

Renata FERENC¹
Stanisław J. CZUCZWAR^{1,2}

Histamina a próg drgawkowy i efektywność leków przeciwpadaczkowych

Histamine and the convulsive threshold or effectiveness of antiepileptic drugs

¹Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin
Kierownik Katedry i Zakładu:
Prof. dr hab. n. med. Stanisław J. Czuczwar

²Zakład Fizjopatologii, Instytut Medycyny Wsi, Lublin
Kierownik Zakładu:
Prof. dr hab. n. med. Stanisław J. Czuczwar

Dodatkowe słowa kluczowe:

histamina
leki przeciwhistaminowe
drgawki
leki przeciwpadaczkowe

Additional key words:

histamine
antihistaminic drugs
seizures
antiepileptic drugs

Wprowadzenie: Problem oddziaływania leków przeciwhistaminowych na próg drgawkowy i efektywność leków przeciwpadaczkowych jest bardzo istotny z uwagi na globalizację chorób alergicznych w XXI wieku i konieczność przewlekłego przyjmowania różnych leków przeciwhistaminowych. Obecne doświadczalne badania na zwierzętach dostarczają coraz więcej interesujących danych o możliwej interakcji leków przeciwpadaczkowych z lekami przeciwhistaminowymi. **Cel pracy:** Celem była charakterystyka udziału histaminy oraz leków przeciwhistaminowych w aktywności drgawkowej i ocena oddziaływania leków przeciwhistaminowych z lekami przeciwpadaczkowymi. **Wyniki:** Histamina pełni rolę modulatora licznych reakcji w mózgu m.in. bierze udział w hamowaniu napadów padaczkowych przy udziale receptora H1. Antagoniści receptora H1 (antazolina, ketotifen, astemizol), szczególnie stosowane przewlekle, osłabiały działanie przeciwdrgawkowe niektórych leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny) w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy. Lekiem opornym na ten niekorzystny wpływ leków przeciwhistaminowych był walproinian. **Wniosek:** Wydaje się, że stosowanie leków przeciwhistaminowych u pacjentów z padaczką powinno być szczególnie zanalizowane pod kątem ewentualnych korzyści i ryzyka.

Background: A problem of influence of antihistaminic drugs upon the convulsive threshold and effectiveness of antiepileptic drugs appears significant because of the increasing prevalence of allergic diseases in 21st century which results in significant intake of anti-allergic drugs. Existing experimental data provide data on the possible interactions between antiepileptic and antihistaminic drugs. **The aim of study:** To characterize the importance of histamine and anti-histaminic drugs in seizure susceptibility and evaluate interactions between antiepileptic and antihistaminic drugs. **Results:** Histamine, apart from its various activities, takes also part in the inhibition of seizures via H1 histamine receptors. H1 receptor antagonists (antazoline, ketotifen, astemizole), especially when administered chronically, impaired the anticonvulsant activity of some antiepileptic drugs (phenobarbital, phenytoin, valproate) against maximal electroshock-induced convulsions in mice. Valproate was resistant to this hazardous effect of antihistaminic drugs. **Conclusion:** It may be postulated that a possible use of antihistaminic drugs in epileptic drugs needs to be carefully considered in terms of risk/benefit ratio.

Wstęp

Jeden z najdłużej znanych mediatorów zapalenia alergicznego, jakim jest histamina odkrywa swoje kolejne tajemnice. Prawie przez całe stulecie histaminę kojarzono z alergią. Tymczasem ostatnie lata przyniosły szereg istotnych, a może nawet kluczowych odkryć przenoszących główny ciężar działania histaminy na inne struktury i narządy.

Histamina czyli amina tkankowa występuje w tkankach wielu narządów, m.in. w płucach, żołądku, jelitach i macicy, chociaż w różnych stężeniach [26]. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) stwierdza się jej występowanie w neuronach histaminergicznych, w mastocytach mózgu, komórkach glejowych i śródbłonku naczyń [2]. Histami-

na działa przez 3 typy receptorów, które są obecne również w mózgu: H1, H2, H3 a kilka lat temu został także odkryty kolejny typ receptora-H4 [15,23].

Histamina jest obdarzona niezwykle silnym działaniem biologicznym, które ujawnia się zarówno w procesach fizjologicznych i patologicznych [26]. Uwalniana z komórek histamina pełni liczne funkcje: zapoczątkowuje reakcję zapalną w chorobach alergicznych poprzez wzrost przepuszczalności nabłonka, skurcz mięśni gładkich, obrzęk i stymulację zakończeń nerwowych. Skurcz oskrzeli i naczyń płucnych jest wywoływany bezpośrednio przez działanie histaminy na receptory H1 [26].

Histamina jest także jednym z ważnych i także obecnie badanych neuroprzekazni-

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. n. med. Stanisław J. Czuczwar
Katedra i Zakład Patofizjologii
20-090 Lublin, Jaczewskiego 8
Tel.: (+48 81) 718-73-65
e-mail: czuczwarj@yahoo.com

ków w OUN [11,39]. Syntetyzowana jest w cytoplazmie zakończeń neuronów, a następnie gromadzona w pęcherzykach i uwalniana do przestrzeni synaptycznych (podwzgórze, ciało migdałowate, mózdzek) [54]. Okuma i wsp. [27] wykazali, że uwalnianie histaminy może być związane z aktywnością kinazy II. Według Kamei i Okumy hamujące działanie histaminy na neurony odbywa się przy udziale układu GABA-ergicznego [20]. Podobną zależność zaobserwował Lakoski i wsp. [22]. Wiele uwagi skupia rola histaminy jako regulatora wydzielania peptydów podwzgórzowych i licznych reakcji wegetatywnych. Stężenie jej zmienia się w zależności od cyklu snu i czuwania. Jej stężenie wzrasta podczas szeregu stanów ostrych, np. odwodnienia, hipoglikemii i stresu [15].

Histamina a aktywność drgawkowa

Wyniki szeregu prac doświadczalnych wskazują, że układ histaminergiczny hamuje aktywność drgawkową w wielu testach padaczki doświadczalnej, m.in. w teście maksymalnego elektrowstrząsu, poprzez pobudzenie postsynaptycznych receptorów H1 [28]. Metopryna, poprzez podniesienie stężenia histaminy w OUN, również hamowała aktywność drgawkową [38]. Histamina zastosowana domózgowo hamowała drgawki rozniecane z jądra migdałowatego u szczurów. Podobne działanie wykazywali agoniści receptora H1 (2-metylohistamina, 2-tiazolyletyloamina) a antagoniści receptora H1 (difenhydramina i chlorfeniramina) odwracali ochronne działanie histaminy na drgawki rozniecane z jądra migdałowatego [17]. Z drugiej strony, antagoniści receptorów H2 (cymetydyna, ranitydyna i zolantyna) pozostali bez wpływu na przeciwdrgawkowe działanie histaminy [17]. Działaniem przeciwdrgawkowym w drgawkach rozniecanych charakteryzowali się także antagoniści presynaptycznych receptorów H3 poprzez nasilenie uwalniania histaminy do szczeliny synaptycznej. Działanie to było odwracane przez agonistę receptorów H3, (R)-alfa-metylohistaminę oraz przez antagonistów receptorów H1, difenhydraminę i chlorfeniraminę [17]. Stwierdzono również, iż czas trwania klonicznych napadów drgawkowych wywołanych elektrowstrząsem u myszy korelował ujemnie ze stężeniem histaminy w OUN [49]. Z kolei drgawki rozniecane z jądra migdałowatego u szczurów prowadziły do hamowania syntezy tej aminy biogennej i jej niskie stężenie w OUN prawdopodobnie umożliwia nasilenie się odpowiedzi na kolejne stymulacje jądra migdałowatego [36]. Co ciekawe, histamina hamuje także aktywność drgawkową u myszy predysponowanych genetycznie, tzw. myszy EL [44] oraz drgawki rozniecane pentyletetrazolem u szczurów [52]. Kolejne wyniki świadczą o ochronnym wpływie układu histaminowego na aktywność drgawkową, jako że zastosowanie domózgowe histaminy bądź agonisty receptora H1 (2-tiazolyletyloaminy) podnosiło próg drgawkowy dla drgawek wywołanych elektrowstrząsem i pentyletetrazolem a aktywność przeciwdrgawkowa była odwracana przez antagonistów receptora H1, piryłaminę i ketotifen ale nie przez antagonistę H2-zo-

Tabela I

Wpływ antagonistów receptorów histaminowych H1 na aktywność drgawkową.

Influence of histamine H1 receptor antagonists on seizure susceptibility.

Antagoniści receptorów H1	ECS	PTZ	Drgawki rozniecane
Feksofenadyna	0 [3]	0 [13]	NB
Difenhydramina	+ [3]	+ [13]	+ [8,17,18,20,32,37]
Piryłamina	0 [25]	+ [1,4,14,25,48,52,53]	+ [1,4,8,25,35,37,43,50,52]
Ketotifen	+ [3,16,34,46]	+ [4,48]	+ [4,8,43,50]
Chlorfeniramine	+ [3]	NB	+ [20,17,18,32]
Astemizol	+ [33,46]	0 [4]	NB
Terfenadyna	NB	NB	NB
Antazolina	+ [32,34]	NB	NB
Cetyryzyna	NB	NB	NB
Loaratadyna	NB	NB	NB
Klemastyna	NB	NB	NB

ECS, drgawki wywołane elektrowstrząsem; PTZ, aktywność drgawkowa wywołana pentyletetrazolem; +, wzrost aktywności drgawkowej; -, obniżenie aktywności drgawkowej; 0, bez wpływu; NB, nie badano. Odpowiednie pozycje piśmiennictwa w nawiasach.

Tabela II

Wpływ leków przeciwhistaminowych na przeciwdrgawkowe działanie leków przeciwpadaczkowych w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy.

Influence of antihistaminic drugs on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against maximal-electroshock induced convulsions in mice.

Leki przeciwhistaminowe	Leki przeciwpadaczkowe			
	PHT	CBZ	PB	VPA
(ostro)				
Astemizol [33,46]	-	0	-	0
Antazolina [34]	-	-	0	0
Ketotifen [34,46]	0	+	0	0
(przelekle)				
Astemizol [33,46]	-	0	-	0
Antazolina [34]	-	-	0	0
Ketotifen [34,46]	0	-	0	0

PHT, fenytoina; CBZ, karbamazepina; PB, fenobarbital; VPA - walproinian; 0, bez wpływu; +, wzrost aktywności przeciwdrgawkowej; -, obniżenie aktywności przeciwdrgawkowej. Odpowiednie pozycje piśmiennictwa podano w nawiasach.

lantadynę [48]. Zastosowanie u szczurów diety prowadzącej do obniżonej syntezy histaminy w OUN zwiększa wrażliwość zwierząt na rozniecanie drgawek pentyletetrazolem z jądra migdałowatego. Z drugiej strony aktywność drgawkowa u tych zwierząt prowadziła do wzrostu stężenia histaminy w OUN, co można traktować jako endogenny efekt obronny [5].

W związku z obserwowanym wzrostem zachorowań na choroby alergiczne coraz częściej stosuje się leczenie farmakologiczne obok zalecanej profilaktyki. Pierwszoplanową rolę odgrywają leki przeciwhistaminowe. Swoją popularność zawdzięczają skuteczności, wysokiemu profilowi bezpieczeństwa co jest szczególnie ważne przy długotrwałym leczeniu chorób alergicznych [24]. Nie oznacza to, że są to leki idealne. Leki przeciwhistaminowe stosowane w chorobach atopowych to leki blokujące receptory H1, wykazujące działanie przeciwzapalne i przeciwalergiczne. W małych stężeniach

antagoniści H1 wiążą się z receptorem kompetencyjnie. W większych stężeniach niektóre leki drugiej generacji (astemizol, loratadyna, terfenadyna) wykazują również antagonizm niekompetencyjny [24]. Pierwsza generacja tych leków (np. antazolina, difenhydramina, klemastyna, ketotifen) wykazuje dodatkowo powinowactwo do innych receptorów takich jak: muskarynowe, serotonergiczne, alfa-adrenergiczne i dopaminergiczne. Oddziaływanie na te receptory dotyczy leków dobrze przechodzących przez barierę krew-mózg OUN i jest przyczyną objawów niepożądanych (senność, ośpienie, zaburzenia koordynacji ruchowej). W takich sytuacjach obserwuje się zjawisko hamowania czynności OUN określane sedacją [24]. Leki tej grupy w małych dawkach nie są w stanie blokować obwodowych receptorów H1, natomiast mogą skutecznie zablokować ponad 70% receptorów H1 w OUN co ma wspomniane konsekwencje kliniczne [42]. Wszystkie powyższe właściwo-

ści tych leków, a zwłaszcza silne działanie hamujące aktywność OUN leków I generacji mogą ograniczać ich zastosowanie kliniczne [24,41]. Okazało się także, że leki II generacji mogą powodować efekty kardiotoksyczne a nawet senność [40].

W latach 80-tych XX wieku wprowadzono do leczenia pierwsze wybiórcze leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, które nie przechodzą lub słabo przechodzą przez barierę krew-mózg, mają powinowactwo wyłącznie do receptora H1 i długi okres półtrwania. Wybiórcze działanie i słabe przechodzenie tej grupy leków przez barierę krew-mózg decyduje, że są pozbawione wielu działań niepożądanych. Dlatego leki tej grupy zastępują obecnie klasyczne leki przeciwhistaminowe (I generacji) w chorobach alergicznych. Należą już do podstawowych preparatów leczniczych stosowanych we współczesnej alergologii [40].

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie antagonistów receptora H1 może wywoływać napady u dzieci zdrowych [30,41]. *Wyngarden* i *Seever* [41] stwierdzili, iż leki przeciwhistaminowe (difenhydramina, metopirylamina) prowokują drgawki u dzieci do 2 roku życia. Podobne obserwacje pochodzą z badań na zwierzętach i potwierdzają wywołanie przez niektóre leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H1 (pirylamina, difenhydramina, ketotifen) zmian behawioralnych, napadów drgawkowych i zmian w zapisie EEG. W przeciwieństwie do nich loratadyna i cetyryzyna nie wykazały takich właściwości u szczurów poddanych procedurze rozniecania drgawek z jądra migdałowatego [8].

Leki II generacji nie miały niekorzystnego wpływu na aktywność drgawkową, w przeciwieństwie do leków I generacji. Wynika to z badań *Kamei* i wsp. [19], w których porównywano loratadynę i ebastynę do leków I generacji (pirylamina, difenhydramina, chlorofeniramina) oraz z publikacji *Jin* i wsp. [13], w której oceniano feksofenadynę i difenhydraminę. Podobnych wyników dostarczyły badania *Yokoyamy* i wsp. [50]. Ketotifen i pirylamina zwiększają szybkość rozniecania drgawek u szczurów, w przeciwieństwie do obwodowych antagonistów receptora H1 (epinastyna) [50]. Porównawcza ocena działania neurofarmakologicznego niektórych antagonistów receptora H1 (difenhydraminy, pirylaminy i ketotifenu) wykazała ich działanie sedatywne w niskich dawkach, a w wysokich dawkach zmiany zapisu EEG i wywołanie drgawek [31].

Kamei i wsp. [18] obserwowali hamowanie rozniecania drgawek z jądra migdałowatego po podaniu L-histydyny (prekursora histaminy) i metopryny (inhibitora histaminazy). Ponadto L-histydyna nasilała przeciwdrgawkowe efekty karbamazepiny i fenytoiny w drgawkach wywołanych maksymalnym elektrowstrząsem u myszy [21]. *Gerald* i *Richter* [9] analizowali wpływ różnych czynników histaminergicznych, w tym m.in. leków przeciwhistaminowych H1 na wystąpienie aktywności drgawkowej. Wyniki te znajdują potwierdzenie w późniejszych doniesieniach, z których wynika, że mechanizm histaminergiczny odgrywa istotną rolę w hamowaniu drgawek przy udziale receptora H1 [29], jak również że hamuje do-

świadczalną epileptogenezę indukowaną pentyletetrazolem u szczurów [51]. Natomiast u myszy ze zmniejszoną aktywnością dekarboksylazy L-histydyny lub ze zmniejszoną gęstością receptorów H1 obserwowano przyspieszenie procesu rozniecania aktywności drgawkowej [10]. Zbiornicze wyniki dotyczące wpływu układu histaminergicznego na aktywność drgawkową umieszczono w tabeli I.

Interakcja leków przeciwhistaminowych z lekami przeciwpadaczkowymi

Powszechnie dostępne leki przeciwhistaminowe są doraźnie lub przewlekle stosowane przez większą część populacji w tym również chorych na padaczkę. Interakcje leków w padaczkę są częste, wynika to z konieczności wieloletniego leczenia tej choroby. Po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych u chorych przyjmujących leki przeciwpadaczkowe należy się liczyć z możliwością wystąpienia interakcji pomiędzy tymi dwoma grupami leków. Następnym interakcji może być spotęgowanie lub zmniejszenie skuteczności jednego z leków poprzez zmianę ochronnego działania leku przeciwpadaczkowego, co może mieć implikacje kliniczne.

Z badań *Świądra* i wsp. [33] wynika, że astemizol w dawce 2 mg/kg podawany przewlekle osłabiał działanie ochronne fenobarbitalu i fenytoiny w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy, nie wpływając na efekt przeciwdrgawkowy walproinianu i karbamazepiny. Nie wpływał jednocześnie na stężenie leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi i w mózgu, co przemawia za brakiem mechanizmów farmakokinetycznych w obserwowanej interakcji [33]. W układzie ostry astemizol nie wpłynął na ochronne działanie żadnego z badanych leków przeciwpadaczkowych, chociaż podawany zarówno ostro i przewlekle obniżał próg drgawkowy [33]. W kolejnej pracy tej grupy badawczej wykazano, iż antazolina i ketotifen, zarówno po podaniu ostrym jak i przewlekle obniżały próg drgawkowy w drgawkach wywołanych elektrowstrząsem u myszy [34]. Ponadto antazolina w układzie ostrym obniżała efektywność przeciwdrgawkową karbamazepiny a w układzie przewlekle – karbamazepiny i fenytoiny. Co ciekawe, ketotifen podany w układzie ostrym zwiększał działanie ochronne karbamazepiny, natomiast stosowany przewlekle osłabiał działanie przeciwdrgawkowe tego leku w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy [34]. Ani antazolina ani ketotifen nie wpłynęły na stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi i w mózgu [34]. Zestawienie interakcji leków przeciwhistaminowych z lekami przeciwpadaczkowymi przedstawiono w tabeli II.

Podsumowanie

Przedstawione powyżej dane doświadczalne wskazują, że histamina wywiera działanie przeciwdrgawkowe poprzez pobudzenie receptorów H1. Ten sam efekt można uzyskać za pomocą antagonistów presynaptycznego receptora H3, którzy nasilają uwalnianie histaminy do szczeliny synaptycznej. Z drugiej strony leki przeciwhistaminowe I

generacji blokujące receptor histaminowy H1 wywierają efekt prokonwulsyjny oraz odwracają ochronne działanie histaminy bądź agonistów receptorów H1. Leki przeciwhistaminowe I generacji prowadziły generalnie także do osłabienia przeciwdrgawkowego efektu niektórych leków przeciwpadaczkowych. Co ciekawe, astemizol, lek II generacji, który nie penetruje do OUN po podaniu obwodowym, po zastosowaniu przewlekle także osłabiał ochronne działanie fenobarbitalu i fenytoiny. Był to efekt nieoczekiwany, którego przynajmniej częściowo wyjaśnienie może być związane z faktem, iż antagoniści receptorów H1 mogą zwiększać przepuszczalność bariery krew-mózg i tym samym przenikać do OUN [7] w stężeniach wystarczających do osłabienia efektywności niektórych leków przeciwpadaczkowych. Z badań doświadczalnych wynika więc, że leki przeciwhistaminowe I (i prawdopodobnie II) generacji mogą niekorzystnie wpłynąć na przebieg padaczki. W związku z tym należy zawsze rozważyć ryzyko zastosowania leków przeciwhistaminowych u chorych na tę chorobę.

Churchill i *Gamnon* [41] pierwsi opisali niemal 60 lat temu, że difenhydramina i tripelemamina aktywowały nieprawidłowy zapis EEG i wywoływały aktywność drgawkową u pacjentów z padaczką. Zastosowanie ketotifenu u dziecka w wieku przedszkolnym z alergią i padaczką prowokowało napady drgawkowe. Badaniem EEG potwierdzono związek pomiędzy blokadą receptorów H1 a nieprawidłowym zapisem [46]. Badania doświadczalne potwierdzają także niekorzystny wpływ antagonistów receptora H1 na aktywność drgawkową u młodych myszy i szczurów [12,42,47]. Podanie ketotifenu i pirylaminy u młodych myszy powodowało również napady odpowiadające napadom *Westa* u dzieci [45]. Przytoczone wyniki kliniczne mogą jedynie potwierdzić wcześniejszy wniosek o ostrożnym stosowaniu leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H1 u pacjentów z padaczką. Warto jest w tym miejscu podkreślić, iż walproinian był oporny na niekorzystne działanie leków przeciwhistaminowych więc pacjenci leczeni tym lekiem prawdopodobnie mogą bezpiecznie przyjmować antagonistów receptora histaminowego H1.

Piśmiennictwo

1. **Ago J., Ishikawa T., Matsumoto N. et al.:** Mechanism of imipramine-induced seizures in amygdala-kindled rats. *Epilepsy Res.* 2006, 72, 1.
2. **Brown R.E., Stevens D.R., Haas H.L.:** The physiology of brain histamine. *Prog. Neurobiol.* 2001, 63, 637.
3. **Chen C.R., Qu W.M., Qiu M.H. et al.:** Modafinil exerts a dose-dependent antiepileptic effect mediated by adrenergic alpha(1) and histaminergic H(1) receptors in mice. *Neuropharmacology* 2007, 53, 534.
4. **Chen Z., Li W.D., Zhu L.J. et al.:** Effects of histidine, a precursor of histamine, on pentyletetrazole-induced seizures in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2002, 23, 361.
5. **Chun-iei J., Eiko-Sakurai Y., Kiso et al.:** Influence of low dietary histamine on the seizure development of chemical kindling induced by pentyletetrazol in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2005, 26, 423.
6. **Churchill J.A., Gammon G.D.:** The effect of antihistamine drugs on convulsive seizures. *J. Am. Med. Assoc.* 1949, 141, 18.
7. **Dux E., Temesvari P., Szedahelyi P. et al.:** Protective effect of antihistamines on cerebral oedema in-

- duced by experimental pneumothorax in newborn piglets. *Neuroscience* 1987, 22, 317.
8. **Fuji Y., Tanaka T., Harada C. et al.:** Epileptogenic activity induced by histamine H(1) antagonists in amygdala-kindled rats. *Brain Res.* 2003, 991, 258.
 9. **Gerald M.C., Richter N.A.:** Studies on the effects of histaminergic agents on seizure susceptibility in mice. *Psychopharmacologia* 1976, 46, 277.
 10. **Hirai T., Okuma C., Harada C. et al.:** Development of amygdaloid kindling in histidine decarboxylase-deficient and histamine H1 receptor-deficient mice. *Epilepsia* 2004, 45, 309.
 11. **Inagaki N., Wada H.:** Histamine and prostanoid receptors on glial cells. *Glia* 1994, 2, 102.
 12. **Ishikawa T., Takechi K., Rachman A. et al.:** Influences of histamine H1 receptor antagonists on maximal electroshock in infant rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2007, 30, 477.
 13. **Jin C.L., Chen Z., Zhang L.S. et al.:** Effects between the first and second-generation histamine H1-antagonists on seizure development of pentylenetetrazole-induced kindling in rats. *Zhejiang Da Xue Bao Yi Xue Ban* 2004, 33, 209.
 14. **Jin C.L., Yang L.X., Wu X.H. et al.:** Effects of carnosine on amygdaloid-kindled seizures in Sprague-Dawley rats. *Neuroscience* 2005, 135, 939.
 15. **Jin C.Y., Panula P.:** The laminar histamine receptor system in human prefrontal cortex suggests multiple levels of histaminergic regulation. *Neuroscience* 2005, 132, 137.
 16. **Kakinoki H., Ishizawa K., Fukunaga M. et al.:** The effects of histamine H3-receptor antagonists on amygdaloid kindled seizures in rats. *Brain Res. Bull.* 1998, 46, 461.
 17. **Kamei C.:** Involvement of central histamine in amygdaloid kindled seizures in rats. *Behav. Brain Res.* 2001, 124, 243.
 18. **Kamei C., Ishizawa K., Kakinoki H., Fukunaga M.:** Histaminergic mechanisms in amygdaloid-kindled seizures in rats. *Epilepsy Res.* 1998, 30, 187.
 19. **Kamei C., Ohuchi M., Sugimoto Y., Okuma C.:** Mechanism responsible for epileptogenic activity by first-generation H1-antagonists in rats. *Brain Res.* 2000, 887, 183.
 20. **Kamei C., Okuma C.:** Role of central histamine in amygdaloid kindled seizures. *Nippon Yokurigoku Zasshi* 2001, 117, 329.
 21. **Kamiński R.M., Żółkowska D., Kozicka M. et al.:** L-histidine is a beneficial adjuvant for antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Amino Acids* 2004, 26, 85.
 22. **Lakoski J.M., Aghajanian G.K.:** Effects of histamine, H1 and H2 receptor antagonists on the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983, 227, 517.
 23. **Martinez-Mir M.I., Pollard H., Moreau J. et al.:** Three histamine receptors (H1, H2 and H3) visualized in the brain of human and non-human primates. *Brain Res.* 1990, 526, 322.
 24. **Nicholson A.N., Pascoe P.A., Turner C. et al.:** Sedation and histamine H1-receptor antagonism: studies in man with enantiomers of chlorpheniramine and dimethinolen. *Br. J. Pharmacol.* 1991, 104, 270.
 25. **Nishida N., Huang Z.L., Mikuni N.:** Deep brain stimulation of the posterior hypothalamus activates the histaminergic system to exert antiepileptic effect in rat pentylenetetrazol model. *Exp. Neurol.* 2007, 205, 132.
 26. **Novak I., Falus A.:** Molecular biology and role of histamine in physiological and pathological reactions. A review. *Acta Biol. Hung.* 1997, 48, 385.
 27. **Okuma C., Hirai T., Kamei C.:** Mechanism of the inhibitory effect of histamine on amygdaloid-kindled seizures in rats. *Epilepsia* 2001, 42, 1494.
 28. **Scherkl R., Hashem A., Frey H.H.:** Histamine in brain-its role in regulation of seizure susceptibility. *Epilepsy Res.* 1991, 10, 111.
 29. **Scherkl R., Hashem A., Frey H.H.:** Importance of histamine for seizure susceptibility. *Agents Actions* 1991, 33 (Suppl.), 85.
 30. **Schwarz J.F., Patterson J.H.:** Toxic encephalopathy related to antihistamine-barbiturate antiemetic medication. *Am. J. Dis. Child.* 1978, 32, 37.
 31. **Świąder M., Chwalczuk K., Wielosz M., Czuczwar S.J.:** Influence of chronic treatment with H1 receptor antagonists on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs. *Pol. J. Pharmacol.* 2001, 53, 93.
 32. **Świąder M., Kalisz A., Porębiak J. et al.:** Influence of antazoline on the anticonvulsant activity of conventional antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Pol. J. Pharmacol.* 1999, 51, 104.
 33. **Świąder M., Wielosz M., Czuczwar S.J.:** Interaction of astemizole, an H1 receptor antagonist, with conventional antiepileptic drugs in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003, 76, 169.
 34. **Świąder M., Wielosz M., Czuczwar S.J.:** Influence of antazoline and ketotifen on the anticonvulsant activity of conventional antiepileptics against maximal electroshock in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2004, 14, 307.
 35. **Tasaka K., Kamei C., Tsujimoto S., et al.:** Central effect of the potent long-acting H1- antihistamine levocabastine. *Arzneimittelforschung* 1990, 40, 1295.
 36. **Toyota H., Ito C., Ohsawa M. et al.:** Decreased central histamine in the amygdaloid kindling rats. *Brain Res.* 1998, 802, 241.
 37. **Toyota H., Ito C., Yanai K. et al.:** Histamine H1 receptor binding capacities in the amygdalas of the amygdaloid kindled rat. *J. Neurochem.* 1999, 72, 2177.
 38. **Tuomisto L., Tacke V.:** Is histamine an anticonvulsive inhibitory transmitter? *Neuropharmacology* 1986, 25, 955.
 39. **Wada H., Inagaki N., Yamatodani A., Watanabe T.:** Is the histaminergic neuron system a regulatory center for whole-brain activity? *Trends Neurosci.* 1991, 14, 415.
 40. **Walsh G.M., Annunziato L., Frossard M. et al.:** New insights into the second generation antihistamines. *Drugs* 2001, 61, 207.
 41. **Wyngarden J.B., Seevers M.H.:** The toxic effects of histaminic drugs. *J. Am. Med. Assoc.* 1951, 145, 277.
 42. **Yanai K., Ryu J.H., Watanabe T. et al.:** Histamine H1 receptor occupancy in human brains after single oral doses of histamine H1 antagonists measured by positron emission tomography. *Br. J. Pharmacol.* 1995, 116, 1649.
 43. **Yanai K., Watanabe T., Yokoyama H. et al.:** Histamine H1 receptors in human brain visualized in vivo by [¹¹C] doxepin and positron emission tomography. *Neurosci. Lett.* 1992, 137, 145.
 44. **Yawata I., Tanaka K., Nakagawa Y. et al.:** Role of histaminergic neurons in development of epileptic seizures in EL mice. *Mol. Brain Res.* 2004, 132, 13.
 45. **Yokoyama H.:** The role of central histaminergic neuron system as an anticonvulsive mechanism in developing brain. *Brain Dev.* 2001, 23, 542.
 46. **Yokoyama H., Iinuma K., Yanai K., Watanabe T. et al.:** Proconvulsant effect of ketotifen, a histamine H1 antagonist, confirmed by the use of d-chlorpheniramine with monitoring electro-encephalography. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1993, 15, 183.
 47. **Yokoyama H., Onodera K., Iinuma K., Watanabe T.:** Proconvulsive effects of histamine H1-antagonists on electrically-induced seizure in developing mice. *Psychopharmacology* 1993, 112, 199.
 48. **Yokoyama H., Onodera K., Iinuma K., Watanabe T.:** 2-Thiazolyethylamine, a selective histamine H1 agonist, decreases seizure susceptibility in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1994, 47, 503.
 49. **Yokoyama H., Onodera K., Maeyama K. et al.:** Histamine levels and clonic convulsions of electrically-induced seizure in mice: The effects of alpha-fluoromethylhistidine and metoprine. *Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol.* 1992, 346, 40.
 50. **Yokoyama H., Sato M., Iinuma K. et al.:** Centrally acting histamine H1 antagonists promote the development of amygdala kindling in rats. *Neurosci. Lett.* 1996, 217, 194.
 51. **Zhang L.S., Chen Z., Huang Y.W. et al.:** Effects of endogenous histamine on seizure development of pentylenetetrazole-induced kindling in rats. *Pharmacology* 2003, 69, 27.
 52. **Zhang L.S., Chen Z., Huang Y.W. et al.:** Effects of endogenous histamine on seizure development of pentylenetetrazole-induced kindling in rats. *Pharmacology* 2003, 69, 27.
 53. **Zhang L., Chen Z., Ren K. et al.:** Effects of clobenpropit on pentylenetetrazole-kindled seizures in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 482, 169.
 54. **Zimatakin S.M., Kuznetsova V.B., Anishchik O.V.:** The histaminergic brain neuron system. *Morfologia* 2003, 123, 97.