

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ЗА
ТРЕТМАН НА ЕПИЛЕПСИЈА КАЈ ВОЗРАСНИ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување преку практикување на медицина заснована на докази за третман на епилепсија кај возрасни.

Член 2

Начинот на третман на епилепсија кај возрасни е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при третман на епилепсија кај возрасни по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на медицинското згрижување, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8951/2
30 ноември 2013 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ТРЕТМАН НА ЕПИЛЕПСИЈА КАЈ ВОЗРАСНИ

МЗД Упатство
13.04.2011

- Основи
- Генерални напомени
- Постапки во третманот
- Избор и примена на лекови
- Антиепилептични лекови
- Успешност на третманот-рефрактерна епилепсија
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВИ

- Епилепсијата бара регуларно долготрајно лечење, а индикациите треба внимателно да се изберат.
- Антиепилептиците треба да се применат веднаш штом ќе се постави дијагнозата и штом ќе се согледа можноста од повторни напади.
- Скенирањето на мозокот е важно уште по првиот напад за да се открие местото на процесот и можноста за евентуален хируршки третман.

ГЕНЕРАЛНИ НАПОМЕНИ

- Кај нелечената епилепсија фреквенцијата на нападите расте и со текот на времето може да се јават нарушувања во мозочната активност и вон нападите (на пример когнитивни растројства).
- Нападите го зголемуваат ризикот за акциденти и за траума.
- Пациентите со епилепсија имаат 2-3 пати поголем ризик за смрт во однос на останатата популација.
- Со модерните медикаменти 70% од болните се ослободуваат од нападите или имаат задоволителна контрола на болеста. Не постои значајна разлика во ефикасноста на новите антиепилептични лекови во споредба со старите.
- Кај тешките облици на епилепсија би требало да се процени веројатноста за хируршки третман.
- Покрај актуелните напади и други можни влијанија од епилепсијата и нејзината етиологија би требало да се земат предвид во текот на третманот и на рехабилитацијата на епилепсијата.

ПОСТАПКИ ВО ТРЕТМАНОТ

- *Епилепсијата треба да се дијагностицира и третира во невролошка клиника.*
- Следењето на пациентите кои веќе немаат напади може да се изведува и во примарната здравствена заштита:

- Ако следењето на болниот се препушти на примарната здравствена заштита, планот за лекување и инструкциите за следење се даваат од страна на неврологот за секој пациент одделно.
- Ако нападите се реактивираат или, пак, се појават нови несакани ефекти или нешто друго, пациентот се препраќа кај неврологот.
- ***Во ингеренција на неврологот спаѓаат и следењето и третманот на сите пациенти со напади, прекинувањето на лековите, способноста за управување возило, работоспособноста на пациентот и следењето во текот на бременоста.***

ИЗБОР И ПРИМЕНА НА ЛЕКОВИ

Започнување со терапија, дозирање, одредување концентрација и следење

- Лекувањето е индицирано ако пациентот има два или повеќе епилептични напади во текот на една година без очигледни предиспонирачки фактори.
- Лекувањето може да започне и по првиот напад ако не постои сомнение во дијагнозата или ако ризикот од повторен напад е голем:
 - Симптоматската епилепсија е поврзана со церебралниот инфаркт, повредата на мозокот, деменцијата кај постарите лица или други очигледни етиолошки фактори.
 - Кај пролонгираните напади.
- Лекот се избира според видот на нападот и третманот секогаш започнува само со еден лек.

Дозирање и избор на лекот

- Целта е да се изнајде најмалата ефективна доза за контрола на нападите.
- Кај новодијагностицираните пациенти целта е да се обезбеди состојба во која пациентот ќе се ослободи од стравот од нов напад и претпоставените рестрикции во животот поради стравот.
- Carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, gabapentin се лековите кои се користат за лекување на фокалните напади.
- Valproate е лекот на избор кај:
 - Примарно генерализираната епилепсија со тоничко-клонички грчеви и продромски знаци;
 - Типичните абсанс напади;
 - Миоклоничките напади;
 - Атоничните напади.
- Од новите лекови lamotrigine, levetiracetam, topiramate и zonisamide се ефикасни за примарно генерализираната епилепсија.
- Дозата секогаш се препишува индивидуално. Меѓутоа, вредностите на постојаната концентрација на лекот треба да се користат за одредување на дозата. Времето за постигнување на концентрацијата на одржување е најмалку 3-5 пати подолго од полуживотот на внесениот медикамент.

Одредување концентрација на лекот и прилагодување на лекот

- Концентрацијата на лекот се одредува од серумот, крвниот примерок е земен пред утринската доза на лекот.
- Ако нападите продолжат, а концентрацијата е во терапевтски вредности (табела 1), дозата се зголемува до максимално дозволеното ниво.
- Запомнете дека концентрацијата и полуживотот на лекот се средни вредности кои се одредени во разни студии и дека е нормално кај одреден дел од болните да отстапува од просечните вредности. Ако дозата ги надмине границите на дозволените вредности,

поразумно е да се следи пациентот и појавата на евентуалните несакани ефекти, отколку само лабораториските вредности (исклучок е фенитоинот).

- Пациентот треба да е информиран за несаканите ефекти за да знае да воспостави контакт со лекарот при земањето на максималните дози. Дозата се титрира до максималната препорачана вредност, која може да се толерира и да се следи дали таа доза е доволна за контрола на болеста или е потребен уште еден лек.
- Ако болниот има случајни напади додека зема лекови, терапијата мора да се интензивира, дури и кога предиспонирачкиот фактор е познат (исклучок е непридржувањето на комплијансата и алкохолната злоупотреба).
- Антиепилептиците, делувајќи профилактички, ги редуцираат нападите по акутната повреда на мозокот, но немаат ефект на морталитетот и не превенираат од подоцнежна појава на напади (ннд-А).

Табела 1. Фармакокинетика на антиепилептиците

Лек	Терапевтска конц ентрација $\mu\text{mol/l}$	Полуживот (часови)	Потребни денови до стабилна состојба
Carbamazepine	20-50	10-30	15-30
Valproate	350-700	8-20	3-5
Phenitoin	40-80	9-20(-140)	7-14(-60)
Clobazam	-	20	-
Oxcarbazepine	30-120	5-8	15-21
Vigabatrin	-	8-10	2
Lamotrigin	/	29	/
Gabapentin	/	5-7	/
Levetiracetam	-	7	-
Zonisamide	-	60	-
Pregabalin	-	6	-

Лабораториско следење

- За следење, види ги лековите прикажани подолу.
- Кога лекот се користи подолго време и не покажал никакви несакани ефекти, рутинските лабораториски анализи за следење не се потребни.
- Со некој од новите лекови следењето на концентрацијата не е потребно, дури ни во почетниот период.

Несакани дејства

- Понекогаш лековите мора да се променат поради неподносливите несакани дејства.
- Идиосинкразиските реакции, како екцемот, секогаш бараат неодољна промена на лекот.
- Психолошките несакани ефекти треба да бидат мониторирани и бараат промена на лекот.
- Во почетокот и во фазата на зголемување на дозата, лековите може да предизвикаат несакани дејства, манифестирани од страна на централниот нервен систем, кои обично се губат за 1-2 месеци.
- *Поважно од лабораториските параметри е следењето на опитата состојба и на психолошката благосостојба на пациентот во почетната фаза од третманот.*

АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ ЛЕКОВИ

Phenytoin

- Се користи за фокалната епилесија и за генерализираните тонично-клонични напади.
- Една од предностите е можноста за парентерална апликација (fosphenytoin). Сепак, апликацијата е прилично комплицирана поради интеракциите и сатурациската кинетика.

- Лекот, исто така, доведува до несакани ефекти од ЦНС, а при долга примена и хиперплазија на гингивите и остеопороза. Поради ова, неговата употреба има ограничен временски рок.
- Почетната доза е 50mg/2дена, 100mg 2x1 на ден е вообичаената доза.
- Сатурациска кинетика: потребно е внимателно дозирање со постепен пораст од 25mg/дневно. Концентрацијата мора да се мониторира.
- Се метаболизира во хепарот (citohrom R450).
- Ги индуцира ензимите.
- Крвната слика и ALT треба да се проверуваат 2 пати во текот на 6 месеци.
- ***Запомнете дека понекогаш лекот е ефикасен дури и во концентрации под терапевтските референтни вредности.***

Gabapentin

- Се користи за фокалните епилесии и како аналгетик.
- Се екскретира преку бубрезите, не дава интеракции.
- Ефикасен е како додатен лек кај рефрактерните фокални епилесии (ннд-А).
- Дозата варира од 300-600mg/дневно до 900-2400-3600 (4800)mg/дневно.

Carbamazepine

- Ефективен во превенцијата на сите типови напади со фокална природа (ннд-В). Проблемите, поврзани со неговата примена се несаканите ефекти, манифестирани од ЦНС, најчесто во иницијалната фаза, идиосинкралните реакции (морбилиформен исип), комплицирана фармакокинетика и интерреакции со други лекови.
- Лекот се метаболизира во хепарот (citohrom R450 ензимски индуктор).
- Мора да се користат депо таблети.
- Иницијалната доза е 100mg 2x1 дневно, вообичаената е 300mg 2x1.
- Дозата се зголемува по 200mg.
- Ефикасноста на лекот добро корелира со терапевтската концентрација.
- Пониски концентрации (под 20 $\mu\text{mol/l}$) не се ефикасни.
- Крвната слика и ALT мора да се проверат 2 пати за време на првите 6 месеци.
- Лесна леукоцитопенија (над 2×10^9) или пораст на хепаталните ензими (ALT>150-200) не предизвикуваат тешки несакани ефекти.
- Ако се вредностите на леукоцитите или висок ALT, неопходно е да се промени лекот.
- Индициран е кај фокалната епилепсија и тонично-клоничните напади.

Clobazam

- Се користи како дополнителен лек (ннд-С), главно кај фокалната епилепсија.
- Доза: 10-20mg/дневно, до 80mg/дневно.
- Дозата зависи од добиениот одговор, одредување на концентрацијата не е потребно.
- Погоден е за сите типови напади, но може да ги влоши миоклониите.

Lamotrigine

- Примената на лекот носи ризик од појава на екцем, кој е многу редок доколку дозата се зголемува постепено. Инструкциите за порастот на дозата мора внимателно да се следат, а пациентот да биде запознат со можноста за појава на екцем. Ако е потребно, лекот се прекинува.
- Лекот ја зголемува концентрацијата на карбамазепинот за 45%, ако се појават несакани ефекти треба да се редуцира дозата на карбамазепинот.
- Се метаболизира во хепарот.

- Кога се комбинира со валпроатот, почетната доза е поспора; 1-2-та недела: 25 mg секој втор ден, 3-4-та недела: 25mg два пати дневно и сè така до 100-200-(300)mg/дневно во 1-2 дози.
- Кога се комбинира со ензимски инхибитори, како карбамазепинот, се почнува на следниот начин 1-2-та недела: 50mg еднаш дневно; 3-4-та недела: 50mg два пати дневно; потоа 100-200mg два пати дневно, максимално 700mg/дневно.
- Монотерапија: 1-2-та недела: 25mg/дневно; 3-4-та недела: 50mg/дневно, сè до 100-200-500 mg/дневно во една или во две дози.

Lacosamide

- Се користи како дополнителна терапија кај фокалните епилепсии.
- Поретко доведува до хиперсензитивни реакции и хипонатриемија во однос на карбамазепинот.
- Доза: 200-400mg/дневно, поделено во 2 дози.
- Лекот е достапен и за интравенска апликација.

Levetiracetam

- Погоден е за сите видови напади.
- Се започнува со доза од 500mg 2x1, може да се зголемува до 1500mg 2x1 со постепено титрирање од 500mg x2 на секои 2 недели.
- Не се познати интеракции со други лекови.
- Лекот е достапен и за интравенска апликација.
- Најчестите несакани ефекти се од ЦНС: спананост, вертиго, извесен процент од пациентите страдаат од психолошки симптоми.

Oxcarbazepine

- Се користи за фокалните епилепсии и генерализираните тонично-клонични напади.
- Окскарбазепинот (ннд-А) предизвикува помалку несакани ефекти и интеракции од карбамазепинот, а е еднакво ефикасен, поради што неговата употреба е во пораст.
- Сепак, кај постарите лица предизвикува хипонатриемија, затоа треба да се промени.
- Дозата расте од 300mg до максималните 600-1200mg/дневно, а ако е неопходно, може и до 3000-4000mg/дневно.
- Не е потребно одредување концентрација.
- Серумскиот натриум се следи ако се посомневаме за хипонатриемија.

Pregabalin

- Индициран е само за фокалните епилепсии.
- Иницијалната доза е 75mg 2x1, зголемувањето е во зависност од одговорот и од толеранцијата до 300x2.
- Не дава интеракции, се екскретира преку бубрезите.
- Појавата на вртоглавица како несакан ефект е зависна од дозата и тоа може да биде причина за неговата ограничена употреба. Лекот може да доведе и до вознемирувачки пораст на телесната тежина.
- Прегабалинот има ефект и кај невропатската болка и кај анксиозните нарушувања.

Topiramate

- Индициран е за фокалната и за генерализираната епилепсија.
- Се метаболизира парцијално во хепарот.

- Ензимските поттикнувачи ја намалуваат концентрацијата.
- Брзата титрација доведува до несакани когнитивни ефекти, затоа дозата мора внимателно да се зголемува.
- Губиток во тежина (*следете го*).
- Ризик од појава на калкулоза (*препорачајте зголемен внес на течности*).
- Започнете полека: 1-2-та недела: 25mg/наутро; 3-4-та недела: 2 пати по 25mg, понатаму се зголемува дозата за 25-50mg/дневно, сè до постигнување 200-400-(1000)mg/дневно.

Zonisamide

- Се употребува за фокалната епилепсија, но ефикасен е и кај други синдроми.
- Иницијалната доза е 25mgx2, постепено зголемување во дози не поголеми од 100mg/неделно до максималната доза која варира од 300 до 500mg/дневно.
- На пациентите кои употребуваат лекови со ензимски индуктор треба да им се зголемат дозите, а на другите да им се намалат.
- Во несаканите ефекти спаѓаат идиосинкратските реакции, когнитивните и другите ЦНС-несакани ефекти, како и ризикот од ренална калкулоза (*пациентот се советува да внесува повеќе течности*).

Valproate

- Се користи кај генерализираните и фокалните епилепсии.
- Несаканите дејства вклучуваат пораст на тежината, хормонски промени, тремор и губиток на косата. Валпроатот е и потератоген од карбамазепинот. Затоа би требало неговата употреба да се избегнува кај младите жени. Сепак, тој поретко дава несакани ефекти отколку карбамазепинот или фенитоинот, но понекогаш може да предизвика тешка хепатална реакција.
- Достапен е и за интравенска апликација.
- Се метаболизира во хепарот (cytochrome P450).
- Ензимски инхибитор.
- Депо таблети, се дозира 1-2 пати дневно.
- Иницијална доза за возрасните е 600-1000mg/дневно, може да се зголеми до 300-500mg.
- Максимална доза 2000-(3000)mg/дневно.
- Ефикасноста не корелира добро со терапевтската концентрација.
- Да се следи: крвната слика и нивото на ALT два пати во текот на првите 6 месеци (не амилази).
- Повраќањето е најчестиот иницијален знак за ретка акутна хепатална лезија. Комбинацијата од повраќање и губиток на телесната тежина се јавува кај 82%. Рутинските хепатални анализи не покажуваат секогаш нарушување.

Vigabatrin

- Индициран е кај парцијалната епилепсија, само ако другите лекови се покажале како неефикасни. Тоа е лек на избор кај инфантилните спазми.
- Се излачува преку бубрезите, не дава интеракции.
- Дозата расте од 500 mg до максимално 2-3 (4)g/дневно.
- Одредување на концентрација не е потребно.
- Кај една третина од пациентите се јавуваат концентрични визуелни дефекти во видното поле, ризик на кој секогаш треба да се мисли пред апликацијата на лекот.
- Индициран е исклучително од специјалист. Неопходно е следење од страна на офталмолог.

УСПЕШНОСТ НА ТРЕТМАНОТ-РЕФРАКТЕРНИ ЕПИЛЕПСИИ

- Околу 30% од пациентите имаат потреба од повеќе лекови, а 20% страдаат од рекурентни напади и покрај комбинираната терапија.
- *Пациентите со резистентен облик на епилепсија треба секогаш да бидат следени од невролог.* Кај фокалние епилепсии gabapentin-от, lamotrigin-от (ннд-А), lacosamid-от, levetiracetam-от, pregabalin-от, tiagabin-от, topiramate-от или zonisamid-от може да се користат во комбинација со традиционалните лекови. Кај генерализираната епилепсија ефикасни се: lamotrigin-от, levetiracetam-от, topiramate-от или clobazam-от.
- Некои пациенти со резистентна фокална епилепсија имаат корист од оперативна интервенција (ннд-В). Непосредната процена треба да биде направена во болница во специјализирана единица за хируршки третман на епилепсиите.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

Кохранови прегледи

- Нема разлика во ефикасноста меѓу фенитоинот и валпроатот во третманот на парцијалните и во генерализираните тонично-клонични напади (ннд-В).
- Remacemid-от изгледа дека има скроман ефект во фреквенцијата на нападите и доведува до сигнификантни апстиненциски ефекти кај пациентите со резистентна епилепсија (ннд-В).
- Карбамазепинот и фенобарбитонот, се чини, дека имаат слична ефикасност во третманот, но фенобарбитонот е поефикасен кај парцијалните напади, а карбамазепинот кај генерализираните тоничко-клонични напади (ннд-В).
- Карбамазепинот и фенитоинот имаат иста ефикасност како монотерапија кај епилепсијата (ннд-В).
- Вагусната нервна стимулација, се чини, дека е ефикасна и добро поднеслива за парцијалните напади кај пациентите со резистентна епилепсија (ннд-В).
- Тиагабинот ја намалува фреквенцијата на нападите, но е поврзан со некои несакани ефекти кога се користи како дополнителна терапија кај пациентите со резистентна фокална епилепсија (ннд-А).
- Ламотригинот како монотерапија може да биде поинфериорен во контролата на епилептичните напади во однос на карбамазепинот, но има подобра поднесливост (ннд-С).
- Окскарбазепинот како монотерапија за парцијалните епилептични напади е потолерабилен во однос на фенитоинската монотерапија, но е без сигнификантна разлика во контролата на нападите (ннд-В).
- Нема податоци за поддршката на рутинското мониторирање на терапевтските концентрации на антиепилептичните лекови во третманот на епилепсијата (ннд-Д).
- Вработувањето на сестри специјализирани за епилепсија и организирањето на едукативни програми може да биде од корист во грижата за лицата со епилепсија во однос на вообичаената грижа (ннд-С).
- Прегабалин 150-600mg/дневно како дополнителна терапија во третманот на резистентната парцијална епилепсија сигнификантно ја редуцира фреквенцијата на нападите во споредба со плацебото, но со ризик за појава на несакани ефекти (ннд-В).
- Окскарбазепинот и карбамазепинот може да имаат слична ефикасност и добра толеранција кај парцијалните напади (ннд-С).
- Нема докази за поддршка на употребата на фелбаматот како дополнителна терапија кај рефрактерната парцијална епилепсија (ннд-Д).
- Постојаното опоменување/потсетување на пациентите за редовно и навремено земање на антиепилептичните лекови треба да се имплементира, бидејќи тоа може да биде еден од параметрите кои ветуваат подобрување на адхеренцата (ннд-Д).

- Флунаризинот како дополнителна терапија веројатно има слаб ефект на фреквенцијата на нападите кај рефрактерната епилепсија, но има сигнификантно помалку несакани ефекти. Слично е и со поддршката за употребата на нифедипинот и нимодипинот (ннд-**D**).

Останати информативни прегледи

- Употребата на антиепилептичните лекови по единечен напад го редуцира бројот на супсеквентните напади, но тие сигнификантно не ја зголемуваат пропорцијата на лицата кои се без напади во текот на 2 години (ннд-**B**).
- Едукативните програми може да ја редуцираат фреквенцијата на нападите, да го подобрат психолошкото функционирање и знаењето кај лицата со епилепсија (ннд-**C**).

Литература

- French JA, Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. N Engl J Med 2008 Jul 10; 359(2):166-76. **PubMed**
- Authors: This article is created and updated by the EBMG Editorial Team Article ID: rel00464 (036.027) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

РЕФЕРЕНЦИ

1. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4):CD001769.
2. Leach JP, Marson AG, Hutton JL. Remacemide for drug-resistant localization related epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4):CD001900. **PubMed**
3. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1):CD001904.
4. Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2002; (2):CD001911. **PubMed**
5. Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, Welge J. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Database Syst Rev 2002; (1):CD002896. **PubMed**
6. Pereira J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2002; (3):CD001908. **PubMed**
7. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jan 25; (1):CD001031.
8. Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2):CD003615 [Last assessed as up-to-date: 3 April 2008]. **PubMed**
9. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jan 24; (1):CD002216. **PubMed**
10. Bradley PM, Lindsay B. Care delivery and self-management strategies for adults with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jan 23; (1):CD006244.
11. Lozsadi D, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jan 23; (1):CD005612. **PubMed**
12. Koch MW, Polman SK. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. Cochrane Database Syst Rev 2009 Oct 7; (4):CD006453. **PubMed**
13. Marson A, Ramaratnam S. Epilepsy. Should single seizures be treated? Clin Evid 2005 Dec;(14):1576-97. **PubMed**.
14. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. Neurology 1991 Jul; 41(7):965-72. **PubMed**
15. Marson A, Ramaratnam S. What are the effects of behavioural and psychological treatments for people with epilepsy? Epilepsy. Clinical Evidence 2005; 13:1597-1604.

16. Chang XC, Yuan H, Wang Y et al. Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2011; 12():CD008907. **PubMed**
17. Cochrane Database Syst Rev. ;(): Chaisewikul R, Baillie N, Marson AG. Calcium antagonists as an add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4):CD002750. [Assessed as up-to-date: 4 Jul 2011] **PubMed**
18. Al-Aqeel S, Al-Sabhan J. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2011;:CD008312 **PubMed**
19. Shi LL, Dong J, Ni H ym. Felbamate as an add-on therapy for refractory epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2011;:CD008295 **PubMed**

Authors: Reetta Kälviäinen Article ID: ebm00767 (036.027) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines 13.04.2011, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до април 2016 година.**