aktywność proliferacyjną splenocytów myszy szczepu C57BL/6, podczas gdy lamotrygina była nieaktywna. W tym układzie doświadczalnym dwa klasyczne leki przeciwpadaczkowe – karbamazepina i walproinian sodu nie wpływały na proliferację splenocytów indukowaną konkanawaliną A, lecz nasilały efekty lipopolisacharydu, co sugeruje, że efekty tych dwóch leków zależą od rodzaju czynnika indukującego proliferację. To może częściowo tłumaczyć, dlaczego inni autorzy nie zaobserwowali wpływu kwasu walproinowego na immunoreaktywność u myszy [10,38]. Leki przeciwpadaczkowe modulują również produkcję cytokin. W warunkach *in vitro* karbamazepina obniża poziom IL-2, IL-4, a zwiększa stężenie IL-10 oraz TGF- β [25], natomiast kwas walproinowy zmniejsza stężenie TNF- α i IL-6 poprzez wpływ na NF- κ B [17]. Benzodiazepiny *in vitro* podnoszą poziom IL-2 i obniżają poziom IL-1 [39], a fenytoina nasila stymulowaną TNF- β produkcję IL-1b w fibroblastach [11]. U chorych z padaczką karbamazepina wywołuje wzrost IL-2 [34,46], natomiast fenytoina podnosi poziom IL-1 [30]. Zwiększenie stężenia IL-1a, IL-1b, IL-6 oraz IL-5 obserwowano u pacjentów leczonych kwasem walproinowym [24,46]. Tak różnokierunkowy wpływ leków przeciwpadaczkowych na syntezę pro- i przeciwzapalnych cytokin w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie pozwala na sformułowanie jednoznacznych wniosków, jednak przynajmniej rezultaty badań klinicznych sugerują przeważnie stymulujący wpływ tych leków na produkcję prozapalnych cytokin. Ważnym problemem jest nadwrażliwość immunologiczna na leki przeciwpadaczkowe. U ok. 2% pacjentów przejawia się ona w postaci wysypki, ale może przybrać groźniejszą postać rumienia wielopostaciowego czy zespołu *Stevens-Johnsona*. Najczęściej nadwrażliwość występuje u chorych w odpowiedzi na lamotryginę, karbamazepinę i jej metabolity, fenobarbital i fenytoinę. W mechanizmach nadwrażliwości istotną rolę wydaje się odgrywać aktywacja specyficznych dla dane-

go leku komórek T CD4+ i CD8+, wzrost produkcji IL-5 i IL-4 oraz polimorfizmy receptorów limfocytów T [15,27,31,45]. U pacjentów z nadwrażliwością na lamotryginę występuje silny wzrost liczby komórek CD4+ i CD8+ przy niewielkim wzroście liczby limfocytów B (CD19) oraz podniesiony poziom IgE w surowicy krwi [16]. Wskazano także interesującą hipotezę zakładającą bezpośredni wpływ leków na receptory limfocytów T bez uprzedniego wiązania z białkiem [36].

Podsumowanie

Powyższe rozważania i fakty można podsumować w następujących punktach:

1. Leki przeciwpadaczkowe na ogół wywierają hamujący wpływ na komórkową i humoralną odpowiedź układu odpornościowego, lecz w pewnych układach doświadczalnych mogą także wykazywać działanie immunostymulujące.

2. Pomimo obecności na komórkach immunologicznych kanałów jonowych i receptorów neuroprzekaznikowych nie istnieje prosta zależność pomiędzy neuronalnym mechanizmem działania leków przeciwpadaczkowych a ich wpływem na immunoaaktywność.

3. Szczególnie istotne znaczenie kliniczne może mieć zdolność niektórych leków przeciwpadaczkowych do wzrostu produkcji prozapalnych cytokin i wywoływania nadwrażliwości immunologicznej.

4. Potrzebne są dalsze badania doświadczalne i kliniczne nad wpływem przewlekle podawanych leków przeciwpadaczkowych na układ odpornościowy.

Piśmiennictwo

1. Aarli J.A.: Epilepsy and the immune system. Arch. Neurol. 2000, 57, 1689.
2. Andrade-Mena C.E., Sardo-Olmedo J.A., Ramirez-Lizardo E.J.: Effects of phenytoin administration on murine immune function. J. Neuroimmunol. 1994, 50, 3.
3. Andrade-Mena C.E., Sardo-Olmedo J.A., Ramirez-Lizardo E.: Effects of carbamazepine on murine humoral and cellular immune responses. Epilepsia 1994, 35, 205.
4. Andrade-Mena C.E.: Immunodepression induced by carbamazepine administration is mediated by CD 8+ spleen T cells. Int. J. Tissue React. 1996, 18, 81.
5. Başaran N., Hincal F., Kansu E., Ciger A.: Humoral and cellular immune parameters in untreated and phenytoin- or carbamazepine-treated epileptic patients. Int. J. Immunopharmacol. 1994, 16, 1071.
6. Basta-Kaim A., Budziszewska B., Leśkiewicz M. et al.: The effects of new antiepileptic drugs and progabide on the mitogen-induced proliferative activity of mouse splenocytes. Pharm. Rep. 2008 (in press)
7. Black J.A., Liu S., Carrithers M. et al.: Exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis after withdrawal of phenytoin and carbamazepine. Ann. Neurol. 2007, 62, 21.
8. Boldyrev A.A., Kazey V.I., Leinsoo T.A. et al.: Rodent lymphocytes express functionally active glutamate receptors. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004, 324, 133.
9. Bostantjopoulou S., Hatzizisi O., Argyropoulou O. et al.: Immunological parameters in patients with epilepsy. Funct. Neurol. 1994, 9, 11.
10. Brouland J.P., Perriat A., Revillard J.P., Descotes J.: Sodium valproate does not alter immune competence in mice. Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1989, 11, 593.
11. Brunius G., Yucel-Lindberg T., Shinoda K., Modéer T.: Effect of phenytoin on interleukin-1 beta production in human gingival fibroblasts challenged to tumor necrosis factor alpha *in vitro*. Eur. J. Oral Sci. 1996, 104, 27.
12. Cahalan M.D., Chandy K.G.: Ion channels in the

- immune system as targets for immunosuppression. Curr. Opin. Biotechnol. 1997, 8, 749.
13. Chandy K.G., Wulff H., Beeton C. et al.: K⁺ channels as targets for specific immunomodulation. Trends Pharmacol. Sci. 2004, 25, 280.
 14. Frangulyan L.A., Manukyan R.A., Babayab N.P. et al.: Influence of neuroactive amino acids on some indexes of natural immunity. Neurohumoral Regulation of Immune Homeostasis. Leningrad, Russia.
 15. Hashizume H., Takigawa M., Tokura Y.: Characterization of drug-specific T cells in phenobarbital-induced eruption. J. Immunol. 2002, 15, 5359.
 16. Iannetti P., Raucci U., Zuccaro P., Pacifici R.: Lamotrigine hypersensitivity in childhood epilepsy. Epilepsia 1998, 39, 502.
 17. Ichijama T., Okada K., Lipton J.M. et al.: Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF-kappaB. Brain Res. 2000, 857, 246.
 18. Kaminska B., Gaweda-Walerych K., Zawadzka M.: Molecular mechanisms of neuroprotective action of immunosuppressants-facts and hypotheses. J. Cell. Mol. Med. 2004, 8, 45.
 19. Kubera M., Budziszewska B., Jaworska-Feil L. et al.: Effect of topiramate on the kainate-induced status epilepticus, lipid peroxidation and immunoreactivity of rats. Pol. J. Pharmacol. 2004, 56, 553.
 20. Kuo J.S., Chen S.F., Huang H.J. et al.: The involvement of glutamate in recall of the conditioned NK cell response. J. Neuroimmunol. 2001, 118, 245.
 21. Lehtimäki K.A., Peltola J., Koskikallio E. et al.: Expression of cytokines and cytokine receptors in the rat brain after kainic acid-induced seizures. Brain Res. Mol. Brain Res. 2003, 110, 253.
 22. Lombardi G., Dianzani C., Miglio G. et al.: Characterization of ionotropic glutamate receptors in human lymphocytes. Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 936.
 23. Loop T., Humar M., Pischke S. et al.: Thiopental inhibits tumor necrosis factor alpha-induced activation of nuclear factor kappaB through suppression of kappaB kinase activity. Anesthesiology 2003, 99, 360.
 24. Makis A.C., Tzoufi M., Kateri M.D. et al.: Valproate-induced eosinophilia in children with epilepsy: role of interleukin-5. J. Child Neurol. 2005, 20, 150.
 25. Marmurowska-Michałowska H., Szuster-Ciesielska A., Kandefer-Szerszeń M., Dubas-Slomp H.: The influence of carbamazepine on cytokine and superoxide anion production in blood leukocytes of healthy volunteers. Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska [Med]. 2004, 59, 201.
 26. Mashkina A.P., Tyulina O.V., Solovyova T.I. et al.: The excitotoxic effect of NMDA on human lymphocyte immune function. Neurochem. Int. 2007, 51, 356.
 27. Mauri-Hellweg D., Bettens F., Mauri D. et al.: Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. J. Immunol. 1995, 155, 462.
 28. Miglio G., Varsaldi F., Lombardi G.: Human T lymphocytes express N-methyl-D-aspartate receptors functionally active in controlling T cell activation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005, 338, 1875.
 29. Młodzikowska-Albrecht J., Steinborn B., Zarowski M.: Cytokines, epilepsy and epileptic drugs - is there a mutual influence? Pharmacol. Rep. 2007, 59, 129.
 30. Modéer T., Karsten J., Weintraub A. et al.: Phenytoin induces interleukin-1 production *in vitro*. Life Sci. 1989, 44, 35.
 31. Naisbitt D.J., Britschgi M., Wong G. et al.: Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. Mol. Pharmacol. 2003, 63, 732.
 32. Nicolson A., Leach J.P.: Future prospects for the drug treatment of epilepsy. CNS Drugs. 2001, 15, 955.
 33. Okamoto Y., Shimizu K., Tamura K. et al.: Effects of anticonvulsants on cellular immunity. No To Shinkei. 1989, 41, 299.
 34. Pacifici R., Paris L., Di Carlo S. et al.: Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. Epilepsia 1995, 36, 384.
 35. Panner A., Wurster R.D.: T-type calcium channels and tumor proliferation. Cell Calcium 2006, 40, 253.
 36. Pichler W.J., Beeler A., Keller M. et al.: Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. Allergol. Int. 2006, 55, 17.

37. **Pistovcakova J., Dostalek M., Sulcova A., Jezova D.:** Tiagabine treatment is associated with neurochemical, immune and behavioural alterations in the olfactory bulbectomized rat model of depression. *Pharmacopsychiatry* 2008, 41, 54.
38. **Queiroz M.L., Mullen P.W.:** Effects of sodium valproate on the immune response. *Int. J. Immunopharmacol.* 1992, 14, 1133.
39. **Ramseier H., Lichtensteiger W., Schlumpf M.:** In vitro inhibition of cellular immune responses by benzodiazepines and PK 11195. Effects on mitogen- and alloantigen-driven lymphocyte proliferation and on IL-1, IL-2 synthesis and IL-2 receptor expression. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1993, 15, 557.
40. **Ratnikov V.I., Riabinina N.E., Ostrovskaia R.U.:** Effect of GABA-ergic substances on humoral immunity. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1982, 94, 56.
41. **Scheiber R.:** Ca²⁺ signaling, intracellular pH and cell volume in cell proliferation. *J. Membr. Biol.* 2005, 205, 129.
42. **Sorrell T.C., Forbes I.J.:** Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. Studies in vivo and in vitro. *Clin. Exp. Immunol.* 1975, 20, 273.
43. **Tian J., Chau C., Hales T.G., Kaufman D.L.:** GABA(A) receptors mediate inhibition of T cell responses. *J. Neuroimmunol.* 1999, 96, 21.
44. **Urbańska E.M., Kleinrok Z.:** Immune response and epilepsy. *Pol. J. Pharmacol.* 1998, 50, 83.
45. **Wu Y., Sanderson J.P., Farrell J. et al.:** Activation of T cells by carbamazepine and carbamazepine metabolites. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 118, 233.
46. **Verrotti A., Basciani F., Trotta D. et al.:** Effect of anticonvulsant drugs on interleukins-1, -2 and -6 and monocyte chemoattractant protein-1. *Clin. Exp. Med.* 2001, 1, 133.