# ЗОНИЗАМИД (ZONISAMIDE) – НОВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЛЕПСИИТЕ В БЪЛГАРИЯ

В. Божинова, Ив. Миланов

УМБАЛНП „Св.Наум“ София

## ZONISAMIDE – A NEW OPTION FOR TREATING OF EPILEPSY IN BULGARIA

V. Bojinova, I. Milanov

University multiprofile hospital for active treatment in neurology and psychiatry “St. Naum”, Sofia

### ABSTRACT

Modern drug treatment of epilepsy is determined by the indications of anti seizure medications (ASMs), according to their mechanism of action, and in cases of resistant epilepsy drugs with different mechanisms of action are combined. Indications for treatment with Zonisamide, approved by the European Medicines Agency (EMA) are: monotherapy in the treatment of partial seizures, with or without secondary generalization in adults with newly diagnosed epilepsy and adjunctive therapy in the treatment of partial seizures with or without secondary generalization in adult patients and in children over 6 years of age. The grounds for registering Zonisamide as an anticonvulsant drug are double-blind placebo-controlled studies proving the efficacy and safety/tolerability of Zonisamide in adult patients as adjunctive therapy in resistant focal epilepsy or initial monotherapy in focal epilepsy and studies in the real practice. In pediatrics, the registration of Zonisamide for adjunctive therapy in children from 6 to 18 years of age is based on double-blind placebo-controlled studies of efficacy and safety. The conclusions of the studies in adult patients are that Zonisamide as adjunctive therapy in resistant focal epilepsies and as initial monotherapy or adjunctive therapy is effective and safe, with good tolerability. In pediatrics up to 18 years of age, Zonisamide has also been shown to be effective and safe in adjunctive therapy. The advantages of Zonisamide are: multiple mechanisms of action on epileptogenesis, favorable pharmacokinetics with the possibility of once-daily administration, high efficacy, good tolerability, lack of drug interactions, including other ASMs, cardiovascular drugs, anticoagulants, antibiotics, chemotherapy, immunesuppressants, psychiatric, antidiabetic drugs and oral contraceptives.

**Key words:** focal epileptic seizures; focal seizures with evolution to bilateral tonic-clonic seizures (secondary generalized tonic clonic seizures); anti seizure medications (ASMs); zonisamide, efficacy; safety; drug-related adverse reactions

### РЕЗЮМЕ

Съвременното медикаментозно лечение при епилепсиите се определя от индикациите на антигърчовите лекарства (АГЛ) според механизма на действието им, като при резистентните епилепсии се комбинират лекарства с различни механизми на действие. **Индикациите за лечение със Зонизамид** (zonisamide), **одобрени от** Европейската агенция за лекарства (ЕМА) **са:** монотерапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация, при възрастни с новодиагностицирана епилепсия и допълнителна терапия при лечението на парциални гърчове със или без вторична генерализация при възрастни пациенти и деца над 6 годишна възраст. Основанията за регистриране на зонизамид като антигърчово лекарство са двойно-слепи плацебо контролирани изследвания доказване на ефективност и безопасност/ поносимост на Зонизамид при възрастни пациенти като допълваща терапия при резистентни фокална епилепсии, проучвания като начална монотерапия при фокална епилепсия и проучвания в реалната практика. В детската възраст регистрацията на **Зонизамид** за допълваща терапия при деца от 6 до 18 г. се основават на двойно слепи плацебо-контролизани изследвания за ефективност и безопасност. Изводите от проучванията за Зонизамид при възрастни пациенти като допълващото лечение при резистентни фокални епилепсии и като начална монотерапия или допълващо лечение са, че е ефективен и безопасен, с добра поносимост. В детската възраст до 18 г. Зонизамид също е доказано ефективен и безопасен при допълваща терапия. Предимство на Зонизамид е множествени механизми на действие върху епилептогенезата, благоприятна фармакокинетика с възможност за приложение еднократно/дневно, високата ефективност, добрата поносимост, липсата на лекарствени взаимодействия, вкл. с **други АГЛ,** лекарства за **сърдечно-съдовата система, антикоагуланти, антибиотици**, **химиотерапия, имуносупресори**, **психиатрични**, **антидиабетни лекарства и** орални **контрацептиви.**

**Ключови думи:** фокални епилепсии, фокални пристъпи, фокални пристъпи с еволюция към двустранни тонично-клонични; антигърчови лекарства (АГЛ); Зонизамид (zonisamide), ефективност, безопасност, лекарствено свързани странични реакции

Епилепсията е социално значимо заболяване с болестност между 2,3 до 22,8 на 1000 според различното икономическо развитие и средна заболяемост около 45 на 100 000 население, като у нас болните са около 50 000. По-висока е заболяемост в детската възраст (120 – 240/100 000), **като 50-60% от епилепсиите започват преди 16 годишна възраст,** а 40% от децата с епилепсия до 3 г. **са с епилептични енцефалопатии** (3, 4, 29). Правилното и своевременно диагностициране и адекватното медикаментзно лечение са от съществено прогностично значение (4, 13, 33). Диагностицирането на епилепсиите включва правилно характеризиране на вида на епилептичните пристъпи, а според техния вид или съчетанието им, наличието на структурни или метаболитни мозъчни увреждания или генетични причини се определя вида на епилепсията/ епилептичния синдром и пациентът се насочва за адекватно лечение- медикаментозно, хирургично, кетогенна диета. Съвременното медикаментозно лечение се базира на индикациите на антигърчовите лекарства (АГЛ) според механизма на действието им, като при резистентните епилепсии се комбинират лекарства с различни механизми на действие (3, 4, 29). Невроизобразяващите изследвания са важни за определяне на симптоматичната причина, а генетичните изследвания- за доказване на генни дефекти, определящи променен метаболизъм или епилептогенеза поради свръхвъзбудимост на определени видове неврони и намалена активност на инхибиторни неврони.

Епилепсиите и епилептичните синдроми според актуалната класификация на Международната лига против епилепсията (ILAE) от 2022 г. се разделят според възрастовото начало и включват епилепсиите и синдромите в неонаталния период и ранната възраст (37), епилепсиите и синдромите в детската възраст (31) и епилепсиите и синдромите **с начало в различна възраст** (26, 17). *ILAE* класификация на епилепсиите и синдромите в неонаталния период и ранната възраст (37) **включва:** I. **Самоограничаващи се епилепсии**: 1. Самоограничаващи се неонатални епилепсии; 2. Самоограничаващи се фамилни неонатални епилепсии; 3. Самоограничаващи се инфантилни епилепсии; 4. Генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+). II. **Етиологично специфични синдроми**: 1. KCNQ2- DEE; 2. **Пиридоксин свързана** DEE 3; **Пиридоксин -5 Фосфатазен дефицит –** DEE; 4. CDKL5- DEE; 5. PCDH19 **епилепсия**; 6. **Глюкозно транспортерен 1 дефицитен синдром** (GLUT 1 DS); 7. **Синдпром на** Sturge-Weber; 8. **Геластични припадъци при хипоталамични хамартоми**. III. **Енцефалопатии на развитието и епилептични енцефалопатии**: 1. Ранни инфантилни енцефалопатии на развитието и епилептични енцефалопатии; 2. Епилепсия в кърмаческа възраст с мигриращи фокални пристъпи; 3. Синдром с епилептични инфантилни спазми; 4. **Синдром на** Dravet. *ILAE* класификация на епилепсиите и синдромите в детската възраст (31) включва: I**. Самоограничаващи се епилепсии**: 1. **Самоограничаваща се епилепсия с центротемпорални спайкове**; 2. Самоограничаваща се епилепсия с автономни пристъпи; 3. Детска окципитална зрителна епилепсия; 4. Фотосензитивна окципиталнодялова епилепсия. II. **Генерализирани епилепсии**: 1. **Детска абсансна епилепсия**; 2. Епилепсия с миоклонични абсанси; 3. Епилепсия с миоклонии на клепачите. III. **Епилептични енцефалопатии или енцефалопатии на развитието**: 1. Епилепсия с миоклонично-атонични пристъпи; 2. Синдром на Lennox–Gastaut; 3. Епилептични енцефалопатии или енцефалопатии на развитието с острие –бавна вълна активация в сън, синдром на Landau Kleffner, атипична бенигнена парциална (фокална) епилепсия в детството; 4. Хемиконвулсия- хе**миплегия синдром**; 5. Епилептичен синдром свързан с фебрилни инфекции (остър енцефалит с рефрактерни, повтарящи се фокални пристъпи, или напредваща енцефалопатия при деца в училищна възраст). *ILAE* класификация на епилепсиите и синдромите **с начало в различна възраст** (26) включва**:** I. **Генерализирани епилепсии с полигенненна етиология**: 1. **Ювенилна абсансна епилепсия**; 2. Ювенилна миоклонична епилепсия; 3. Епилепсия с генерализирани тонично-клонични припадъци (ГТКП). II. **Самоограничаващи се фокални епилептични синдроми с комплексно предаване:** 1. **Детска окципитална зрителна епилепсия**; 2. **Фотосензитивна окципиталнодялова епилепсия**. III. **Фокални епилепсии с генетична, структурна или генетично-структурна етиология**: 1. **Свързана със съня хипермоторна (хиперкинетична) епилепсия**- *KCNT1;* 2. **Фамилна мезиална темпоралнодялова епилепсия**; 3. **Фамилна фокална епилепсия с вариабилни фокуси;** 4. **Епилепсия със слухови прояви**; IV. **Комбинирани генерализирани и фокални епилептични синдроми с полигенна етиология, епилепсия с индуциращи се пристъпи при четене**. V. **Епилептични енцефалопатии**: 1. Епилептични синдроми с енцефалопатии на развитието, епилептични енцефалопатии или и двете; 2. Епилептични синдроми с **прогресивни неврологични увреди;** 3. Синдром на Rasmussen; 4. Пр**огресивна миоклонична епилепсия; 5. Фебрилно-инфекциозно свързани епилептични синдроми (**FIRES).

**При „енцефалопатии на развитието“ и „епилептичните енцефалопатии” честите епилептични пристъпи и/или ЕЕГ разрядите увреждат невро-психичното развитие и когнитивните функции, а често има и** поведенчески промени, аутизъм и двигателни нарушения. **Епилептичните енцефалопатии и енцефалопатиите на развитието често са комбинирани и се диагностицират на базата на клинични, ЕЕГ, структурни, метаболитни и генетични причини, което определя и тяхната комбинирана терапия със АГЛ** (1, 3, 4, 19). При тях често са налице и фокални пристъпи, с еволюция към двустранни тонично-клонични (вторично –генерализирани пристъпи). **Нова концепция за енцефалопатия на развитието и за „епилептична енцефалопатия“ е че епилепсията и забавеното развитие са две състояния с обща етиология (структурни/ метаболитни и генетични причини)**, при което **е необходимо агресивно антиепилептично лечение** с АГЛ с различен механизъм на действие. Медикаментозното лечение на епилепсиите включва монотерпапия или комбинирано лечение с АГЛ с различен механизъм на действие при неефективност от монотерапия. В последните години се изясниха различните отговори на антигърчовото лечение във връзка с генетични причини: **При сходство в клиничната картина, ключова е ролята на генетиката за разбиране на противоположната фармакодинамика е според функционалния ефект на мутацията. Например мутациите (патологични варианти) в** *SCN1A* **гена със загуба на функция** („loss of function“) **на** интерневроните, нормално супресиращи мозъчните клетки за генериране на електрична активност, те не са в състояние да я супресират и **агонистите на** Na+ **йоните канали влошават пристъпите. По-редките** *SCN1A* **варианти със свръхфункция (**„gain-of-function”) в невроните директно се предизвиква електрогенеза и епилептични пристъпии и АГЛ агонистите на Na+ **йоните** канали могат да подобрят пристъпите. Установени са патологични варианти и в калиево-йонните канали *KCNA2*, в калциево-йонните канали *CACNA1A* и в GABRB 3, като в тези случаи лечението с лекарства, агонисти при загуба на функции също влошават епилептичния синдром (5, 18, 24). **В тези случаи новите антигърчови терапии с друг механизъм на действие като Стирипентол** (Stiripentl), Каннабидиол (Cannabidiol), Фенфлурамин (Fenfuramine) **и кетогенна диета имат значима ефективност върху епилептичния синдром.** Последният Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията представя актуалните възможностите за лечение при епилепсиите в България, като включва и лечението със Зонизамид (Zonisamide, ZNS) за лечение на фокални епилептични пристъпи като монотерапия и допълваща терапия над 18 годишна възраст и като допълваща терапия на пациенти над 6 годишна възраст (Таблица 1) (4).

**Таблица 1. Антигърчови лекарства за лечение на епилепсиите (синдромите) и епилептичните пристъпи (4)**

| **Вид епилепсия (синдром) епилептични пристъпи** | **I избор**<br>Монотерапия | **Алтернативна монотерапия или политерапия** |
|---|---|---|
| **Първично-генерализирани (идиопатични/генетични) епилепсии/ генерализирани припадъци** | | |
| Тонично-клонични припадъци | CBZ, PHT, VPA | CZP, LTG, LEV, OxCBZ, PB, TGB, TPM, Clobazam** |
| **Атонични пристъпи** | VPA | LTG, CZP |
| **Абсанси** | VPA, ESM | CZP, LTG, TPM |
| миоклонични пристъпи | VPA | CZP, ESM, LTG, LEV, TPM, Clobazam**<br>Кортикостероиди |
| **Ювенилна миоклонична епилепсия** | VPA | CZP, ESM, LTG, LEV, TPM, Clobazam** |
| **Фокални епилепсии / фокални епилептични пристъпи** | | |
| Фокални пристъпи | CBZ, VPA | CZP, Cenobamate**, Clobazam**, GBP, LCM, LTG, LEV, OXC, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV, ESL, ZNS |
| Фокални пристъпи с еволюция към двустранни тонично-клонични (вторично –генерализирани пристъпи) | CBZ, PHT, VPA | CZP, Cenobamate**, Clobazam**, GBP, LCM, LTG, LEV, OXC, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV, ESL, ZNS |
| Идиопатични фокални (Роландова и окципитални) | CBZ, VPA, OXC | CZP, GBP, LTG, LEV, Clobazam**, ZNS |
| **Епилептични енцефалопатии/ енцефалопатии на развитието** | | |
| **Синдром с инфантилни спазми (синдром на West)** | ACTH, VPA | CZP, LTG, TPM, VGB** |
| **Синдром на Lennox-Gastaut** | LTG, TPM, VPA | CBZ, CZP, PB, PHT, Rufinamide*, Cannabidiol* с Clobazam**, Fenfluramine* |
| **Синдром на Dravet (SMEI)** | VPA,TPM | LEV, Stiripentol*, Cannabidiol* с Clobazam**, Fenfluramine* |
| **Епилептична енцефалопатия с CSWS или електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES)** | VPA, ESM | LEV, бензодиазепини, Clobazam**, кортикостероиди |

– АГЛ**, разрешени за монотерапия и допълваща терапия: CBZ (carbamazepine); CZP (clonazepam); ESM (etosuximide)**; **GBP (gabpentin)** над 12 г. монотерапия, над 6 г. допълваща терапия); **ESL (eslicarbazepin)** над 18 г. монотерапия, над 6 г. допълваща терапия); **LTG** (lamotrigine) над 2 г.; **LEV (levetiracetam)** над 16 г. за монотерапия, над 1 месец за политерапия**; LCM (lacosamide) над 4 г.; OXC (oxcarbazepine)**; **PHT (phenytoin)**; **PB (phenobarbital)**; **TPM (topiramat)** над 2 г.; **VPA (valproate); ZNS (zonisamide) над 18 г, като монотерапия, над 6 г. като допълваща терапия.**

– АГЛ **разрешени само за допълваща терапия: PGB (pregabalin)** над 18 г.; **TGB (tiagabin)** над 12 г., когато други подходящи лекарствени комбинации са се оказали незадоволителни или не са поносими; **BRV (brivaracetam)** над 2 г.

– **Класически** АГЛ**: CBZ (carbamazepine); CZP (clonazepam); ESM ( ethosuximide), PHT (phenytoin); PB (phenobarbital); VPA(valproate)**

**– Нови АГЛ: GBP (gabapentin); ESL (eslicarbazepine); LTG (lamotrigine); LCM (lacosamide); LEV (levetiracetam); OXC (oxcarbazepine); PGB (pregabalin); TGB (tiagabine); TPM (topiramate); Rufinamide***- за синдром на Lennox-Gastaut; **Stiripentol*-** за синдром на Dravet; **BRV – Brivaracetam** над 2 г.; **CBD (Cannabidiol)*** при епилептични пристъпи, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC) при пациенти ≥ 2 години; **CBD (Cannabidiol)*** в комбинация с Clobazam** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години; **FFL ( Fenfluramine)***- при синдром на Dravet **и синдром на Lennox-Gastaut** при пациенти ≥ 2 години, **Cenobamate**- при фокални и ВГТКП (ФДТКП) над 18 г.; ZNS (Zonisamide)** за лечение на **ВГТКП (ФДТКП)** при възрастни и деца над 6 г.

**<u>* По Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ</u> и чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти:**

*** Rufinamide** за лечение на синдром на Lennox-Gastaut

*** Stiripentol** за лечение на синдром на Dravet

*** Cannabidiol** в комбинация с Clobazam** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години; *** Cannabidiol** при лечение на пристъпи, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC) при пациенти ≥ 2 години

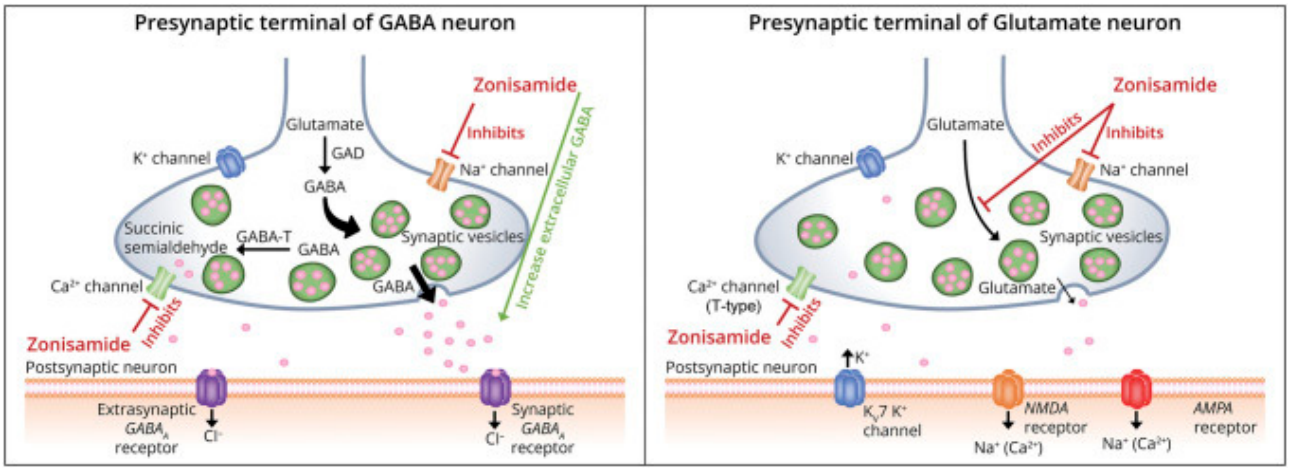
***Fenfluramine-** при синдром на Dravet **и синдром на Lennox-Gastaut** при пациенти ≥ 2 години

**<u>**Регистрирани от ЕМА:</u>**

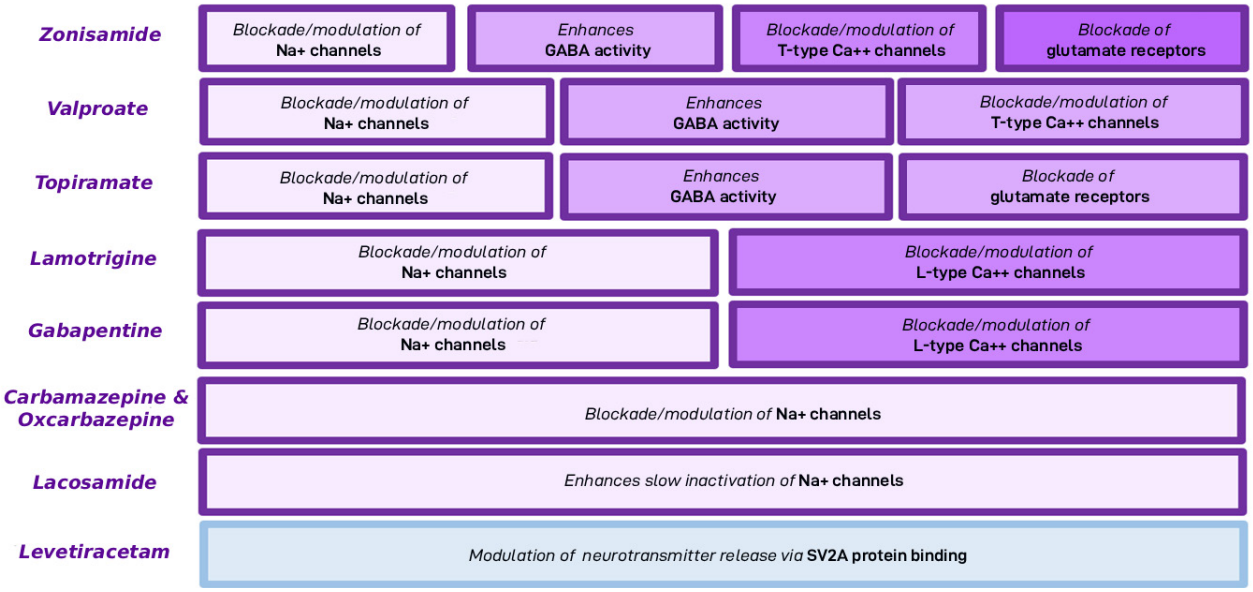
**Clobazam**** за лечение на абсанси, ГТКП, миоклонии, синдром на Dravet и синдром на Lennox- Gastaut; **Nitrazepam**** за лечение на синдром на West; **Sulthiam**** за лечение на фокални пристъпи; **Vigabatrin**** за лечение на синдром на West; **Cenobamate**- при фокални и ВГТКП (ФДТКП) над 18 г; ACTH** за лечение на синдром на West (епилепсия с епилептични спазми).

**Zonisamide (Зонизамид, ZNS)** е бензизоксазол аналог, сулфонамид, **от фармакотерапевтична група антиепилептични средства, други антиепилептични средства**

**с АТС код: N03AX15. Механизъм на действие е мно-** жествен- **блокира волтажнозависимите натриевойонни** ($Na^+$) канали и Т- тип **волтажнозависимите калциевойонни** ($Ca^{2+}$) **канали на пресинаптичните терминали на габаергичните (ГАМК** /GABA) **неврони и пренинаптичните терминали на глутаматергичните неврони, чрез което се прекъсване на синхронизираната невронна възбуда, намалявайки разпространението на електрическите разряди и прекъсвайки последващата епилептична активност** (12, 20) (**Фигура 1., Фигура 2**).




**Фигура 1.** Множествени механизми на действие на Зонизамид (ZNS) върху пресинаптичните натриеви волтажно взависими натриевойонни и калциевойонни канали при габаергичниата и глутаматната трансмисия (12)




**Фигура 2.** Множествени механизъм на действие на Зонизамид (ZNS) в сравнение с другите АГЛ (20)

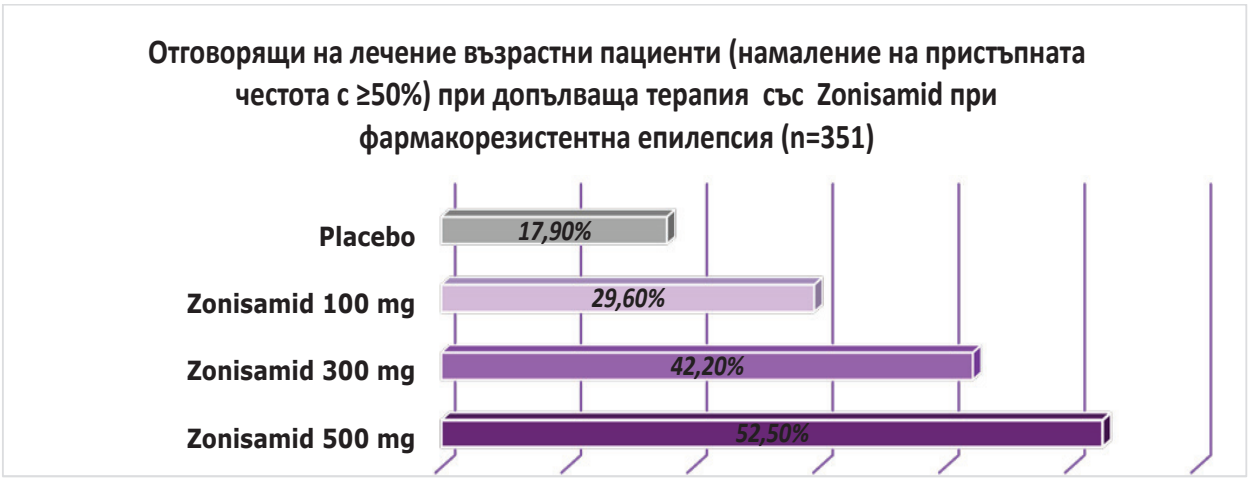
**Индикациите за лечение със** ZNS, одобрени от Европейската агенция за лекарства (EMA) **са:** монотерапия при лечението на парциални гърчове, със или без вторична генерализация при възрастни с новодиагностицирана епилепсия и допълнителна терапия при лечението на парциални гърчове със или без вторична генерализация при възрастни пациенти и деца над 6 годишна възраст (2). ZNS **е одобрен първоначално в Япония** (1989 г.) и в Корея (1990 г.) **за лечение на различни епилепсия**. През 2000 г. е **одобрен през САЩ като допълваща терапи. През** 2005 г. е **одобрен в Европа като допълваща терапия при фокална епилепсия при възрастни пациенти**, а през 2014 г. е **одобрен и като монотерапия и за новодиагностицирана фокална епилепсия при пациенти над 18 г. след завършили клинични проучвания и при начално и дълготрайно наблюдение при пациенти над 18 годишта възраст** (6, 7); ZNS **е регистриран за допълваща терапия за лечение на пациенти с фокални и вторично генерализирани пристъпи** (фокални пристъпи, с еволюция към двустранни тонично-клонични) **при пациенти на и над 6 г. възраст след завършили клинични проучвания като допълваща терапия при деца с фокална епилепсия** (14,15).

**Фармакокинетиката на** ZNS **е благоприятна поради:** 1. **Бърза почти пълна резорбция на** ZNS **след перорално приложение с пикови концентрации в серума и плазмата за 2 до 5 часа след приложение** с **бионаличност приблизително на** 100%, без **повлияване от приема на храна при доза *от 100-400 mg веднъж дневно***; 2. **Биотрансформация чрез метаболизира основно чрез редуктивно разцепване на бензизоксазоловия пръстен на основното вещество чрез CYP3A4 до образуване на 2-сулфамоилацетилфенол**. 3. **Елиминиране за около 60 часа при липсата на CYP3A4 индуктори.** 4. **Флуктуациите в концентрациите в серума или плазмата в дозовия**

**интервал са малки. Тези факти определят възможността за еднократен дневен прием на лекарството и комбинациите с други АГЛ в дози 200-500 мг/дневно.**

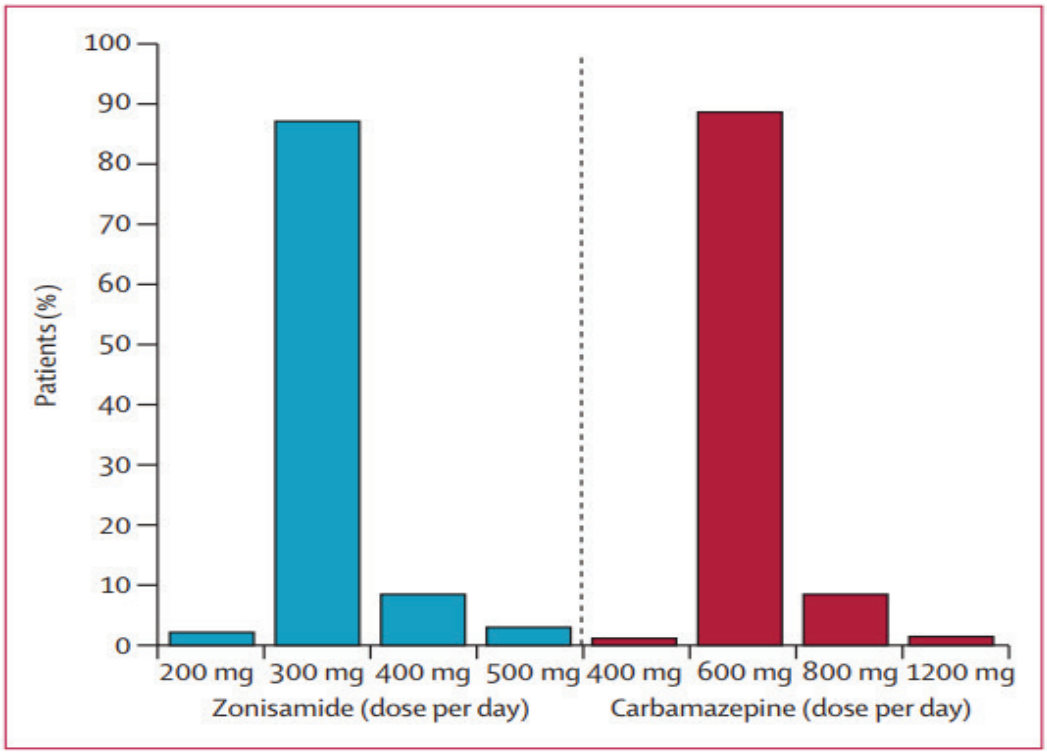
Проведени са редица клинични проучвания за доказване на ефективност и безопасност/ поносимост на ZNS при възрастни пациенти като допълваща терапия при резистентни епилепсии (6, 11), като начална монотерапия (7)) и проучвания в реалната практика (9, 10, 16). В рандомизирано плацебо контролирано проучване на ZNS за лечение на фармакорезистентни фокални епилептични пристъпи (11) при 203 пациента с от 20 центъра в САЩ е изследвана ефикасността му като допълваща терапия и отговорът според различни дози в сраннение с плацебо. Дозата на ZNS е повишавана със 100 mg/дневно всяка седмица до 400 mg/дневно и е оценена е ефективността при лечение с 400 mg/дневно на 4-та, 8-ма и 12-та седмици. ***При*** лечението със ZNS в доза 400 mg/дневно, средната редукция на пристъпната честота на всички пристъпи е 40.5% в сравнение с плацебо групата- 9% ($p = 0.0009$), а с над ≥50% редукция на пристъпната честота (responder rate) са 42% от пациентите. Резултатите са доза- зависими: При 100 mg/дневно с редукция на пристъпите са 20.5% ($p = 0.038$ в сравнение с плацебо); при доза 200 mg/дневно редукцията на средната пристъпна честота е 24.7% ($p = 0.004$ в сравнение с працебо). Странични реакции при лечението със ZNS, различаващи се от плацебо групата са загуба на тегло, сомнолентност, безапетитие, атаксия. Отпадането поради странични реакции при лечение със ZNS (10%) не се различава от плацебо групата (8.2%). Авторите обощават, че ZNS е ефективен при допълваща терапия при пациенти при пристъпи с фокално начало, като минималната ефективна доза е 100 mg/дневно, но 400 mg/дневно е по-ефективна доза.

Основанията за регистрацията на ZNS за монотерапия и допълваща терапия при възрастни пациенти над 18 г. от Европейската агенция за лекарства (EMA) се основават на следните клинични проучвания: При клиничното проучване на Brodie, M. и съавт., 2005 (6) – двойно-сляпо плацебо контролирано изследване при пациенти с фармакорезистентни фокални епилепсии като допълваща терапия се демонстрира доза-зависим ефект на ZNS при приложението му в дози 100 mg, 300 mg, или 500 mg/дневно (2:1:1:2) като допълваща терапия. След 6 седмичното титриране на ZNS пациентите се проследяват след това 18 седмици, като е отчетена е честотата на отговорилите на лечението (с ≥50% редукция на пристъпната честота), както и безопасността и поносимостта. **При лекуваните със** ZNS 351 **пациенти с фармакорезистентна епилепсия** в сравнение с плацебо групата се отчита по-добър ефект при по-високите дози (500 mg/дневно) с редукция на комплексните парциални пристъпи с 51.2% в сравнение плацебо- 16.3% ($p < 0.0001$) и по-висока честота на отговорилите на лечението (респондери) спрямо плацебо групата на всички видове фокални пристъпи, вкл. и простите и комплексни фокални- 52.3% срещу 21.3%, $p < 0.001$. (Фигура 3). Обобщението на анализа от проучването за ZNS е, че при дози 500 mg/дневно и 300 mg/дневно се доказва статистически значимо по-висок ефект в сравнение с плацебо групата за редукция на пристъпната честота на всички типове епилептични припадъци, вкл. на простите фокални пристъпи и комплексните парциални пристъпи с доказан статистически значим доза-зависим ефект ($p < 0.0001$). Най-честите нежелани странични реакции в проучването са сомнолентност, замаяност, гадене по време на фазата на титриране и главоболие и фарингит след това. Авторите правят заключение, че ZNS приложен като допълваща терапия при пациенти с фокални епилептични пристъпи е с доза-зависим добър ефект, с доказана ефективност и добра поносимост.

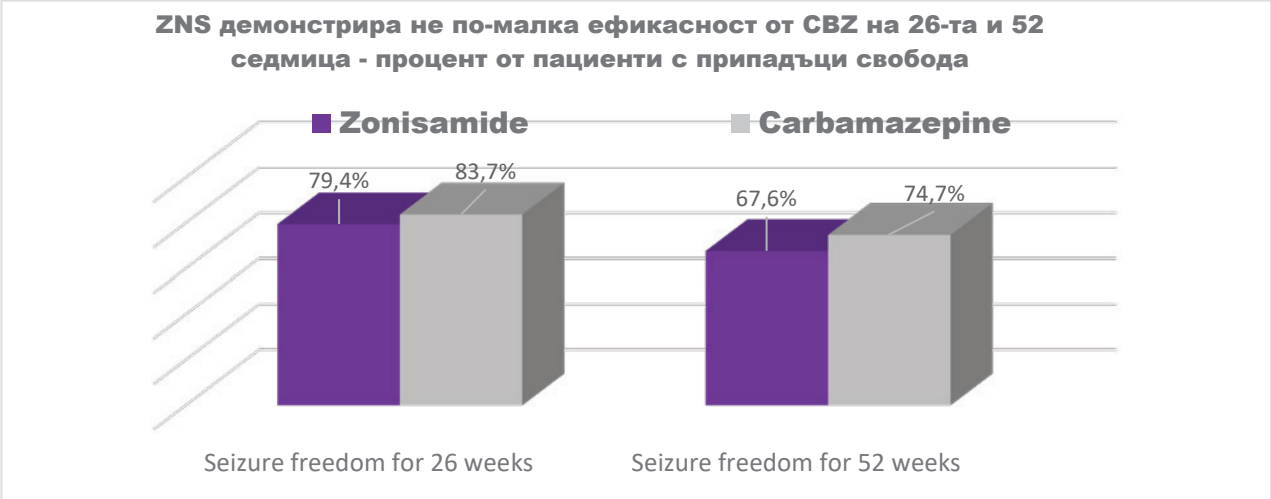



**Фигура 3.** Доза- зависим ефект на ZNS при възрастни пациенти с фармако-резистентни фокални епилептични пристъпи в двойно-сляпо плацебо-контролирано изследване (6)

В **рандомизирано, двойно-сляпо, проучване за ефикасност при възрастни пациенти с новодиагностицирана фокална епилепсия, вкл. при млади пациенти (средно ~36 години ) се** сравнява ефикасността на ZNS като монорапия при фокални епилепсии при възрастни пациенти в сравнение с Карбамазепин **с удължено действие** (CBZ- CR). ZNS **е дозиран средно** 300 мг (200-500 мг) **еднократно/ дневно в сравнение с** CBZ-CR 600 mg (400-1200 mg) (**Фигура 4 а**) (7); **Анализът на резултатите при общо 456 пациенти (223 на лечение със** ZNS и 233 – на CBZ- CR) **установява подобна ефективност за преустановяване на епилептичните пристъпи в продължение на** 26 **седмици** (79.4% от ZNS **срещу 83.7% от** CBZ) **и на пациентите без пристъпи за** 52 седмици (67.6% **от** ZNS **срещу 74.7% от** CBZ ) (**Фигура 4 б**). **Подобни са и нежеланите лекарствени реакци, обусловили преусановяване на лечението.**




**Фигура 4 а. Сравнение на ефикасността на Зонизамид и Карбамазепин с удължено действие при възрастни пациенти с фокална епилепсия** (7)




**Фигура 4 б.** Честота на възрастните пациенти, които са без пристъпи при лечение със Зонизамид и с Карбамазепин като монотерапия при фокална епилепсия на 26 седмица и 52 седмица (7)

**Добри резултати от приложението на** ZNS **се установяват и в реалната практика от приложението му при възрастни пациенти с фокална епилепсия като монотерапия** в **проучването SANAD-II** (23) **и в мета-анализ** (25) **в сравнение с други АГЛ и като допълваща терапия в проучване** OZONE (Франция) при 428 **пациента** (10), в **проучването ZOOM (Германия и Скандинавия)** (16), както и **в други проучвания като монотерапия и допълващо лечение** (9). **В проучването SANAD-II** – рандомизирано несляпо клинично проучване в реалния живот (23) в продължение на 24 месеца са наблюдавани 990 пациенти и се сравнява се ефикасността на ZNS, LEV и LTG като монотерапия за новодиагностицирана фокална епилепсия. **Включени са пациенти, лекувани с** LTG (n=330), LEV (n=332) или ZNS (n=328). ITT анализът включва всички участници, а PP **анализът включва 324 участници приемащи** LTG, 320 участници **при лечение приемащи** LEV **и** 315 участници **приемащи** ZNS. Ефикасността се оценява чрез **времето без пристъпи до 12-месечна ремисия**. ZNS ***отговаря на критериите за не по-малка ефикасност спрямо*** LTG, ***а*** 12-**месечната ремисия е била по-добра** с LTG **отколкото** LEV **и** ZNS. **Авторите на проучването SANAD-II предлагат е** ZNS **за монотерапия като** първа **линия за фокални припадъци**. **Обяснява се, че средната доза ZNS в проучването е била относително ниска (247 mg при пациенти, които са останали на терапия, и 277 mg при тези, които са я прекратили поради лош контрол на припадъците), докато дозите на другите две лекарства са били в съот-**

**ветствие с препоръчителните им дози (съответно 222 mg и 267 mg за LTG и 1440 mg и 2214 mg за LEV). Тъй като крайната поддържаща доза е била решение на участващия клиницист, възможно е резервите относно дозирането на ZNS да са повлияли на общите резултати от това проучване.** В **метанализ на пациенти, лекувани като монотерапия** за фокални пристъпи (прости и комплексни парциални и вторично-генерализирани) или генерализирани пристъпи ( ГТКП, абсанси, миоклонии) **с** 12 АГЛ към 2017 г. (CBZ, PHT, VPA, PHB, OxCBZ, LTG, GBP, TPM, LEV, ZNS, ESL и LCM се установява се подобна ефективност на ZNS с OXC, TPM, GBP, LEV и LCM при фокалните епилептични пристъпи (25). **При сравнителни проучвания срещу** GBP, LTG, LEV, VPA, TPM, ZNS, **OXC,** ESL и LCS, **е установено, че CBZ е по-ефективен или еднакво ефективен с другите АГЛ за много видове припадъци, ZNS е определен като ефективен като CBZ с благоприятна дългосрочна безопасност и поддържане на ефикасност за лечение на фокални припадъци при възрастни** (12). **В проучването** OZONE (Франция) **при** 428 **пациента установява значително подобрение при допълваща терапия на** ZNS **към** CBZ, към LTG, **към** LEV, **и към** VPA (10). ZNS е титриран до доза 300 mg/дневно. Преди въвеждането на ZNS, средната пристъпна честота е 16.0 пристъпа/месечно. Тя се редуцира до 8.7 пристъпа/месечно при първата визита и до 7.1 пристъпа/месечно при втората визита. При първата визита отговарящите на лечението с над 50% редукция на пристъпите са 61.9%, а пациентите без пристъпи са 31.1%, а при втората визита отговарящи на лечението с над 50% редукция на пристъпите са 65.9 %, а 25.6% са без пристъпи при втората визита, което е значимо ($p$<0.05) за всички типове пристъпи, освен за простите фокални пристъпи, Честотата на отговарящите на лечение е >60% за всички анализирани подгрупи. Делът на пациентите без пристъпи при комбинацията с 2 лекарства е статистически значим ($p$=0.007). По време на титрирането при 106 пациента (24.8%) има поне една странична реакция, но най-честата странична реакция е сомнолентността **(**5.1%), последвана от умора (15 пациента (14%), загуба на тегло при 14 (13%), уморяемост при 11 (10%); при 3 пациента (2.8%) има сериозна нежелана странична реакция. По време на продължаващото при 95 пациента (22.2%) има поне една странична реакция, като; най-честа е сънливостта при 18 пациента (4.21%), загуба на тегло при 17 (4%), по-рядко астения или възбудимост. ZNS не уврежда костните структури при възрастни (9, 22). В заключение от анализа на проучването в ежедневната практика ZNS се използва в комбинация с други АГЛ за лечение на фокални епилепсии с прости, комплексни пристъпи и с еволюция към двустранни тонично-клонични пристъпи (вторично генерализирани) при възрастни е ефективен за постигане на контрол на епилептичните припадъци и подобрява качеството на живот, а поносимостта е добра. **Ефикасността на** ZNS **се установява чрез високия процент на пациенти, задържащи се продължително време на лечението (**retention rate). **В ZOOM проучването (Германия и Скандинавия)** при 90 **пациента** лечението със ZNS **се задържа над** 6 месеца при добавянето му като ***първа допълваща терапия***: при комбинация в VPA- 78.9%, при комбинация с LTG- при 92.9%, при комбинация с LEV- при 78.6% при комбинация с CBZ ***или*** O***XC***– при 88% (16). **В редица проучвания се установява, че** ZNS е с високи нива на задържане на лечението при сравнение с другите АГЛ като LTG, LEV, TPM, O***X***C (8, 21). Например от лекуваните със ZNS 128 пациента 60% **остават на лечение със** ZNS повече от 2 години (**Таблица 2**) (8), **а причини за спирането са били гадене или нефролитиаза**. **От 148 пациента с епилепсия монотерапия или допълваща терапия със** ZNS 66.1% продължават лечението над 1 г., а 55.1% – над 6 г. при проследяването (22 ).

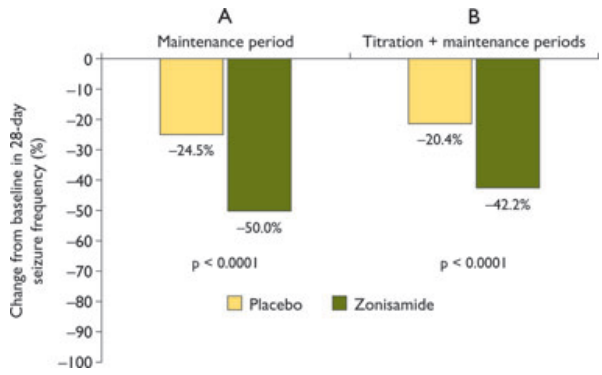
**Таблица 2. Задържате на лечение (retention rate) на различните АГЛ за 2 години (8)**

| | **LEV** (n=196) | **LTG** (n=251) | **OXC** n=97) | **TPM** (n=156) | **ZNS** (n=128) | **Общо** (n=828) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Продължават лечение над 2 г.** | 105 (53.6%) | 186 (74.1%) | 57 (58.8%) | 69 (44.2%) | 77 (60.2%) | 494 (59.7%) |
| **Преустановили лечение** | 91 (46.4%) | 65 (25.9%) | 40 (41.2%) | 87 (55.8% | 51 (39.8) | 334 (43.3%) |

**Обобщено проучванията за** ZNS **при възрастни пациенти с фокална епилепсия доказват, че той е ефективен за начална и дълготрайна монотерапия и допълваща терапия** (9, 12, 21, 22, 23, 25, 27, 28) **и е безопасен** (28, 35). ZNS н**яма значителни фармакокинетични ефекти върху терапията с лекарства с** ATC група C- **сърдечно-съдова система при сравнение с** CBZ, OXC, TPM, VPA, PHT **и** PGB (32, 36). Няма лекарствени взаимодействия на ZNS с **други АГЛ, антикоагуланти, наркотици, антибиотици**, **химиотерапевтици**, **имуносупресори**, **психиатрични, наркотичнии**, **антидиабетни лекарства и** орални **контрацептиви.** В заключение от клиничните проучвания и резултатите от реалната практика при възрастни пациенти установяват че ZNS е с благоприятна фармакокинетика: абсорбира бързо ( близо 100% абсолютна бионаличност), с пикови концентрации в рамките на 2–4 часа; не се свързва значително с плазмените протеини (40%); метаболизиран чрез различни механизми (ензим CYP3A4, N-ацетилтрансферази, конюгация с глюкуронова киселина) е с много нисък потенциал за фармакокинетични лекарствени взаимодействия; с бъбречно елиминиране, като само 15 – 30% от дозата се елиминира непроменена; елиминационният полуживот е 60 часа или 36 часа с CYP индуктори, което позволява дозиране еднократно/ дневно (12).

Регистрацията на **Зонизамид** за допълваща терапия при деца от 6 до *18 г.* се основава на клиничните проучвания на Guerini R. и съавт. (14,15). При допълваща терапия със ZNS при пациенти с фокална епилепсия в детската възраст в III фаза, двойно сляпо рандомизирано, плацебо-контролирано, мултоцентрово проучване при 207 пациента на възраст от 6 до 17 г., получаващи един или 2 АГЛ, са сравнени ефикасността и поносимостта на ZNS или плацебо (15). ZNS се започва от 1 mg/kg/дневно и се титрира до 8 mg/kg/ дневно в продължение на 8 седмици и продължава наблюдение за 12 седмици. Отчита се ефикасност според отговарящите на лечение пациенти с ≥50% редукция на пристъпната честота спрямо началото в продължение на 12 седмици. Безопасността и поносимоста се оценяват според лекарствено индуцираните нежелани лекарствени реакции (treatment-emergent adverse events, TEAEs). Общо 93 (86.9%) от 107 пациенти, рандомизирани на ZNS и 90 (90.0%) от 100 пациента от плацебо групата са завършили изследването. Честотата на отговарящите на лечението (с ≥50% редукция на пристъпната честота спрямо началото) са 50% от лекуваните със ZNS спрямо 31% на плацебо (p = 0.0044). (Фигура 5) (15). Честотата на нежеланите ле-

карствени реакции е подобна за ZNS и (55.1%) и плацебо (50.0%), с ниска честота на тежките TEAEs (за ZNS 3.7% срещу плацебо- 2.0%), а TEAEs водещи до преустановяване на лечението са 0.9% срещу 3.0%. Нежеланите лекарствени реакции, по-чести при лечението със ZNS спрямо плацебо са понижен апетит (6.5% спрямо 4.0%), снижаване на теглото (4.7% спрямо 3.0%), сомнолентност (4.7% спрямо 2.0%), повръщане (3.7% спрямо 2.0%) и диария (3.7% спрямо 1.0%). Изводът от проучването е че допълващото лечение със ZNS е ефективен и безопасен, с добра поносимост.




**Фигура 5.** При лечение със зонизамит- среден % редукция на пристъпите в периода на задържане (A) и комбиниран период на титрация и период на задържане на лечението (B) (15)

При продължителното наблюдение на проучването в отворена, продължаваща фаза III, плацебо-контролирано изследване се оценява безопасност/поносимост и ефикасност на дълготрайна допълваща терапия със з ZNS и значението и върху растежа и развитието на деца от 6 до 18 г. с фокална епилепсия (14). След двойно сляпа фаза (2-11 седмици), пациентите, приемали ZNS продължават същата доза, а плацебо- поциентите преминават на лечение със ZNS от 1 mg/kg/day, дневно, титрирано до 8 mg/kg/дневно (максимална доза 500 mg/day). По време на този период на лечение със ZNS (45–57 седмици), дозата е определена според отговора и поносимостта. Безопасността се определя според лекарство зависимите нежелани лекарствени реакции (TEAEs), лабораторните изследвания и клинични прояви. Ефикасността се определя според честотата на отговарящите с ≥50% редукция на пристъпната честота спрямо началото (първична оценка) и свободата от пристъпи през отворения период. Растежът и развитието се определят според Growth and development assessments – по стадии на Tanner, оценка на костната възраст с рентгенография. Приложени са други тестове за развитие / Child Behavior Checklist, School Performance questionnaire, Physician and Parent/Guardian Global Impression of Change и Controlled OralWordAssociation Test (COWAT)/. Общо 99 (68.8%) от 144 деца завършват изследването, а 108 (75.0%) от 144 получаващи ZNS продължават лечението над ≥1 година. Нежелани лекарствени реакции са установени при 39 (27.1%) от 144 пациента, като честотата на сериозните лекарствено- свързаните нежелани лекарствени реакции е ниска (2.1%), както с те са довели до преустановяване на лечението при 2.8%. Лека ацидоза със снижено ниво на бикарбонат >3.5 mM **е** установено при 64 пациента (44.4%); 24 деца (16.7%) са със снижаване на телесното тегло ≥10%. През открития период, 81 (56.3%) от 144 пациента са отговарящи на лечението с над ≥50% редукция на пристъпната честота и 16 (11.1%) от 144 са без пристъпи (отчетена „свобода от пристъпи“). Оценката за развитие по Tanner и костното скелетно развитие на пациентите е нормално. Отчетени са минимални промени за CBCL 6/18 и School Performance scores. Отчита се подобрение- според лекарите – 73.8%, а според родители или отглеждащи – 75.4% според Global Impressions of Change. Обобщените резултати от проучването показват, че допълващата терапия със ZNS е добре поносима и ефикасна за период на поне 1 година от лечение за деца с фокална епилепсия, и е безопасен, без значими нежелани реакции и няма ефекти върху растежа и развитието.

Изводи: За своевременно и адекватно лечение на епилепсиите е необходимо точно диагностициране на епилепсията/епилептичния синдром с ЕЕГ изследване, МРТ на главен мозък и генетични изследвания. Лечението при фокалните пристъпи и фокалните епилепсии може да се провежда монотерапия или комбинирана терапия с АГЛ. Зонизамид е нова възможност за лечение на фокалните епилептични пристъпи и **вторично генерализирани пристъпи (**фокални пристъпи, с еволюция към двустранни тонично-клонични) като монотерапия или допълваща терапия при възрастни пациенти и като допълваща терапия при деца над 6 г. възраст. Предимства на Зонизамид са множествените механизми на действие върху епилептогенезата, благоприятна фармакокинетика с възможност за приложение еднократно/дневно, високата ефективност, добрата поносимост, липсата на лекарствени взаимодействия, вкл. с **други АГЛ,** лекарства за **сърдечно-съдова система, антикоагуланти, антибиотици**, **химиотерапия, имуносупресори**, **психиатрични**, **антидиабетни лекарства и** орални **контрацептиви.**

## ЛИТЕРАТУРА


1. Божинова, В., Александрова, И. Енцефалопатии на развитието и епилептични енцефалопатии – диагностициране и възможности за съвременно лечение на синдрома на Dravet и синдрома на Lennox-Gastaut. Българска неврология, 2025, 26, 1, 13–26. [Bojinova,V., Aleksandrova, I.Enchefalopatii na razvitieto I eprleptichni entsefalopatii – diagnostsirane I vazmojnosti za savremeno lechenie na sindroma na Dravet i sindoma na Lennox-Gastaut. Balgarska nevrologia, 2025, 26, 1, 13-26].
2. Зонизамид. Кратка характеристика на продукта.[ Zonisamide. Kratka harakteristika na produkta].
3. 3. Миланов, Ив., Божинова, В. Фармакотерапевтично ръководство за лечение на неврологичните заболявания. София, 2024, 1012 с.[Milanov,I.,Bojinova,V. Farmakoterapevtichno rakovodstvo za lechenie na nevrologichnite zaboliania, Sofia,2024, 1012 s.]
4. Миланов, Ив., Божинова, В. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Българска неврология, 2026, Допълнение1 [Milanov,I.,Bojinova,V. Natsionalen consensus za diagnostika I lechenie na epilepsiata. Balgarska nevrologia,2026.27, dopalnenie 1].
5. Absalom, N.L., Liao, V.W.Y., Johannesen, K.M.H., et al. Gain-of-function and loss-of-function GABRB3 variants lead to distinct clinical phenotypes in patients with developmental and epileptic encephalopathies. Nature Communications, 2022, 13, 1.
6. Brodie, M.J., Duncan, R., Vespignani, H., Solyom, A., Bitenskyy, V., Lucas, C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. Epilepsia, 2005, 46, 1, 31–41.
7. Baulac, M., Brodie, M.J., Patten, A., Segieth, J., Giorgi, L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy. Lancet Neurology, 2012, 11, 7, 579–588.
8. Chung, S., Wang, N., Hank, N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. Seizure, 2007, 16, 4, 296–304.
9. Doğan, E.A., Genç, E., Genç, B.O., Erdoğan, C. Efficacy, tolerability, and retention rates of zonisamide in older adult patients with focal-onset epilepsy. Epilepsy & Behavior, 2017, 76, 19–23.

10. Dupont, S., et al. Management and monitoring of patients treated with zonisamide: the OZONE study. Epileptic Disorders, 2013, 15, 3, 278–288.
11. Faught, E., Ayala, R., Montouris, G.G., Leppik, I.E., et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. Neurology, 2001, 57, 10, 1774–1779.
12. Gidal, B.E., Resnick, T., Smith, M.C., Wheless, J.W. Zonisamide: a comprehensive, updated review for the clinician. Neurology: Clinical Practice, 2024, 14, 1, e200210.
13. Guerrini, R., Conti, V., Mantegazza, M., Balestrini, S., Galanopoulou, A.S., Benfenati, F. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. Physiological Reviews, 2023, 103, 1, 433–513.
14. Guerrini, R., Rosati, A., Bradshaw, K., Giorgi, L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy. Epilepsia, 2014, 55, 4, 568–578.
15. Guerrini, R., Rosati, A., Segieth, J., Pellacani, S., Bradshaw, K., Giorgi, L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. Epilepsia, 2013, 54, 8, 1473–1480.
16. Hamer, H., Baulac, M., McMurray, R., Kockelmann, E. Retention, dosing, tolerability and patient-reported seizure outcome of zonisamide as add-on treatment. Seizure, 2016, 34, 66–73.
17. Hirsch, E., French, J., Scheffer, I.E., et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes. Epilepsia, 2022, 63, 6, 1475–1499.
18. Jiang, X., Raju, P.K., D'Avanzo, N., et al. CACNA1A mutations and developmental epileptic encephalopathies. Epilepsia, 2019, 60, 9, 1881–1894.
19. Kalser, J., Cross, J.H. The epileptic encephalopathy jungle. Current Opinion in Neurology, 2018, 31, 2, 216–222.
20. Khateb, M., Bosak, N., Herskovitz, M. The effect of anti-seizure medications on the propagation of epileptic activity. Frontiers in Neurology, 2021, 12, 674182.
21. Kim, D.W., Choi, K., Moon, H.S., Oh, J. Long-term retention rate of zonisamide in patients with epilepsy. Clinical Neuropharmacology, 2014, 37, 5, 133–135.
22. Koo, L.D., Nam, H. Effects of zonisamide monotherapy on bone health. Epilepsia, 2020, 61, 10, 2142–2149.
23. Marson, A., Burnside, G., Appleton, R., et al. The SANAD II study. The Lancet, 2021, 397, 10282, 1363–1374.
24. Møller, R.S., Wuttke, T.V., Helbig, I., et al. Mutations in GABRB3. Neurology, 2017, 88, 5, 483–492.
25. 25. Nevitt, S.J., Sudell, M., Cividini, S., Marson, A.G., Tudur Smith, C. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, 4, CD011412.
26. Riney, K., Bogacz, A., Somerville, E., et al. ILAE classification of epilepsy syndromes with onset at a variable age. Epilepsia, 2022, 63, 6, 1443–1474.
27. Rudakova, I.G., Belova, Y.A., Kotov, A.S., Romanova, M.V. Zonisamide monotherapy in routine clinical practice. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii, 2019, 119, 11, 80–87.
28. Sarkis, R.A., Nicolas, J., Lee, J.W. Tolerability of lacosamide or zonisamide in elderly patients. Seizure, 2019, 49, 1–4.
29. Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., et al. ILAE classification of the epilepsies. Epilepsia, 2017, 58, 512–521.
30. Specchio, N., Curatolo, P. Developmental and epileptic encephalopathies. Brain, 2021, 144, 1, 32–43.
31. Specchio, N., Wirrell, E.C., Scheffer, I.E., et al. ILAE classification of epilepsy syndromes with onset in childhood. Epilepsia, 2022, 63, 6, 1398–1442.
32. Steffel, J., Collins, R., Antz, M., et al. EHRA practical guide on NOACs. Europace, 2021, 23, 1612–1676.
33. Syrbe, S. Developmental and epileptic encephalopathies – therapeutic consequences of genetic testing. Medizinische Genetik, 2022, 34, 3, 215–224.
34. Syrbe, S., Hedrich, U.B.S., Riesch, E., et al. KCNA2 mutations and epileptic encephalopathy. Nature Genetics, 2015, 47, 4, 393–399.
35. Trinka, E., Giorgi, L., Patten, A., Segieth, J., et al. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients. Acta Neurologica Scandinavica, 2013, 128, 422–428.
36. Zaccara, G., Lattanzi, S., Cincotta, M., Russo, E. Drug treatments in patients with cardiac diseases and epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica, 2020, 142, 37–49.
37. Zuberi, S.M., Wirrell, E., Yozawitz, E., et al. ILAE classification of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants. Epilepsia, 2022, 63, 6, 1349–1397.

*Адрес за кореспонденция:*
*проф. В.Божинова*
*УМБАЛНП „Св.Наум“*
*София 1113, ул. „Д-р Любен Русев“ 1,*
*e-mail: vsbojinova@abv.bg*

*Address for correspondence:*
*Prof. Veneta Bojinova*
*Multiprofile hospital for active treatment in neurology and psychiatry "St. Naum"*
*1113 Sofia, 1, Louben Roussev str.*
*E-mail: vsbojinova@abv.bg*

# ЛОКАЛИЗАЦИЯТА НА ИСХЕМИЧНИЯ ИНСУЛТ В КОРЕЛАЦИЯ СЪС СУБКЛИНИЧНИ НАХОДКИ ОТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА

В. ГАРАБИТОВ[1,2]
1 – Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги" ЕАД, Пловдив,
2 – Катедра по Неврология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

## ISCHEMIC STROKE LOCALIZATION IN RELATION TO SUBCLINICAL CARDIOVASCULAR FINDINGS

V.Garabitov[1,2]

1 – Department of Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv
2 – Clinic of Neurology, UMHAT „St. Georgi", Plovdiv, Bulgaria

**ABSTRACT**

The main mechanisms underlying ischemic cerebrovascular events are based on risk factors such as advanced atherosclerosis, atrial fibrillation, and hypercoagulable states. They include thrombosis, embolism, and cerebral hypoperfusion. A clinical challenge often remains when there are unresolved pathogenetic mechanisms of ischemic stroke despite radiologically confirmed infarct localization. This necessitates the implementation of more in-depth investigations of the cardiovascular system.

Electrocardiographic, echocardiographic, Doppler sonographic, and hemodynamic parameters reflect the structural