

## Zonisamide: ยารักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน

เดียน่า กริมี่, ภ.บ.\*, ณัฐวดี รักไพโรสุเทพสิริ, ภ.บ.\*

### บทคัดย่อ

Zonisamide เป็นยากันชักรุ่นใหม่ (new antiepileptic drugs; AEDs) ที่ใช้รักษาอาการชักได้หลายชนิด โดยสามารถใช้ได้ทั้งแบบยาเดี่ยว (monotherapy) และยาเสริม (add on therapy) ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในปี พ.ศ. 2551 ให้ใช้ในการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากยา zonisamide ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท ได้แก่ ง่วงซึม เวียนศีรษะ และระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ เบื่ออาหาร โดยพบได้มากกว่าร้อยละ 10 นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอาการเฉพาะของยา zonisamide ได้แก่ การเกิดนิ่วในไต (renal calculi) พบได้ประมาณร้อยละ 4 ซึ่งอาการดังกล่าวแม้มีอุบัติการณ์การเกิดน้อย แต่หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็วอาจนำไปสู่ภาวะไตถูกทำลายเรื้อรังได้ จึงควรระมัดระวังและสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด เช่น อาการปวดแสบขัดขณะถ่ายปัสสาวะ ปัสสาวะเป็นเลือด ปวดหลังบริเวณไต เป็นต้น โดยเฉพาะกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย และควรไปพบแพทย์ทันทีเมื่อสงสัยการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

คำสำคัญ: Zonisamide, ยากันชัก, นิ่วในไต

### บทนำ

ยา zonisamide เป็นยากันชักรุ่นใหม่ (new antiepileptic drugs: AEDs) ที่บทความนี้มีวัตถุประสงค์จะนำเสนอข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา อาการไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะการเกิดนิ่วในไต กลไกการเกิดนิ่วในไต ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในไต อาการแสดงของนิ่วในไต การวินิจฉัย การป้องกันและแนวทางการจัดการเมื่อเกิดนิ่วในไต พร้อมทั้งบทวนโดยสรุปเกี่ยวกับอาการชักและโรคลมชัก

### อาการชัก (seizure)<sup>1</sup>

อาการชัก (seizure) คือ อาการที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลันของการทำงานของเซลล์

สมอง โดยมีการปล่อยคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติออกมาจำนวนมาก จากสมองจุดใดจุดหนึ่งหรือทั้งหมด เกิดได้จากหลายสาเหตุ ผู้ป่วยที่มีอาการชักไม่จำเป็นต้องเป็นโรคลมชักเสมอไปแต่อาจเป็นอาการชักเพียงครั้งแรกที่เกิดจากปัจจัยกระตุ้น อาการชักจำแนกตาม International League Against Epilepsy (ILAE) โดยแบ่งตาม mode of onset ได้เป็น 3 ประเภท คือ

1. **Focal onset** เป็นอาการชักที่เกิดจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองที่เกิดขึ้นจากจุดใดจุดหนึ่งของสมองด้านหนึ่งเท่านั้น ลักษณะอาการชักจะขึ้นอยู่กับบริเวณของสมองที่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมอง

1.1 **Simple partial seizure** (อาการชักเฉพาะส่วนแบบมีสติ) ลักษณะอาการชักขึ้นอยู่กับ

\*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ตำแหน่งของสมองที่เกิดการชัก เช่น การชักที่เกิดจากสมองส่วน occipital ผู้ป่วยอาจเห็นแสงวูบวาบ การชักจากสมองส่วน motor cortex อาจมีอาการกระตุกหรือเกร็งของส่วนของร่างกายด้านตรงข้าม

**1.2 Complex partial seizure** (อาการชักเฉพาะส่วนแบบขาดสติ) ผู้ป่วยอาจมีอาการเหม่อลอย บางครั้งอาจดูเหมือนรู้ตัวแต่ไม่สามารถตอบสนองต่อคำถามได้เป็นปกติ หรืออาจจะแสดงพฤติกรรมผิดปกติ เช่น ทำปากขมุขมิบ ทำท่าทางแปลกๆ เคี้ยวปาก เลียริมฝีปาก ดิ้นนิ้ว พุดซ้าๆ เดิน วิ่ง หรือดึงถอดเสื้อผ้า อาการชักเหล่านี้มักจะนานเป็นนาที หลังจากนั้นจะเข้าสู่ postictal phase เช่น เชื่องซึม สับสน ปวดศีรษะ หรือนอนหลับ เมื่อรู้สึกตัวแล้วมักจำเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นไม่ได้

**2. Generalized onset** เป็นอาการชักที่เกิดจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง อาจเกิดขึ้นจากจุดใดจุดหนึ่งในสมองและแพร่กระจายอย่างรวดเร็วไปยังสมองทั้ง 2 ด้าน

**2.1 Absence seizure** (ชักเหม่อ) ส่วนใหญ่เริ่มเป็นในเด็ก

- Typical absence seizure เป็นการชักลักษณะเหม่อไม่รู้ตัว มีอาการประมาณ 4-20 วินาที หลังชักผู้ป่วยรู้ตัวทันที แต่จำเหตุการณ์ระหว่างชักไม่ได้ พบในเด็กที่มีพัฒนาการปกติ

- Atypical absence seizure เป็นการชักลักษณะเหม่อไม่รู้ตัวแต่ระยะเวลาที่มีอาการนานกว่า typical absence seizure มักเกิดกับอาการชักชนิดอื่น เช่น เเปลือกตากระตุก อาการชักแบบสะดุ้ง ร่วมด้วย พบในเด็กที่มีพัฒนาการช้า

**2.2 Tonic-clonic seizure** (ชักเกร็งกระตุกทั้งตัว) ผู้ป่วยหมดสติร่วมกับมีอาการเกร็ง ตามด้วยกล้ามเนื้อกระตุกเป็นจังหวะ และอาจมีอาการอื่นร่วม เช่น กัดลิ้น ปัสสาวะรด เป็นต้น โดยทั่วไปการชักจะมีระยะเวลารวมไม่เกิน 5 นาที หลังหยุดชักผู้ป่วยมัก

มี postictal phase เช่น สับสน หรือหลับไปสักระยะหนึ่ง เมื่อรู้สึกตัวแล้วอาจมีอาการปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

**2.3 Clonic seizure** (ชักกระตุกทั้งตัว) ผู้ป่วยหมดสติร่วมกับมีการชักที่กล้ามเนื้อทั้งตัวกระตุกเป็นจังหวะโดยไม่มีเกร็ง

**2.4 Tonic seizure** (ชักเกร็งทั้งตัว) ผู้ป่วยหมดสติร่วมกับมีการชักที่มีกล้ามเนื้อเกร็งทั้งตัวโดยไม่มีอาการกระตุก

**2.5 Atonic seizure** (ชักตัวอ่อน) เป็นการชักที่มีกล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ยทั้งตัวทันที ทำให้ผู้ป่วยล้มลงแล้วสามารถลุกขึ้นได้ทันที ส่วนใหญ่มักจะพบในผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า

**2.6 Myoclonic seizure** (ชักสะดุ้ง) เป็นการชักที่มีกล้ามเนื้อกระตุกคล้ายสะดุ้ง มักกระตุกที่แขนสองข้าง

**3. Not clear onset** เป็นอาการชักที่ไม่สามารถจำแนกชนิดของการชักได้ เช่น epileptic spasms (ชักผวา)

## โรคลมชัก (epilepsy)<sup>1</sup>

**โรคลมชัก (epilepsy)** คือ โรคที่ผู้ป่วยมีอาการชักมากกว่า 2 ครั้ง โดยเกิดห่างกันมากกว่า 24 ชั่วโมง โดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น สาเหตุของโรคลมชักอาจเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมซึ่งไม่มีพยาธิสภาพในสมอง หรือเกิดจากพยาธิสภาพในสมอง เช่น เนื้องอกในสมอง โรคลมชักจำแนกตาม International League Against Epilepsy (ILAE) โดยแบ่งตามลักษณะของการชักและความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองเป็นหลัก ร่วมกับลักษณะทางคลินิก เช่น อายุที่เริ่มเกิดการชัก สถิติปัญญาของผู้ป่วย โรคลมชักแบ่งตามผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาท ได้เป็น 4 ประเภท คือ

### 1. Localization related (focal) epilepsy

กลุ่มโรคลมชักที่มีอาการชักเป็นแบบ partial seizure และมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองเฉพาะที่ในขณะที่มีอาการชัก

**2. Generalized epilepsy** กลุ่มโรคลมชักที่มีอาการชักเป็นแบบ generalized seizure และมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองจาก cortical area ทั้ง 2 ซีกของสมองพร้อมกันตั้งแต่เริ่มแรกขณะที่มีอาการชัก

**3. Undetermined epilepsy** กลุ่มโรคลมชักที่ยังไม่สามารถจำแนกได้ชัดเจนว่าอยู่ในกลุ่ม localization related epilepsy หรือ generalized epilepsy

**4. Special syndrome** ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักอื่นๆ ที่มีลักษณะและการพยากรณ์โรคที่จำเพาะกับกลุ่มอาการนั้นๆ

## ยากันชักที่มีใช้ในปัจจุบัน<sup>2</sup>

ยากันชักที่มีใช้ในปัจจุบัน แบ่งออกเป็น

**1. ยากันชักกลุ่มมาตรฐาน** (standard antiepileptic drugs) ได้แก่ carbamazepine, clobazam, clonazepam, phenobarbital, phenytoin, และ sodium valproate

**2. ยากันชักรุ่นใหม่** (new antiepileptic drugs) ได้แก่ felbamate, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, tiagabine, topiramate, vigabatrin และ zonisamide เป็นต้น

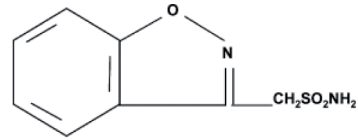
การพิจารณาว่าผู้ป่วยแต่ละรายควรจะใช้ยากันชักชนิดใด จะพิจารณาชนิดของอาการชักเป็นปัจจัยหลัก (ตารางที่ 1)

## ยา zonisamide

### สูตรโครงสร้าง<sup>4</sup>

ยา zonisamide เป็นยากันชักในกลุ่ม benzisoxazole derivative และมีโครงสร้างทางเคมีเป็น

non-arylamine sulphonamide (รูปที่ 1) มีจำหน่ายในประเทศไทย ในชื่อการค้า คือ Zonegran®



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา zonisamide<sup>4</sup>

## รูปแบบยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film-coated tablet) มี 2 ขนาด คือ 25 มิลลิกรัม/เม็ด และ 100 มิลลิกรัม/เม็ด

## ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา<sup>4-6</sup>

จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาพบว่ายา zonisamide มีหลายกลไกการออกฤทธิ์ในสมอง โดยกลไกการออกฤทธิ์หลักคือ การยับยั้งการทำงานของ voltage-dependent sodium channel และ T-type calcium channel ส่งผลทำให้ลดการส่งสัญญาณกระแสประสาทและคลื่นไฟฟ้าของเซลล์ประสาทที่มากผิดปกติ เพิ่มการหลั่งของ QUOTE -aminobutyric acid (GABA) และยับยั้งการหลั่งของ glutamate จึงสามารถลดความถี่ ความรุนแรง และควบคุมอาการชักได้

## เภสัชจลนศาสตร์<sup>7-8</sup>

### การดูดซึมยา

ยา zonisamide ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร มีค่าชีวประสิทธิผลเท่ากับร้อยละ 95 อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา โดยระดับยาในพลาสมาสูงสุดหลังรับประทานยา zonisamide ที่ 2-6 ชั่วโมง และระดับยาในเลือดมีความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่ให้ (linear pharmacokinetics)

### การกระจายยา

ยา zonisamide สามารถจับกับโปรตีนในเลือด

ตารางที่ 1 ยากันชักสำหรับโรคลมชักชนิดต่างๆ<sup>3</sup>

Antiepileptic Drug	Focal Seizures	Generalized Tonic-Clonic Seizures	Generalized Absence Seizures	Generalized Myoclonic Seizures	Lennox-Gastaut Syndrome/Infantile Spasms/Dravet Syndrome <sup>a</sup>
<b>Phenobarbital</b>	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Class IV evidence	
<b>Phenytoin</b>	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Not effective	
<b>Carbamazepine</b>	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Not effective	
<b>Oxcarbazepine</b>	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
<b>Eslicarbazepine acetate</b>	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
<b>Valproate</b>	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials
<b>Ethosuximide</b>	Not effective	Not effective	Class I trials	Not effective	
<b>Clobazam</b>	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
<b>Felbamate</b>	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Unknown	Unknown	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
<b>Gabapentin</b>	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	
<b>Pregabalin</b>	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	
<b>Lamotrigine</b>	Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Variable	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
<b>Topiramate</b>	Class I trials	Class I trials	Not effective in one Class I trial	Unknown	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
<b>Tiagabine</b>	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	
<b>Levetiracetam</b>	Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Class I trials	
<b>Brivaracetam</b>	Class I trials	Unknown	Unknown	Unknown	
<b>Zonisamide</b>	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	
<b>Lacosamide</b>	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
<b>Vigabatrin</b>	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	Class I trials infantile spasms
<b>Rufinamide</b>	Class I trials, but not FDA approved	Suggested, but not proven in Class I trials	Unknown	Unknown	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
<b>Perampanel</b>	Class I trials	Class I trials	Unknown	Class IV evidence	
<b>Cannabidiol</b>	Class IV evidence	Unknown	Unknown	Unknown	Class I trials in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome

FDA = US Food and Drug Administration.  
<sup>a</sup> Blank cells in this column represent no convincing or Class I data.

ได้ประมาณร้อยละ 40 และปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) ประมาณ 1.45 ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

**การเปลี่ยนสภาพยา**

ยา zonisamide ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับ โดยอาศัยกระบวนการ oxidation ผ่านเอนไซม์ CYP 3A4 และ

กระบวนการ glucuronidation ได้เมแทบอลิต์ คือ N-acetyl zonisamide และ 2-sulfamoylacetylphenol (SMAP) glucuronide

**การขจัดยา**

ยา zonisamide ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก โดยอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 35 และรูป

แบบเมแทบอลิต์ ประมาณร้อยละ 65 โดยขับออกในรูป N-acetyl zonisamide ร้อยละ 15 และในรูปแบบ 2-SMAP ร้อยละ 50 และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 50-68 ชั่วโมง จึงรับประทานวันละ 1-2 ครั้งเท่านั้น

### ข้อบ่งใช้ทางคลินิก<sup>8-9</sup>

ยา zonisamide ใช้ครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532 ด้วยข้อบ่งใช้ทั้งแบบยาเดี่ยว (monotherapy) และยาเสริม (add on therapy) ในการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน (partial epilepsy) ทั้งแบบ simple หรือ complex partial seizures อาการชักทั่วไป (generalized seizure) ชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวตามด้วยกล้ามเนื้อกระตุกเป็นจังหวะ (tonic-clonic seizure) อาการชักแบบที่กล้ามเนื้อกระตุกอย่างรวดเร็วทันทีคล้ายสะดุ้ง (myoclonic seizure) และอาการกระตุกแขนขาเป็นชุดๆ (infantile spasms) นอกจากนี้ยา zonisamide ยังใช้ในข้อบ่งใช้อื่น เช่น อาการปวดบริเวณปลายประสาท (neuropathic pain)

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) อนุมัติการขึ้นทะเบียนของยา zonisamide ในปี พ.ศ. 2543 และประเทศไทยอนุมัติในปี พ.ศ.2551 โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อเป็นยาเสริม (add on therapy) ในการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน

### ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

สำหรับผู้ใหญ่ ขนาดยาเริ่มต้น คือ 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง จากนั้นค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดยาทุก 2 สัปดาห์ จนถึงขนาด 200 ถึง 400 มิลลิกรัม/วัน โดยแบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดต่อวันคือ 600 มิลลิกรัม

### การใช้ยา zonisamide ในประชากรกลุ่มพิเศษ<sup>10</sup>

#### ผู้สูงอายุ

จากรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการ

รักษาด้วยยา zonisamide ที่มักพบได้บ่อยในผู้สูงอายุ เช่น อาการท้องผูก อาเจียน อ่อนเพลีย, peripheral edema, การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เยื่อจมูกและลำคอ อักเสบ เจ็บปาก อาการคัน ซึ่งอาจทำให้เกิดการหยุดใช้ยา พบว่ารายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วยยา zonisamide ในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี เพิ่มขึ้น 2 เท่า เมื่อเทียบกับวัยผู้ใหญ่ รวมทั้งพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วยยา zonisamide ที่มีความรุนแรงในผู้สูงอายุคือ ภาวะชัก

### หญิงมีครรภ์

การศึกษาข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า เกิดความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (reproductive toxicity) แต่ยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม มีรายงานถึงผลต่อทารกในครรภ์ โดยมีน้ำหนักตัวแรกเกิดต่ำกว่าเกณฑ์ (low birth weight-LBW) และทารกเกิดก่อนกำหนด หรือทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์ ดังนั้นจึงไม่แนะนำการใช้ในหญิงตั้งครรภ์

นอกจากนี้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีอาการชักควรวางแผนการตั้งครรภ์ล่วงหน้า แนะนำให้ตั้งครรภ์เมื่อควบคุมอาการชักได้แล้ว แต่ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาต่อควรพิจารณายากันชักอื่นที่คุมอาการชักได้ โดยใช้ขนาดยาต่ำสุด และควรมีการวัดระดับยาก่อนการตั้งครรภ์เพื่อให้ยาอยู่ในระดับที่คุมชักได้ เพื่อป้องกันการชักต่อเนื่อง

### ประสิทธิภาพของยา<sup>10-14</sup>

ยา zonisamide มีประสิทธิภาพเป็นยาเดี่ยวเริ่มต้นในผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยหรือเป็นยาเสริมในการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน โดยยา zonisamide เป็น 1 ใน 4 ของยากันชักที่มี International League Against Epilepsy (ILAE) evidence ระดับ A ใช้เป็นยาเดี่ยวเริ่มต้นในผู้ใหญ่ที่มีโรคลมชักเฉพาะส่วน (ยาอีก 3 ชนิด ได้แก่ carbamazepine, phenytoin และ levetiracetam) โดยมีข้อมูลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ

และความปลอดภัยดังต่อไปนี้

### การใช้ยา zonisamide เป็นยารักษาเดี่ยว<sup>11-13</sup>

Baulac M และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วยยา zonisamide กับยา carbamazepine เป็นการศึกษาแบบสุ่มและปกปิด ระยะที่ 3 ในผู้ป่วยใหม่ 583 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักเฉพาะส่วน โดยเปรียบเทียบ ระหว่างยา zonisamide ขนาด 200-500 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบกับยา carbamazepine ขนาด 400-1,200 มิลลิกรัม/วัน ศึกษาเป็นเวลา 26-78 สัปดาห์ โดยวัดผลด้วยการควบคุมอาการชัก (seizure-free) พบว่า ที่ 26 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา zonisamide เปรียบเทียบกับยา carbamazepine สามารถควบคุมอาการชักได้ ร้อยละ 79.4 และร้อยละ 83.7 ตามลำดับ คิดเป็นความแตกต่าง -4.5% (95% CI, -12.2 ถึง 3.1) เมื่อวิเคราะห์แบบ per protocol ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา zonisamide เปรียบเทียบกับยา carbamazepine สามารถควบคุมอาการชักได้ ร้อยละ 69.4 และร้อยละ 74.7 ตามลำดับ คิดเป็นความแตกต่าง -6.1% (95% CI, -13.6 ถึง 1.4) และผลการศึกษารักษาการควบคุมอาการชักที่ 52 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา zonisamide เปรียบเทียบกับยา carbamazepine สามารถควบคุมอาการชักได้ ร้อยละ 67.6 และร้อยละ 74.7 ตามลำดับ คิดเป็นความแตกต่าง -7.9% (95% CI, -17.2 ถึง 1.5) เมื่อวิเคราะห์แบบ per protocol ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา zonisamide เปรียบเทียบกับยา carbamazepine สามารถควบคุมอาการชักได้ ร้อยละ 55.9 และร้อยละ 62.3 ตามลำดับ คิดเป็นความแตกต่าง -7.7% (95% CI, -16.1 ถึง 0.7)

จากการศึกษาวิจัยนี้พบว่ายา zonisamide มี

ประสิทธิภาพในการเป็นยาเดี่ยว สำหรับการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน โดยมีข้อดี คือ ยาเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาน้อยกว่ายากันชักอื่นและสามารถรับประทานยาเพียงวันละ 1 ครั้ง

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วยยาไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา zonisamide และยา carbamazepine โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 60 และร้อยละ 62 ตามลำดับ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยและมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลางได้แก่ อาการปวดศีรษะ ความอยากอาหารลดลง ง่วงนอน มึนงง น้ำหนักลด

สำหรับข้อมูลความปลอดภัยระยะยาวเพื่อประเมินความทนต่อยาของผู้ป่วย การศึกษาแบบสุ่มและปกปิด ระยะที่ 3 ศึกษาประสิทธิภาพของยา zonisamide เทียบกับยา carbamazepine ในผู้ป่วยใหม่ 295 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักเฉพาะส่วน โดยศึกษา zonisamide ขนาด 200-500 มิลลิกรัม/วัน เทียบกับยา carbamazepine ขนาด 400-1,200 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการชักได้ 24 เดือน โดยวัด treatment-emergent adverse events (TEAEs) และผลทางห้องปฏิบัติการ พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่แตกต่างกัน คือ ร้อยละ 52.6 และ 46.2 ตามลำดับ และมีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงจนนำไปสู่การหยุดยา ร้อยละ 1.5 และ 0.6 ตามลำดับ

### การใช้ zonisamide เป็นยาเสริม<sup>10,14</sup>

Brodie MJ. และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา zonisamide ในการเป็นยาเสริมเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะส่วน เป็นการศึกษาแบบสุ่มและปกปิด เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยยา zonisamide 3 ขนาด คือ 100, 300 หรือ 500 มิลลิกรัม/วัน กับยาหลอก ในผู้ป่วย 351 คน ซึ่งเดิมได้รับการรักษาด้วยยากันชัก 1 ถึง 3 ชนิดอยู่แล้ว โดยใช้ระยะ



เวลาปรับขนาดยา 6 สัปดาห์และขนาดยาคงที่ที่ 18 สัปดาห์ วัตถุประสงค์การศึกษาเป็นความถี่ของอาการชักแบบ complex partial seizures (การลดความถี่อาการชักอย่างน้อยร้อยละ 50)

ผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา zonisamide ขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน กับยาหลอก พบว่า zonisamide ขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดความถี่ของการชักแบบ complex partial seizures ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือร้อยละ 51.2 และ ร้อยละ 16.3 ตามลำดับ ( $P < 0.0001$ ) และพบว่ายา zonisamide ขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน และ ขนาด 300 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดความถี่ของการชักแบบ all seizures (simplex และ complex partial seizures) คือ ร้อยละ 51.3 ( $P < 0.0001$ ) และ 41.8 ( $P = 0.0005$ ) ตามลำดับ

จากการศึกษาวิจัยนี้พบว่า dose-dependent zonisamide มีประสิทธิภาพในการเป็นยาเสริม สำหรับการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน

### ปฏิกริยาระหว่างยา<sup>7,8,15</sup>

ยา zonisamide ไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP isoenzyme จึงไม่มีผลต่อยาอื่นที่ผ่าน CYP enzyme เช่น carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, sodium valproate, ethinylestradiol, norethisterone

ยา zonisamide ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้นยาอื่นที่มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ จะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา zonisamide แต่ยังไม่มีความแนะนำให้ชัดเจนว่าต้องปรับขนาดยาเป็นเท่าใด

การได้รับยา zonisamide ร่วมกับยากันชักอื่น ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, sodium valproate มีข้อควรระวัง โดย phenytoin, carbamazepine, sodium valproate เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และทำให้ความเข้มข้นของยา

zonisamide ในเลือดลดลง ดังนั้นการลดขนาดยาหรือถอนยากันชักตัวอื่นที่ให้ร่วมกัน อาจมีผลทำให้ความเข้มข้นของยา zonisamide ในเลือดเพิ่มขึ้น

ส่วนการได้รับยา zonisamide ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (CYP3A4 inhibitor) เช่น ketoconazole, cimetidine ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา zonisamide

### อาการไม่พึงประสงค์จากยา<sup>7,16</sup>

แม้ข้อมูลความปลอดภัยของยา zonisamide จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายามีความปลอดภัยสูง แต่อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางและระบบทางเดินอาหาร ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบสามารถแยกตามระบบและอุบัติการณ์การเกิดได้ดังนี้

#### ผลข้างเคียงที่พบมากกว่าร้อยละ 10

- ระบบประสาท: ง่วงซึม (พบร้อยละ 17) เวียนศีรษะ (พบร้อยละ 13)
- ระบบทางเดินอาหาร: เบื่ออาหาร (พบร้อยละ 13)

#### ผลข้างเคียงที่พบร้อยละ 1-10

- ระบบประสาท: ปวดศีรษะ (พบร้อยละ 10) อ่อนเพลีย (พบร้อยละ 7-8) สับสน (พบร้อยละ 6) ซึมเศร้า (พบร้อยละ 6) นอนไม่หลับ (พบร้อยละ 6) เดินเซ (พบร้อยละ 1-6)
- ระบบทางเดินอาหาร: คลื่นไส้ (พบร้อยละ 9) ปวดท้อง (พบร้อยละ 6) ท้องเสีย (พบร้อยละ 5) น้ำหนักลด (พบร้อยละ 3) ท้องผูก (พบร้อยละ 2) อาเจียน (พบมากกว่าร้อยละ 1)
- ผิวหนัง: ผื่น (พบร้อยละ 1-3) อาการคัน (พบมากกว่าร้อยละ 1) ผื่นแพ้ยารุนแรง (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)
- ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิก: ภาวะเลือด

เป็นกรด (metabolic acidosis)

- ระบบเลือด: agranulocytosis, aplastic anemia

- กล้ามเนื้อ: paresthesia (พบร้อยละ 4) สั่น (พบมากกว่าร้อยละ 1) อ่อนแรง (พบมากกว่าร้อยละ 1)

- ตา: เห็นภาพซ้อน (พบร้อยละ 6) ตากระตุก (พบร้อยละ 4)

- ไต: ก้อนนิ่วในไต (พบร้อยละ 4)

จากอาการไม่พึงประสงค์ข้างต้น จะเห็นว่าการเกิดก้อนนิ่วในไตเป็นหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นลักษณะเฉพาะที่สำคัญของยา zonisamide แม้พบอุบัติการณ์การเกิดค่อนข้างน้อย แต่หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว อาจนำไปสู่ภาวะไตถูกทำลายเรื้อรังได้

#### อุบัติการณ์การเกิดนิ่วในไต<sup>16-23</sup>

โรคนี้ในระบบทางเดินปัสสาวะ (urolithiasis) เป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญที่พบมากทั่วโลก และอุบัติการณ์การเกิดมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ นิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้ เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การทำงานของไตเสื่อมลง และอาจเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง โดยมีอุบัติการณ์การเกิดประมาณร้อยละ 2-3 ในประชากรปกติ มีการศึกษาพบว่าในชายผิวขาว (white males) มีโอกาสเสี่ยง (lifetime risk) ต่อการเกิดนิ่วในไต (renal calculi) สูงถึงร้อยละ 12 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เคยเป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (urinary calculi) มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 50 ภายใน 10 ปี หากไม่มีการดูแลรักษาที่เหมาะสม โรคนี้ มีโอกาสเกิดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง มักพบในผู้ใหญ่มากกว่าผู้สูงอายุ และพบในผู้สูงอายุมากกว่าเด็ก พบในคนผิวขาวมากกว่าคนเอเชียและคนผิวดำ

จากการศึกษาของ Zaccara และคณะ มีรายงาน

การเกิดนิ่วในไต (renal calculi) จากยา zonisamide พบอุบัติการณ์ของการเกิดนิ่วในไตจากยา zonisamide ประมาณร้อยละ 4 และจากการศึกษาของ Jion Yi และคณะ พบผู้ป่วยนิ่วในไตที่มีอาการแสดงร้อยละ 1.2 และไม่มีอาการแสดงร้อยละ 2.6 และพบได้บ่อยในประชากรตะวันตกมากกว่าประชากรญี่ปุ่น

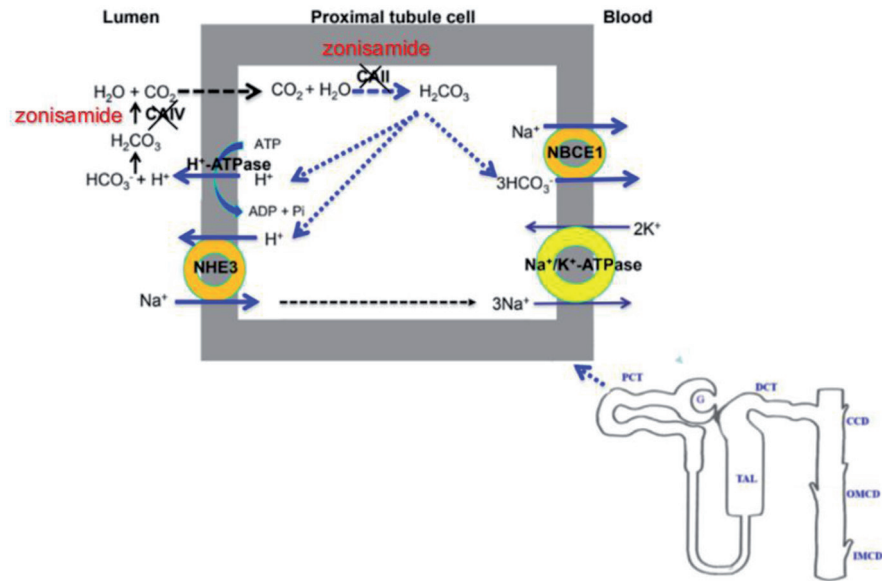
จากการศึกษาของ Wroe S พบว่าขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา zonisamide ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดนิ่วในไต เมื่อเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาต่ำ (100-200 มิลลิกรัม/วัน) หรือขนาดยาสูง (600-800 มิลลิกรัม/วัน) และระยะเวลาที่ได้รับยาน้อยกว่า 10 วัน หรือระยะเวลาที่ได้รับยานานกว่า 1 ปี แต่มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดนิ่วในไต (renal calculi) เพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย

นอกจากนี้มีการศึกษาของ Go T ศึกษาการเกิดผลึกเกลือในปัสสาวะของผู้ป่วย 27 คน ที่ได้รับยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน ศึกษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วย 16 คน ที่หยุดยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน มีอุบัติการณ์การเกิดผลึกเกลือในปัสสาวะเพิ่มขึ้น ( $P < 0.001$ ) เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา และผู้ป่วยที่หยุดยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดผลึกเกลือในปัสสาวะลดลง ( $P < 0.01$ ) เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา

#### กลไกการเกิดนิ่วในไต<sup>23-25</sup>

สมมติฐานของการเกิดนิ่วในไต เชื่อว่าเกิดจากยา zonisamide ยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase type II (CAII) และ type IV (CAIV) ที่ proximal และ distal renal tubules (รูปที่ 2) ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากหลอดไตฝอยชนิดที่ 3 (renal tubular acidosis (RTA) type 3) ซึ่งเกิดที่ตำแหน่ง proximal และ distal renal tubules การ





(ADP = adenosine diphosphate, ATP = adenosine triphosphate, CCD = cortical collecting duct, DCT = distal convoluted tubule, G = glomerulus, IMCD = inner medulla collecting duct, NBCE1 = sodium bicarbonate cotransporter, NHE3 = sodium ion (Na<sup>+</sup>)/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3, OMCD = outer medulla collecting duct, PCT = proximal convoluted tubule, TAL = thick ascending limb)

**รูปที่ 2** กลไกการทำงานของ carbonic anhydrase type II (CAII) และ type IV(CAIV)<sup>24</sup>

ยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase type II และ IV มีผลลดการดูดกลับ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> จาก proximal tubule ส่งผลทำให้มี HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> มากขึ้นในทางเดินปัสสาวะ เกิดภาวะปัสสาวะเป็นด่าง ทำให้ความสามารถในการละลายของเกลือ Ca<sup>2+</sup> ลดลงในภาวะที่ปัสสาวะเป็นด่าง นอกจากนี้ zonisamide ทำให้มีการขับ Ca<sup>2+</sup> และ PO<sub>4</sub><sup>-3</sup> ออกทางปัสสาวะมากขึ้น และลดการขับ citrate ในปัสสาวะ (hypocitraturia) จากปัจจัยดังกล่าวทำให้ผลึกเกลือตกตะกอนและรวมตัวเป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะ และจากการศึกษาของ Masuda Y และคณะ ศึกษาผลของยา zonisamide ในการยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase พบว่าสามารถยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase แม้ว่าจะมีความแรงน้อยกว่ายา acetazolamide ประมาณ 100 เท่า อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Go T ศึกษาผลของยา zonisamide ต่อการเปลี่ยนแปลง pH ในปัสสาวะของ

ผู้ป่วยหลังได้รับยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยหลังจากหยุดยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่า urine pH ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

**ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดนิ่วในไตจากยา zonisamide<sup>22,26</sup>**

- ต่อไปนี้เป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดนิ่วในไต
- พันธุกรรม (genetic)
- มีประวัติเคยเป็นนิ่วมาก่อน
- มีประวัติไตในครอบครัวเป็นนิ่ว
- มีโรคประจำตัว เช่น โรคอ้วน ความดันโลหิตสูง
- ติดเชื้ทางเดินปัสสาวะ เกาต์ ภาวะเลือดเป็นกรดเรื้อรัง และความผิดปกติทางกายวิภาคในระบบทางเดินปัสสาวะ
- ภาวะขาดน้ำ (dehydration)
- การได้รับยาหลายชนิด เช่น การรับประทานยา zonisamide ร่วมกับยา topiramate หรือยา aceta-

zolamide พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากพบว่าสามารถยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase ได้เช่นกัน

- ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ

- Ketogenic diet คือ รูปแบบการรับประทาน อาหารที่เน้นอาหารประเภทที่มีไขมันสูง โปรตีนเพียงพอ และคาร์โบไฮเดรตต่ำ เพื่อให้ร่างกายสลายไขมันเพื่อให้ได้สารคีโตน (ketone) ซึ่งเป็นรูปแบบการควบคุมอาหาร ที่ใช้รักษาโรคลมชักชนิดควบคุมยาก (difficult-to-control epilepsy) ซึ่งการรับประทานอาหารแบบ ketogenic diet ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (hypercalciuria), ภาวะปัสสาวะเป็นกรด (urine acidification), และการขับ citrate ในปัสสาวะลดลง (hypocitraturia) ซึ่งภาวะดังกล่าวคล้ายคลึงกับการยับยั้ง การทำงานของ carbonic anhydrase แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอาจยังมีความไม่ชัดเจน เนื่องจากมีการศึกษาของ Kossoff และคณะ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดนิ่วในไตใน ผู้ป่วยที่รับประทานอาหารแบบ ketogenic diet ร่วมกับ ยาในกลุ่ม carbonic anhydrase inhibitor ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย ที่รับประทานอาหารแบบ ketogenic diet อย่างเดียว (P = 0.82)

### อาการแสดงของนิ่วในไต<sup>17</sup>

ภาวะนิ่วในไต ที่เกิดจากผลึกแคลเซียม (calcium-based crystal) ที่เกาะกลุ่มกันอยู่ในทางเดิน ปัสสาวะ อาจจะไม่แสดงอาการ (asymptomatic calculi) แต่ตรวจพบจากการอัลตราซาวด์ (renal ultrasound) หรือมีอาการแสดง (symptomatic calculi) ก็ได้ เช่น

- ปวดหลังบริเวณไต (flank pain)
- ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria)
- ปัสสาวะแสบขัด

- ถ่ายปัสสาวะไม่สุด

### การวินิจฉัย<sup>17</sup>

การวินิจฉัยการเกิด urinary tract calculi มุ่งเน้นที่ประวัติของผู้ป่วย โดยประเมินจากผู้ป่วยที่มีประวัติ เคยเป็นนิ่วมาก่อนหรือประวัติครอบครัวเป็นนิ่ว ระยะเวลาและอาการแสดง ร่วมกับการตรวจร่างกาย ตรวจ ปัสสาวะ ซึ่งมักทำในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยการเกิดนิ่ว แม้ว่าจากการศึกษาของ Go T แสดงให้เห็นว่า urine pH ไม่สามารถใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนการเกิดภาวะนิ่วในไต จากยา zonisamide แต่ควรมีการตรวจ urine pH เสมอ เพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาวินิจฉัยแยกจากภาวะโรค นิ่วอื่นๆ ด้วย นอกจากนี้อาจพิจารณาตรวจการเกิดผลึก เพื่อตรวจสอบองค์ประกอบของผลึก (crystal analysis) และใช้การตรวจไตทางภาพรังสี (renal ultrasound)

### แนวทางการพิจารณาก่อนเริ่มยา zonisamide เพื่อ ป้องกันการเกิดนิ่วในไต<sup>27</sup>

- หลีกเลี่ยงการใช้ยา zonisamide ร่วมกับยา topiramate หรือยา acetazolamide และหลีกเลี่ยง การรับประทานอาหารประเภท ketogenic ในผู้ที่มีปัจจัย เสี่ยงในการเกิดก้อนนิ่ว

- หากพิจารณาแล้วพบว่าประโยชน์จากการ รักษาด้วยยา zonisamide มีมากกว่าความเสี่ยงที่จะ เกิดภาวะก้อนนิ่วในไต อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย ยา zonisamide ได้ โดยควรมีการเฝ้าระวังและติดตาม อาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด โดยการศึกษาของ Richards KC และคณะ แสดงให้เห็นว่ากรณีผู้ป่วยมี ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดก้อนนิ่วที่มีผลึกแคลเซียมเป็น ส่วนประกอบ การได้รับยา zonisamide ขนาดยา 400–600 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยโรคลมชักที่เป็นนิ่ว ในไต และตรวจติดตามผลการรักษาและอาการไม่ พึงประสงค์เป็นระยะเวลาจนถึง 45 เดือน ไม่พบการ

กลับเป็นซ้ำของนิวโรในโตในผู้ป่วยที่ได้รับยา

### แนวทางการจัดการเมื่อเกิดนิวโรในโตจากยา zonisamide<sup>22</sup>

- เมื่อสงสัยการเกิดหรือพบอาการของนิวโรในโต พิจารณาหยุดยา zonisamide และรักษาแบบประคับประคอง (supportive therapy)

- ให้ผู้ป่วยได้ดื่มน้ำในปริมาณที่เพียงพอ (adequate fluid intake)

- ตรวจสอบติดตามอาการอย่างต่อเนื่อง

### เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันประสาทวิทยา. การจัดทำแนกประเภทอาการชักและโรคลมชัก. ใน: กาญจนา อันวงศ์, บรรณาธิการ. แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ธนาเพรส; 2559: หน้า 8-19.
2. สมศักดิ์ เทียมเก่า. การเลือกใช้ยากันชักในผู้ป่วยโรคลมชักอย่างเหมาะสม. วารสารสมาคมประสาทวิทยาศาสตร์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 2554;6(3):85-98.
3. Bassel W, Abou-Khali. Update on antiepileptic drugs 2019. Continuum. 2019;25(2, epilepsy):508-36.
4. Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. Seizure. 2004; 13S:S5-S9.
5. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. Clin Neuropharmacol. 2007; 30:230-40.
6. Baulac M. Introduction to zonisamide. Epilepsy Res. 2006;68:3-9.
7. Zonisamide: Drug information [Internet]: UpToDate. [cited 2019 April 16]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
8. Zonegran® (zonisamide) capsules [package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Pharmaceuticals Inc.; 2006.
9. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Lunn MPT. Zonisamide for neuropathic pain in adults. (Cochrane Review) In : the Cochrane Library, Issue 1, Oxford: update Software; 2015.
10. Kwan SY, Chuang YC, Huang CW, Chen TC, Jou Sb, Dash A. Zonisamide: review of recent clinical evidence for treatment of epilepsy. CNS Neurosci

### บทสรุป

การเกิดนิวโรในโตจากยา zonisamide ถึงแม้จะมีโอกาสเกิดขึ้นไม่มากนัก แต่ควรระมัดระวังและสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด เช่น อาการปวดแสบขัดขณะถ่าย ปัสสาวะ ปัสสาวะเป็นเลือด ปวดหลังบริเวณไต เป็นต้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย เช่น กลุ่มที่มีประวัติครอบครัวเป็นนิวโรในโต หรือผู้ที่มีประวัติเป็นนิวโรมาก่อน ร่วมกับการรับประทานยา zonisamide และควรไปพบแพทย์ทันทีเมื่อสงสัยการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

Ther. 2015;21:683-91.

11. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2012;11:579-88.
12. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013;54:551-63.
13. Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adult with newly diagnosed epilepsy: Results of a phase 3, randomized, double-blind study. Epilepsia. 2014;55:1534-43.
14. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky 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;46:31-41.
15. Hoy SM. Zonisamide: a review of its use in the management of adults with partial seizures. Drugs. 2013;73:1321-38.
16. U.S. Food and Drug Administration. Medication Guide Zonegran capsules. [cited 2019 Mar 9]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/>

- DrugSafety/UCM152828.pdf.
17. Portis AJ, Sundaram CP. Diagnosis and initial management of kidney stones. *Am Fam Physician*. 2001;63:1329-38.
  18. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol*. 2000;13:S45-50.
  19. Zaccara G, Specchio LM. Long-term safety and effectiveness of zonisamide in the treatment of epilepsy: a review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:249-59.
  20. Matlaga BR, Shah OD, Assimios DG. Drug-induced urinary calculi. *Rev Urol*. 2003;5:227-31.
  21. Jion YI, Raff A, Grosberg BM, Evans RW. The risk and management of kidney stones from the use of topiramate and zonisamide in migraine and idiopathic intracranial hypertension. *Headache*. 2015;55:161-6.
  22. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:1765-73.
  23. Go T. Zonisamide induces crystalluria without urinary pH changes in children and young adults. *ISRN Neurol*. 2013;2013:1-3.
  24. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of renal tubular acidosis: core curriculum 2016. "American journal of kidney diseases : The official journal of the National Kidney Foundation." *Am J Kidney Dis*. 2016;68:488-98.
  25. Masuda Y, Noguchi H, Karasawa T. Evidence against a significant implication of carbonic anhydrase inhibitory activity of zonisamide in its anticonvulsive effects. "Arzneimittel-Forschung." *Arzneimittelforschung*. 1994;44:267-9.
  26. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EPG. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and ketogenic diet. *Epilepsia*. 2002;43:1168-71.
  27. Richards KC, Smith MC, Verma A. Continued use of zonisamide following development of renal calculi. *Neurology*. 2005;64:763-4.