

**А.В.Иванов  
В.И.Опрышко**

ГУ «Днепропетровская  
медицинская академия  
МЗ Украины»

**Ключевые слова:**  
противосудорожная  
терапия, ноотропы,  
комбинированная те-  
рапия, морфологиче-  
ские изменения, по-  
бочные эффекты.

Надійшла: 11.09.2013  
Прийнята: 25.10.2013

УДК: 615.214:612.821.2:616.8-009.12

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННО- ГО ПРИМЕНЕНИЯ КАРБАМАЗЕПИНА И НООТРОПОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ПОБОЧ- НОГО ВЛИЯНИЯ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ**

*Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Исследование фармакологических свойств нестероидных противовоспалительных средств в условиях эквивалентов депрессии, эпилепсии и паркинсонизма» (номер государственной регистрации 0113U000630).*

**Реферат.** Карбамазепин, будучи одним из наиболее эффективных противосудорожных препаратов, имеет широкий спектр частых побочных эффектов, и одним из возможных путей к решению этой проблемы является сочетание карбамазепина с ноотропами. Возможность комбинации противосудорожных и ноотропных средств до сих пор требует дальнейших исследований. Цель - изучить в эксперименте на крысах и мышях эффективность комбинированного использования карбамазепина и ноотропов для снижения побочных эффектов против судорожной терапии в виде нарушения когнитивных функций мозга и работоспособности. Оценивали миорелаксирующее действие, влияние на физическую работоспособность, нейротоксичность препаратов на 4-е сутки введения ноотропов и через 30 минут после однократного введения карбамазепина. Проводилось гистологическое исследование образцов головного мозга; в морфологическом исследовании использовали дозы карбамазепина 40 мг/кг, 150 мг/кг и 720 мг/кг внутривенно. При введении карбамазепина отмечаются умеренные морфологические изменения тканей головного мозга, обусловленные реакцией со стороны микроциркуляторного русла, выраженность которых зависит от дозы препарата. Наиболее эффективными комбинациями, которые нивелируют побочные центральные эффекты карбамазепина, являются карбамазепин + глиатилин и карбамазепин + цитиколин.

**Morphologia.** – 2013. – Т. VII, № 3. – С. 37-42.

© А.В.Иванов, В.И.Опрышко, 2013

✉ valentina\_pharma@mail.ru

**Ivanov A.V., Opryshko V.I. Efficiency of combined carbamazepine and nootropa to reduce side effect of anticonvulsant therapy.**

**ABSTRACT. Background.** The high rate of epileptic disease spreading determines the need of antiepileptic drugs investigation. Carbamazepine, being one of the most effective anticonvulsant drugs, has a wide spectrum of common side effects, and one of the supposed ways to solve this problem is to combine carbamazepine with nootropes. The possibility of the combined anticonvulsant and nootropic therapy still needs further researches. **Objective.** To study the efficiency of the combined carbamazepine and nootropes use in the experiment on rats and mice to reduce the side effects of anticonvulsant therapy in the form of impaired cognitive brain function and performance. **Methods.** The research was conducted on 50 white rats and 30 white mice divided randomly in 5 groups: group 1 received carbamazepine 40mg/kg; group 2 – carbamazepine 40 mg/kg + pyracetam 500 mg/kg; group 3 – carbamazepine 40 mg/kg + citicoline 500 mg/kg; group 4 – carbamazepine 40 mg/kg + memantine 10 mg/kg; group 5 – intact animals (control group). The myorelaxing effects of the therapy, physical working capacity, neurotoxicity of the drugs were estimated on the 4<sup>th</sup> day of nootropes administration and 30 minutes after single carbamazepine administration. Histological examination of the brain specimens was performed; the doses of carbamazepine used in morphological study were 40 mg/kg, 150 mg/kg and 720 mg/kg intragastrally. **Results.** Administration of carbamazepine occurs moderate morphological changes of brain tissue caused by a reaction on the part of the microvasculature, the severity of which depends on the dose of the drug. **Conclusion.** The most effective combinations that remove the central side effects of carbamazepine are carbamazepine + gliatilin and carbamazepine + citicoline.

**Key words:** anticonvulsant therapy, nootropics, combination therapy, morphological changes, side effects.

### **Citation:**

Ivanov AV, Opryshko VI. [Efficiency of combined carbamazepine and nootropa to reduce side effect of anticonvulsant therapy]. *Morphologia*. 2013; 7(3):37-42. Russian.

## Введение

Неблагоприятные социальные и природные условия приводят к повышенной уязвимости ЦНС и распространению различных нервно-психических заболеваний. Среди многообразных форм патологии ЦНС третье место занимают эпилептические расстройства, степень распространения которых проявляет четкую тенденцию к росту. Поэтому изучение и изыскание эффективных средств противоэпилептической направленности имеет бесспорную актуальность [4]. Среди различных противосудорожных средств одним из наиболее активных и хорошо зарекомендовавших себя на практике является карбамазепин (Carbamazepine). Сложный многозвеньевой механизм действия карбамазепина сводится к ослаблению различных видов нейрогенной активности. При генерализации эпилептогенной активности препарат оказывает влияние на разные структуры мозга с превалированием эффекта в области дорзального гиппокампа и латерального гипоталамуса [2]. В тоже время, выявлено усиление апоптоза в нейронах гиппокампа и мозжечка [8].

К сожалению, у трети больных, получающих карбамазепин, возникают побочные эффекты. В частности, длительное применение карбамазепина оказывает неблагоприятное воздействие на когнитивные функции, эмоционально-двигательную сферу и состояние внутренних органов и систем. В ряде случаев препарат вызывает головную боль, шум в ушах, атаксию, мышечную слабость, повышенную утомляемость, ухудшение концентрации внимания, нарушение сознания, а в высоких дозах является причиной галлюцинаций, аритмий и гепатита [6]. В связи с этим, устранение неблагоприятных свойств карбамазепина является важной задачей как в теоретическом плане, так и, безусловно, в отношении практического здравоохранения и социального аспекта. В связи с этим оправданным и необходимым является поиск фармакотерапевтических путей устранения или снижения выраженности побочных эффектов карбамазепина, в виде нарушения умственной и физической работоспособности. Одним из путей решения данной проблемы является разработка оптимальной комбинированной терапии, направленной на профилактику вышеперечисленных осложнений.

В последнее время для устранения побочных явлений противосудорожной терапии, и терапии карбамазепином в частности, применяются ноотропы (вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, стимулирующие обучение и память, улучшающие умственную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные связи). Различные лекарственные препараты этой группы применяются для

восстановления нарушения когнитивных функций мозга и физической дееспособности, в том числе в комплексном лечении эпилепсии. Однако, возможности применения комбинированной терапии антиконвульсантов и ноотропов для оптимизации лечения больных эпилепсией еще недостаточно изучены и этой проблеме посвящены лишь единичные работы.

**Цель работы** – изучить в эксперименте на крысах и мышах эффективность комбинированного применения карбамазепина и ноотропов для снижения побочных эффектов противосудорожной терапии в виде нарушения когнитивных функций мозга и работоспособности.

## Материалы и методы

Наши исследования проведены на 50 белых нелинейных крысах массой 180-220 г и 30 белых мышах массой 17-25 г, которые содержались на стандартном рационе вивария (температура воздуха:  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , светлый/темный цикл: 12/12 часов).

В работе использованы следующие препараты: пираретам (20% раствор для инъекций, по 5 мл, производства «Дарница», Украина) в дозе 500 мг/кг, внутривенно, цитиколин («Цераксон», раствор для внутреннего применения 100 мг/1 мл по 4 мл, производства «Nuscomed») в дозе 500 мг/кг, внутривенно, мемантина гидрохлорид («Мема», таблетки по 10 мг, производства «Actavis») в дозе 10 мг/кг, внутривенно. Все ноотропы вводили 1 раз в сутки в течение 4-х дней, а карбамазепин (таблетки по 200 мг, производства «Дарница», Украина) в дозе 40 мг/кг вводили внутривенно однократно за 30 мин до эксперимента. В морфологических исследованиях использовали карбамазепин в дозах 40 мг/кг (условно терапевтическая доза), 150 мг/кг (средняя доза, превышающая условно терапевтическую в 10 раз) и 720 мг/кг (максимально переносимая доза) внутривенно. Все препараты разводили на 1% крахмальной слизи.

Все животные были случайным образом разделены на 5 групп: группа 1 получала карбамазепин 40 мг/кг; группа 2 – карбамазепин 40 мг/кг + пираретам 500 мг/кг; группа 3 – карбамазепин 40 мг/кг + цитиколин 500 мг/кг; группа 4 – карбамазепин 40 мг/кг + мемантин 10 мг/кг; группа 5 – контрольная группа (интактные животные).

**Обоснование примененных дозировок.** Дозы ноотропов и карбамазепина выбирали согласно данным литературы, а также были наработаны в нашей лаборатории. Введение ноотропных лекарственных средств продолжалось 4 дня, поскольку для достижения их терапевтического эффекта необходимы повторные приемы.

Тестирование показателей физической работоспособности является обязательным при изучении веществ, действующих на центральную нервную систему; снижение таковых свидетель-

ствует об отрицательном влиянии исследуемых препаратов на локомоторную активность вследствие нарушения координации движений, в частности, характерного для седативных лекарственных средств, транквилизаторов [7].

Исследование нейротропных свойств карбамазепина и выбранных комбинаций проводили с использованием теста «натянутая проволока» [4, 5] на крысах для изучения миорелаксирующих свойств препаратов и теста «принудительное плавание» [1, 5] на мышах для определения физической работоспособности животных. Тестирование поведенческих реакций и мышечного тонуса проводили на 4-е сутки введения ноотропов и через 30 минут после однократного введения карбамазепина. Проведение методики по изучению миорелаксирующих свойств основывалось на преимущественном изучении статического компонента как наиболее утомительного. Наличие у соединений миорелаксирующих свойств свидетельствует о потенциальном анксиолитическом эффекте или влиянии на периферические холинэргические механизмы.

Изучение нейротоксичности проводили с помощью rotarod-теста [1]. В данном тесте животных помещали на вращающийся стержень и по результатам теста оценивали сенсомоторную координацию. Тест чувствителен при повреждении базальных ганглиев и мозжечка, и используется при изучении препаратов, влияющих на двигательную функцию.

Для морфологических исследований у экспериментальных животных забирали образцы головного мозга, которые фиксировали 10% формалином и далее по стандартной методике помещали в парафиновые блоки, из которых готовили срезы. Окрашивали гистологические срезы гематоксилином и эозином. Далее производили микрофотографирование окрашенных гистологических препаратов [3].

Полученные результаты анализировали методом вариационной статистики при помощи программы статистического анализа StatPlus, AnalystSoft (2009) (см. <http://www.analystsoft.com/ru/>) на персональном компьютере. Математическая обработка включала расчеты средних арифметических значений ( $M$ ), их стандартного отклонения ( $SD$ ), вероятность разницы средних арифметических ( $p$ ) при помощи критерия Колмогорова-Смирнова и критерия хи-квадрат  $\chi^2$ .

Все экспериментальные исследования выполнены согласно «Положения об использовании животных в биомедицинских исследованиях» и Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, которые используются в экспериментах и других научных целях.

#### **Результаты и их обсуждение**

При анализе полученных результатов нами установлено, что в комбинации с карбамазепином церебропротекторы обладают более выра-

женным эффектом относительно увеличения латентного периода падения мышцей со стержня при использовании «рота-род» теста в порядке увеличения: карбамазепин + пираретам (+13,9%,  $p \leq 0,05$ ); карбамазепин + прамистар (+ 18,46%,  $p \leq 0,05$ ); карбамазепин + мемантин (+22,20%  $p \leq 0,05$ ); карбамазепин + глиатилин (+28,22%  $p \leq 0,05$ ) и карбамазепин + цитиколин (+30,7%  $p \leq 0,05$ ) по сравнению с использованием самого карбамазепина.

Так, по уменьшению латентного времени падения исследуемые группы препаратов можно распределить следующим образом: карбамазепин + цитиколин > карбамазепин + глиатилин > карбамазепин + мемантин > карбамазепин + прамистар > карбамазепин + пираретам > карбамазепин.

Анализ восстановления физической работоспособности животных показал, что она была наибольшей в сравнении с изолированным использованием карбамазепина при комбинации карбамазепина (40 мг/кг) + глиатилином (100 мг/кг) – увеличение времени плавания с грузом на 64,71% ( $p \leq 0,05$ ), а также карбамазепина 40 мг/кг с цитиколином 500 мг/кг – 47,06% ( $p \leq 0,05$ ). Вообще увеличение физической работоспособности животных по данным времени плавания с грузом (1/10 массы тела) вызывают в порядке убывания такие группы препаратов: карбамазепин + глиатилин > карбамазепин + цитиколин > карбамазепин + мемантин > карбамазепин + прамистар > карбамазепин + пираретам.

Нами установлено, что в группе контроля длительность пребывания животных на проволоке в тесте «натянутая проволока» среднем составляет  $35 \pm 5,4$  сек ( $p \leq 0,05$ ). При введении антиконвульсантов среднее время уменьшается в сравнении с контролем: при введении карбамазепина (40 мг/кг) – на 46,67% ( $p \leq 0,05$ ) и составляет  $18,67 \pm 2,58$  сек. Действие карбамазепина, который в большей степени влияет на миорелаксацию, нивелируется влиянием ноотропов и время теста в сравнении с изолированным введением препарата последовательно увеличивается при введении таких комбинаций (в порядке увеличения): карбамазепин + пираретам (2,7%,  $p \leq 0,05$ ), карбамазепин + прамистар (8,04%,  $p \leq 0,05$ ), карбамазепин + мемантин (9,82%,  $p \leq 0,05$ ), карбамазепин + цитиколин (18,75%,  $p \leq 0,05$ ), карбамазепин + глиатилин (22,32%,  $p \leq 0,05$ ). Сравнивая изменения времени миорелаксации под влиянием карбамазепина и исследуемых комбинаций мы можем расположить препараты по увеличению эффективности в такой последовательности: карбамазепин < карбамазепин + пираретам < карбамазепин + прамистар < карбамазепин + мемантин < карбамазепин + цитиколин < карбамазепин + глиатилин. Коэффициенты вариации ( $C_v, \%$ ) и процент уменьшения (-%) относительно контроля времени тес-

тов по изучению физической работоспособности животных приведены в таблице.

Как видно из таблицы большую вариабельность в сравнении с другими тестами имеет тест

плавания (колебание коэффициента вариации от 11,92% до 28,17%). По данным других тестов результаты имеют низкую или среднюю вариабельность.

Таблица

Коэффициенты вариации ( $C_v, \%$ ) и процент уменьшения ( $-\%$ ) относительно контроля времени тестов по определению физической работоспособности животных

Препарат, доза в мг/кг	«рота-род» тест		тест плавания		тест «натянутая проволока»	
	$C_v, \%$	$-\%$	$C_v, \%$	$-\%$	$C_v, \%$	$-\%$
Карбамазепин, 40	8,76	61,75	26,57	51,43	13,83	46,67
Карбамазепин + Пирацетам, 40+500	13,09	56,43	23,77	45,71	11,15	45,24
Карбамазепин + Прамистар, 40+300	10,37	54,68	15,49	42,86	8,54	42,38
Карбамазепин + Цитиколин, 40+500	9,08	50,00	23,60	28,57	9,64	36,67
Карбамазепин + Глиатилин, 40+100	9,02	50,95	17,50	20,00	5,82	34,76
Карбамазепин + Мемантин, 40+10	9,67	53,25	14,08	37,14	11,85	41,43
Контроль	11,17	0	16,85	0	15,44	0

На основании проведенного исследования установлено, что процент уменьшения времени тестов относительно контрольной группы показал, что наибольшую эффективность по восстановлению физической работоспособности животных при приеме антиконвульсантов имеют такие комбинации: карбамазепин + пирацетам и карбамазепин + прамистар.

Проведенный анализ результатов патоморфологического исследования влияния карбамазепина (в дозах 40 мг/кг, 150 мг/кг и 720 мг/кг) выявил, что при введении карбамазепина происходят умеренные морфологические изменения тканей головного мозга, связанные, в основном, с реакциями со стороны микроциркуляторного русла, выраженность которых зависит от дозы используемого препарата. Толщина коры была одинаковой в исследуемых экспериментальных группах и не отличалась от группы контроля. Также сохранялось правильное строение нейронов, которые имели многочисленные отростки. Распределение зернистой субстанции в нейронах коры сохранялось без изменений. В нейронах коры головного мозга при введении карбамазепина наблюдалось неравномерное окрашивание цитоплазмы, внутриклеточный и периклеточный отек, наиболее выраженный при введении препарата в дозе 720 мг/кг (рис. 1, 2).

Как видно из рис. 1 и 2, ядра нейронов сохранялись без изменений во всех группах животных. Чаще всего они были округлой формы с четко очерченными границами, располагались в центральной части клеток, содержали 1-2 крупных ядрышка округлой или овоидной формы. Синтетические процессы в ядрах нейронов экспериментальных групп существенно не изменялись, что определялось по типичному распределению эу- и гетерохроматина: эухроматин в нейронах занимал большую часть нуклеоплазмы, а гетерохроматин был сосредоточен в виде тонкой

прослойки вблизи ядерной оболочки.



Рис. 1. Участок коры лобной доли мозга крысы после применения карбамазепина в дозе 40 мг/кг. Окраска гематоксилином-эозином.  $\times 200$ .

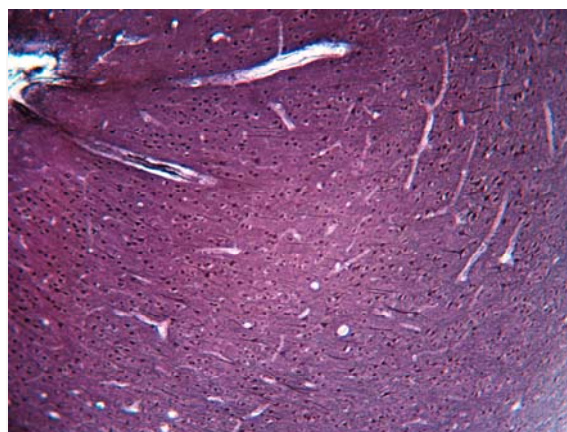


Рис. 2. Участок коры лобной доли мозга крысы после применения карбамазепина в дозе 720 мг/кг. Окраска гематоксилином-эозином.  $\times 200$ .

Глиальные клетки были представлены несколькими типами и значительно варьировали по размерам. Существенная часть глиальных клеток имели большое количество отростков, в их ядрах, количество которых менялось, находились меньшие по сравнению с нейронами хорошо очерченные ядрышки. Признаков патологических изменений или внутриклеточного отека в глиальных элементах мы не обнаружили. В ядрах глиальных клеток определялся как конденсированный, так и неконденсированный хроматин.

Характер распределения элементов микроциркуляторного русла в коре был без изменений, однако в экспериментальных группах с использованием карбамазепина в дозах 150 мг/кг и 720 мг/кг регулярно наблюдались признаки периваскулярного отека и расширение перикапиллярной зоны. При применении препарата в дозе 40 мг/кг данные изменения наблюдались в единичных случаях. Стенка сосудов среднего калибра и сосудов микроциркуляторного русла была утолщена. В группах животных после использования высоких доз препарата наблюдались нарушения микроциркуляции в виде венозного полнокровия, в некоторых случаях – сладжирования эритроцитов.

роцитов.

#### Выводы

1. Применение карбамазепина в фармакотерапии судорожной активности мозга характеризуется наличием выраженных побочных эффектов в виде нарушения умственной и физической работоспособности и требует разработки оптимальной комбинированной терапии, направленной на профилактику вышеперечисленных осложнений, что может быть достигнуто путем использования комбинаций антиконвульсантов и ноотропов.

2. При введении карбамазепина происходят умеренные морфологические изменения тканей головного мозга обусловленные реакцией со стороны микроциркуляторного русла, выраженность которых зависит от дозы препарата.

3. Наиболее эффективными во всех изученных тестах оказались следующие комбинации - карбамазепин + глиатилин и карбамазепин + цитиколин.

**Перспективы дальнейших исследований** связаны с экспериментальным обоснованием эффективности комбинированного применения карбамазепина и ноотропов для снижения побочных эффектов противосудорожной терапии.

#### Литературные источники References

1. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. - К., 2002. – 156 с.

Kozhemyakin YuM, Khromov OS, Filonenko MA, Sayfetdinova GA, authors. Solovyov AI, editor. Naukovo-praktychni rekomendatsiyi z utrymannya laboratornykh tvaryn ta roboty z nyu [Scientific and practical advice on the maintenance of laboratory animals and work with them]. Kyiv: Avitsenna; 2002. 156 p. Ukrainian.

2. Бадалян О. Л. Влияние карбамазепина на структурно-функциональные связи в развитии эпилептической системы / О. Л. Бадалян, Л. Н. Неробкова, Т. А. Воронина, Г. Н. Авакян [и др.] // Эксперим. и клин. фармакол. – 2002. – Т. 65, № 2. – С. 6-8.

Badalyan OL, Nerobkova LN, Voronina TA, Avakyan GN, Markina NV, Burd SG, Stoiko MI, Oleinikova OM, Mitrofanov AA. [Experimental investigation of the effect of carbamazepine on the structure – function relationships in the epileptic system development in rats with cobalt-induced epilepsy]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2002; 65 (2): 6-8. Russian.

3. Волкова О. В. Основы гистологии и гистологической техники / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. - М.: Медицина, 1971. - С. 201-204.

Volkova OV, Yeletskiy YuK. Osnovy gistologii i gistologicheskoy tekhniki [Fundamentals of histology and histological techniques]. 1st ed. Moscow: Meditsina; 1971. p. 201-4. Russian.

4. Воронина Т. А. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Т. А.

Воронина. - С-П: Мед. информ. агенство, 1994. - С. 3-30.

Voronina TA, author; Vein AM, Mosolov SN, editors. [Anticonvulsants in psychiatric and neurological practice]. Saint Petersburg: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 1994. Chapter 1, [Pharmacology of modern anticonvulsants]; p. 3-30. Russian.

5. Западнюк И. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк – К.: Вища школа. Головное издательство, 1983. – С. 380.

Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zakhariya YeA, Zapadnyuk BV. Laboratorniye zivotniye: Razvedeniye, sodержaniye, ispolzovaniye v eksperimente [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in experiments]. 3rd ed. Kiev: Vyscha shkola; 1983. 380 p.

6. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. – М.: ООО «Медицинское информ. агенство», 2002. – С. 312-313.

Zenkov LR. Klinicheskaya epileptologiya (s elementami neyrofiziologii) [Clinical epileptology (with elements of neurophysiology)]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo Ltd; 2002. p. 312-3. Russian.

7. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [методичні рекомендації] / О. В. Стефанов. – К. : Авіцена, 2002. - 527 с.

Stefanov OV. Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv: metodychni rekomendatsiyi [Preclinical studies of drugs: guidelines]. Kyiv: Avitsenna; 2002. 527 p. Ukrainian.

8. Lason W. Pro- and antiapoptotic effects of anticonvulsant drugs / Lason Wladyslaw // [6<sup>th</sup> Con-

ference on Progress in Etiopathogenesis of Seizures, Lublin, Nov. 16, 2001] // Pol. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 54, № 1. – P. 79.

Lason W. Pro- and antiapoptotic effects of anticon-

vulsant drugs. In: [6th Conference on Progress in Etiopathogenesis of Seizures; 2001 Nov 16; Lublin]. Pol J Pharmacol. 2002;54(1):79.

**Іванов А.В., Опришко В.І. Ефективність комбінованого використання карбамазепіну та ноотропів для зниження побічного впливу протисудомної терапії.**

**Реферат.** Значний рівень поширення епілептичних розладів зумовлює необхідність дослідження проти епілептичних засобів. Карбамазепін, що є одним із найбільш ефективних проти судомних препаратів, має широкий спектр частих побічних ефектів, і одним із можливих шляхів до вирішення цієї проблеми є поєднання карбамазепіну з ноотропами. Можливість комбінації протисудомних та ноотропних засобів і досі потребує подальших досліджень. Мета – вивчити в експерименті на щурах і мишах ефективність комбінованого використання карбамазепіну та ноотропів для зниження побічних ефектів проти судомної терапії у вигляді порушення когнітивних функцій мозку та працездатності. Дослідження виконано на 50 білих щурах та 30 білих мишах, випадково розподілених на п'ять груп: 1 група отримувала карбамазепін 40 мг/кг; 2 група – карбамазепін 40 мг/кг + пірацетам 500мг/кг; 3 група - карбамазепін 40 мг/кг + цитіколін 500 мг/кг; 4 група - карбамазепін 40 мг/кг + мемантин 10 мг/кг; 5 група – інтактні тварини (група контролю). Оцінювали міорелаксатну дію, вплив на фізичну працездатність, нейротоксичність препаратів на 4-ту добу введення ноотропів та через 30 хвилин після одноразового введення карбамазепіну. Проводилося гістологічне дослідження зразків головного мозку; у морфологічному дослідженні використовували дози карбамазепіну 40 мг/кг, 150 мг/кг та 720 мг/кг внутрішньошлунково. При введенні карбамазепіну відмічаються помірні морфологічні зміни тканин головного мозку, обумовлені реакцією з боку мікроциркуляторного русла, вираженість яких залежить від дози препарату. Найбільш ефективними комбінаціями, які нівелюють побічні центральні ефекти карбамазепіну, є карбамазепін + гліатилін та карбамазепін + цитіколін.

**Ключові слова:** протисудомна терапія, ноотропи, комбінована терапія, морфологічні зміни, побічні ефекти.