

ผื่นแพ้ maculopapular rash จากยา zonisamide

Zonisamide-induced Maculopapular Rash

กรณีศึกษา

สุพัตรา ฤกษ์วาลีกุล และ พุดสดี ปุจฉาก*

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

* ติดต่อผู้พิมพ์: po_ako@hotmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2556;8(3):129-132

Case Study

Supattra Ruekwaleekul and Pudsadee Pudchakan*

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine-Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author: po_ako@hotmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2013;8(3): 129-132

บทคัดย่อ

โซนิซามิด (zonisamide) เป็นยากันชัก (antiepileptic drugs; AEDs) ชนิดใหม่ที่สามารถใช้รักษาอาการชักได้หลายชนิด เช่น myoclonic seizure, complex partial seizure และสามารถใช้ได้ทั้งแบบยาเดี่ยว (monotherapy) และยาเสริม (add-on therapy) เพิ่งได้รับการอนุมัติให้ใช้ในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2551 จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยานี้ บทความนี้นำเสนอกรณีศึกษาการแพ้ยาโซนิซามิด ในผู้ป่วยชายไทยโรค อายุ 31 ปี น้ำหนัก 58 กิโลกรัม รู้สึกตัวดี มีโรคประจำตัวคือ symptomatic localization related epilepsy ซึ่งได้รับการวินิจฉัยตั้งตั้งแต่ปี 2551 และมีประวัติการแพ้ยา phenytoin ครั้งนี้มาพบแพทย์ด้วยอาการผื่นชนิด maculopapular rash บริเวณใบหน้า ลำตัว แขนและขา ผื่นเป็นปื้นนูนราบบริเวณปาก และมีอาการคันหนังศีรษะร่วมด้วย ไม่มีอาการเจ็บปาก เจ็บตา หรือแผลที่อวัยวะเพศใดๆ หายใจปกติ ปฏิเสธการใช้สมุนไพร ยาหม้อ หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารใด ๆ ยาที่ได้รับปัจจุบันคือ valproic acid ขนาด 750 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับยา zonisamide ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันเพื่อควบคุมอาการชัก แพทย์สงสัยว่าอาจเกิดจากการแพ้ยา zonisamide ที่ได้รับมา 29 วัน และหลังหยุดยาประมาณ 7 วันอาการดีขึ้นตามลำดับ ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากยา zonisamide โดยใช้ Naranjo's algorithm อยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable)

คำสำคัญ: โซนิซามิด, ยากันชัก, maculopapular rash

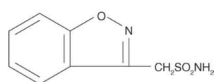
Abstract

Zonisamide, a new antiepileptic drug, with broad antiepileptic spectrum, i.e., myoclonic seizure, complex partial seizure, and broad application, i.e., monotherapy and add-on therapy, has been approved in Thailand in 2008. Since it is relatively new, zonisamide has been subject to monitoring for adverse reactions. This case study reports a case of allergy to zonisamide. The case was a 31 year-old single Thai male, 58 kg. in weight, with good consciousness. He was diagnosed with symptomatic localization related epilepsy and had a history of phenytoin hypersensitivity. He presented with maculopapular rash on his face, trunk, arms and legs. He also had erythematous patch on lips and scalp itching, but no pain in mouth, eyes, or genitalia. The patient had normal breathing; denied use of herbs or any nutritional supplements. The patient took 750 mg/day valproic acid and 200 mg/day zonisamide for epilepsy. Since zonisamide was initiated for only 29 day, it was suspected as the allergy cause. After zonisamide discontinuation for 7 days, the allergy was resolved. Using Naranjo's algorithm, the likelihood of this adverse drug reactions episode was evaluated as "probable."

Keywords: zonisamide, antiepileptic drugs, maculopapular rash

บทนำ

ยา zonisamide เป็นยากันชักรุ่นใหม่ในกลุ่ม benzisoxazole derivative และมีโครงสร้าง non-arylamine sulphonamide (รูปที่ 1) โดยเริ่มใช้ครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่ปี 1989 ด้วยข้อบ่งใช้ทั้งแบบยาเดี่ยว (monotherapy) และยาเสริม (add-on therapy) ใน simple หรือ complex partial seizures, generalized seizure, tonic-clonic seizure, myoclonic seizure และ infantile spasms นอกจากนี้ยังมีการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ให้อนุมัติให้ชยานี้ขึ้นทะเบียนเพื่อเป็นยาเสริมในการรักษาโรคลมชักชนิดชักบางส่วน (partial Seizure) ในปี พ.ศ. 2543 สำหรับประเทศไทยได้ขึ้นทะเบียนในปีพ.ศ. 2551 ด้วยข้อบ่งใช้คือ เป็นยาเสริมในการรักษาโรคลมชักชนิดชักบางส่วน (partial seizure) ในผู้ใหญ่¹



รูปที่ 1 โครงสร้างยา zonisamide²

ยา zonisamide มีหลายกลไกการออกฤทธิ์ในสมอง (ตารางที่ 1) โดยกลไกหลักคือการยับยั้งการทำงานของ voltage-dependent Na⁺ channel และ T-type Ca²⁺ channel ทำให้ลดการส่งสัญญาณกระแสประสาท และลดการหลั่ง glutamate ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitter นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มปริมาณ inhibitory neurotransmitters เช่น GABA, 5-HT, dopamine เป็นต้น จากผลการศึกษา *in vitro* พบว่ายา zonisamide ลดการสร้างอนุมูลอิสระ คือ hydroxyl และ nitric oxide (NO) มีผลช่วยปกป้องเซลล์ประสาทจากการถูกทำลาย³

ยา zonisamide ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร มีค่าชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) เท่ากับร้อยละ 95 และอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา พบระดับยาในเลือดสูงสุดที่ 2 - 4 ชั่วโมงหลังกินยา โดยพบว่าระดับยาในเลือดจะสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่ได้รับประทาน ค่าการกระจายตัวของยามีค่า 1.45 L/kg ยาสามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ร้อยละ 40 ดังนั้น จึงไม่พบผลต่อระดับยา

Mechanisms of action
Ion channel modulation:
- Blockade of voltage-gated sodium channel
- Reduce low-threshold T-type calcium channel
Enhance neuronal inhibition:
- Monoamines: dopamine, serotonin
- GABA
- Inhibition of excitatory glutamate-mediated transmission
Free radical scavenging:
- Nitric oxide radicals
- Hydroxyl radicals

zonisamide เมื่อใช้ร่วมกับยาที่จับกับโปรตีนในเลือดสูงเช่นยา phenytoin หรือยา carbamazepine เป็นต้น⁴

ยา zonisamide ส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยตับเป็นหลัก (ร้อยละ 70) โดยใช้ CYP3A4 และผ่านกระบวนการ glucuronidation ก่อนขับออกทางไต (ร้อยละ 86.5) ในรูปแบบเดิม (ร้อยละ 32.8) และเมตาบอลิท์ (ร้อยละ 54.9) และส่วนน้อยขับออกทางอุจจาระ (ร้อยละ 13.5)⁵ นอกจากนี้ยา zonisamide ไม่มีคุณสมบัติการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ในตับ แต่เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 ดังนั้นหากมีการให้ร่วมกับยากันชักตัวอื่นที่มีคุณสมบัติการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 เช่น phenytoin, carbamazepine, phenobarbital เป็นต้น จะทำให้ยา zonisamide ถูกกำจัดออกจากร่างกายมากขึ้น ค่าครึ่งชีวิตสั้นลง จำเป็นต้องมีการปรับเพิ่มขนาดยา zonisamide เพื่อรักษาระดับยาในเลือดให้อยู่ในช่วงการรักษา ค่าครึ่งชีวิตของยา zonisamide ค่อนข้างยาวประมาณ 63 ชั่วโมง ทำให้สะดวกต่อการบริหารยาเป็นวันละ 1 - 2 ครั้ง⁴

ขนาดยาเริ่มต้นในการรักษาที่แนะนำ คือ 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง หลังจากนั้นสามารถปรับเพิ่มขนาดยาทุก 2 สัปดาห์ จนถึงขนาด 200 - 400 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 1 - 3 ครั้งต่อวัน โดยขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 600 มิลลิกรัมต่อวัน คำแนะนำในการกินยาคือกินยาทั้งเม็ดโดยไม่หักแบ่งเม็ด อาจรับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ เนื่องจากอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา¹

ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา zonisamide จากการสำรวจในผู้ป่วยจำนวน 1,512 รายที่รับการรักษาด้วยยาตั้งแต่ 1 - 3 ปี พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาร้อยละ 31.6 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ อาการทางระบบประสาท เช่น เดินเซ, ง่วงซึม, ตาพร่ามัว เป็นต้น นอกจากนี้ อาจพบอาการไม่สบายอาหาร, น้ำหนักลด, คลื่นไส้อาเจียน ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยาที่สูงขึ้นและมักพบในช่วงเดือนแรกหลังรับประทานยา และแนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา กลุ่ม sulfonamides⁶

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 31 ปี น้ำหนัก 58 กิโลกรัม รู้สึกตัวดี

อาการสำคัญ

ผื่นบริเวณใบหน้าและลำตัว 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติการเจ็บป่วยและการใช้ยาในอดีต

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น symptomatic localization related epilepsy ได้รับการรักษาด้วยยา valproic acid ขนาด 750 มิลลิกรัมต่อวัน ตั้งแต่เดือน ต.ค. 51 สามารถคุมอาการชักได้ดีมาตลอด จนกระทั่งเดือน พ.ย. 2554 มีอาการชักเกร็งไม่รู้สีกตัว 2 ครั้ง จึงไปรับการรักษาฉุกเฉินที่โรงพยาบาลประจำอำเภอ แพทย์ปรับเพิ่มยา phenytoin ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานควบคู่กับยา valproic acid หลังเริ่มยา phenytoin ประมาณ 10 วันเริ่มสังเกตเห็นผื่นคันขึ้นตามตัว (generalized erythematous rash) แพทย์สงสัยจากการแพ้ยาจึงให้หยุดยา phenytoin หลังหยุดยาผื่นคันขึ้น จึงเปลี่ยนแผนการรักษาอาการชักเป็นยา valproic acid ขนาด 750 มิลลิกรัมร่วมกับยา zonisamide ขนาด 100 มิลลิกรัม เป็นเวลา 2 อาทิตย์หลังจากนั้นค่อยปรับเพิ่มเป็นขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้ ผู้ป่วยเคยได้รับการวินิจฉัยเป็น pulmonary tuberculosis and tuberculosis ileocolitis รับประทานยาสูตร isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol เป็นระยะเวลา 2 เดือน หลังจากนั้นได้รับยา isoniazid และ rifampicin ต่ออีก 4 เดือน ผู้ป่วยได้รับการรักษาจนหายตั้งแต่ปี 2552

ประวัติการเจ็บป่วยและการใช้ยาในปัจจุบัน

หลังรับประทานยา zonisamide ไปประมาณ 29 วัน สังเกตเห็นผื่นแดง คัน ขึ้นตามแขน ใบหน้า รู้สึกมีไข้ ครั้นเมื่อครั้งตัวบางครั้ง ไม่ไอ ไม่มีน้ำมูก ไม่มีแผลในปาก 1 วันก่อนมาโรงพยาบาลผื่นเพิ่มมากขึ้นกระจายบริเวณขา จึงตัดสินใจหยุดกินยา valproic acid และยา zonisamide และมาพบแพทย์เวรฉุกเฉิน

ประวัติครอบครัว

ปฏิเสธประวัติการเจ็บป่วยของคนในครอบครัว

ประวัติทางสังคม

ปฏิเสธประวัติการดื่มสุราหรือสูบบุหรี่

ประวัติการแพ้ยา

ปฏิเสธการแพ้อาหาร

มีประวัติแพ้ยา phenytoin มีอาการ erythematous rash

ผลการตรวจร่างกาย

Vital Sign: BP 157/82 mmHg P 114 /min RR 20 /min T 39.1 °C

GA: Good consciousness, not pale, no jaundice, no dyspnea

HEENT: No conjunctival injection, no oral ulcer

Skin: Generalized ill defined erythematous patch and confluence at face, maculopapular rash at face, trunk both upper extremities not involved palm and sole

Lung: Clear

Abd: Soft not tender

Heart: Normal S₁S₂, no murmur

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	20/1/52	27/1/55	17/2/55
AST (0 - 37 U/L)	33	27	17
ALT (0 - 40 U/L)	34	47	18
ALP (39 - 117 U/L)	75	71	-
Total bilirubin (0.2 - 1.2 mg/dL)	0.2	0.4	-
Direct bilirubin (0.1 - 0.5 mg/dL)	0.0	0.2	-
Albumin (3.5 - 5.5 g/dL)	4.6	4.5	-
% Eosinophils (0 - 7%)	13.4	6.7	-

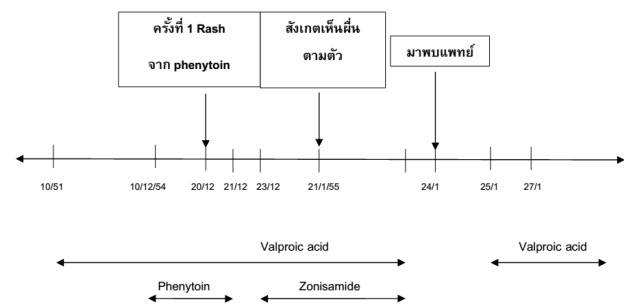
การวินิจฉัย

Drug allergy most likely from zonisamide

Hospital course

25/1/55: มาพบแพทย์เวร สงสัยผื่นจากการแพ้ยาจึงพิจารณาให้หยุดยา zonisamide และรักษาแบบประคับประคองด้วยยาฉีด chlorpheniramine 10 mg และยาฉีด dexamethasone 5 mg และให้ยารับประทาน prednisolone (5 mg) 2*3 pc, hydroxyzine (10 mg) 1*3 pc และยา calamine ทาบริเวณผื่น สำหรับกลับบ้าน

27/1/55: มาพบแพทย์เฉพาะทางผิวหนัง พบว่าผื่นแดงคันที่หน้า ลำตัวและแขนขาลดลง ซึ่งแพทย์สงสัยอาการเหล่านี้จากการแพ้ยามากที่สุด และตรวจติดตามอาการกับคลินิกลมชัก แพทย์พิจารณาให้คุมอาการชักด้วยยา valproic acid ขนาด 750 มิลลิกรัม และอาจพิจารณาปรับเพิ่มขนาดเป็น 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ขึ้นกับการตอบสนองการรักษาต่อไป เกสซอร์ประเมินระดับความน่าจะเป็นของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวกับยาที่สงสัย (zonisamide) โดยใช้ Naranjo's algorithm พบว่าอยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable) ดังแสดงในตารางที่ 3 พร้อมทั้งบันทึกข้อมูลเพื่อแจ้งเตือนบุคลากรทางการแพทย์ที่หน้าปกและภายใน OPD card และออกบัตรแพ้ยา ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย



รูปที่ 2 แสดง Time line ของการใช้ยาและการเกิด drug induced maculopapular rash

ตารางที่ 3 แสดงการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยา zonisamide และอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้ Naranjo's algorithm

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	ยา zonisamide
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการเกิดปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	+1
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	+2
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้น เมื่อหยุดยาดังกล่าวหรือ เมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (Specific antagonist)	+1	0	0	+1
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อเริ่มให้ยาใหม่ซ้ำหรือไม่	+2	-1	0	0
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	+2
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอก (placebo)	-1	+1	0	0
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ที่ไม่ปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	0
8. ปฏิกิริยารุนแรงขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน เมื่อได้รับยานี้ในครั้งก่อน ๆ	+1	0	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	+1
รวมคะแนน *				+7

* > 9 = Definite ADR, 5 - 8 = Probable ADR, 1 - 4 = Possible ADR, 0 = Doubtful ADR

อภิปรายกรณีศึกษา

อาการแพ้ชนิดผื่นแพ้ทางผิวหนังในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชัก พบได้ประมาณ 2.8 - 14%^{7,8} โดยผื่นที่พบส่วนใหญ่เป็นแบบ delayed type ชนิด maculopapular rash ระยะเวลาการเกิดผื่นโดยเฉลี่ยประมาณ 2 สัปดาห์หลังได้รับยา (2 - 5.25 สัปดาห์)⁸ นอกจากนี้ ยังพบรายงานอาการแพ้ยาชนิดรุนแรง เช่น hypersensitivity syndrome, Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis เป็นต้น โดยยากันชักที่มักเป็นสาเหตุของการเกิดผื่นแพ้ทางผิวหนัง คือ กลุ่มยากันชักที่มีโครงสร้างของ aromatic ring เช่น phenytoin, lamotrigine และ carbamazepine พบรายงาน 5.9%, 4.8% และ 3.7% ตามลำดับ นอกจากนี้ พบว่าโอกาสการเกิดผื่นจะเพิ่มขึ้นประมาณ 5 เท่าในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดผื่นแพ้ยากันชักมาก่อน⁷ สำหรับยา zonisamide พบรายงานการเกิดผื่น 1.8 - 4.8% มักพบช่วง 2 - 16 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา^{7,10}

สำหรับกรณีศึกษานี้ เป็นตัวอย่างหนึ่งของการเกิดผื่นแพ้ทางผิวหนังที่สงสัยจากยา zonisamide ดังแสดงในรูปที่ 2 เนื่องจากเมื่อผ่านการวินิจฉัยจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางผิวหนังแล้วไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น ส่วนการที่ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติแพ้ยา phenytoin มีอาการผื่นแดงแบบ delayed type นั้น จากข้อมูลปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าเกิดจากการแพ้ยาข้ามกลุ่มระหว่าง phenytoin กับ zonisamide หรือไม่^{11,12} กล่าวคือการศึกษาของ Hirsh และคณะ¹¹ เกี่ยวกับการเกิดการแพ้ข้าม (cross-reactivity) ระหว่างยากันชัก โดยใช้การทบทวนแพ้

ประวัติของผู้ป่วยนอกจำนวน 1,875 คน ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี และมีประวัติเคยเกิดผื่นจากยากันชัก พบว่าเกิดการแพ้ข้าม (cross-reactivity) ของยา zonisamide ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา phenytoin มีค่าเท่ากับ 21.4% ($P < 0.05$) ในทางกลับกัน การศึกษา *in vitro* ของ Neumen และคณะ¹² เกี่ยวกับการเกิด cross-reactivity ของยา zonisamide ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีประวัติการเกิด hypersensitivity syndrome (HSR) จากยา sulfamethoxazole และยากันชัก (carbamazepine, phenytoin, และ phenobarbital) กลุ่มละ 20 คน โดยใช้วิธี Lymphocyte Toxicity Assay (LTA) พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 1 คนที่มีประวัติเกิด HSR จากยา sulfamethoxazole เมื่อทดสอบ LTA ให้ผลบวกทั้งยา sulfamethoxazole และ zonisamide ส่วนในกลุ่มที่เกิด HSR และให้ผลบวกต่อ LTA กับยากันชัก แต่ไม่พบผลบวกกับยา zonisamide จากผลการทดลองโดยใช้วิธี LTA นี้ จึงอาจสรุปได้ว่าการใช้ยา zonisamide ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด HSR จากยา sulfamethoxazole อาจเกิด การ cross-reactivity ได้ ส่วนกลุ่มที่มีประวัติแพ้ยากันชัก ไม่เกิด cross-reactivity กับยา zonisamide

ดังนั้นในกรณีผู้ป่วยรายนี้ นอกเหนือจากเภสัชกรจะมีบทบาทในการบันทึกและทำประวัติเพื่อป้องกันการแพ้ยาซ้ำตามระบบที่มีอยู่แล้ว เภสัชกรยังสามารถทำหน้าที่ให้ข้อมูลแก่แพทย์เกี่ยวกับยากันชักและโอกาสเกิดการแพ้ยาข้ามระหว่างกันเพื่อช่วยในการตัดสินใจสำหรับการรักษาผู้ป่วยรายนี้ต่อไป นอกจากนี้ ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการสังเกตการแพ้ยาถ้ามีการเปลี่ยนแปลงการรักษาเพื่อความปลอดภัยต่อไปด้วย

1. Product information: Zonigran®, zonisamide, Eisai, Taiwan.
2. Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res* 2006;68(suppl 2):3-9.
3. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:230-240.
4. Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure* 2004;13S:S5-S9.
5. Stiff DD, Zemaitis MA. Metabolism of the anticonvulsant agent zonisamide in the rat. *Drug Metab Dispos* 1990;18:888-894.
6. Ohtahara S, Yamatogi Y. Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey. *Seizure* 2004;13S:S50-55.
7. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007;68:1701-1709.
8. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia* 2007;48:1360-1365.
9. Yang CY, Dao RL, Lee TJ, et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology* 2011;77:2025-2033.
10. Tosches WA, Tisdell J. Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide. *Epilepsy Behav* 2006;8:522-526.
11. Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Bazil CW. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology* 2008;71:1527-1534.
12. Neuman MG, Shear NH, Malkiewicz IM, Kessas M, Lee AW, Cohen L. Predicting possible zonisamide hypersensitivity syndrome. *Exp Dermatol* 2008;17:1045-1051.

Editorial note
 Manuscript received in original form on March 13, 2013;
 accepted in final form on August 28, 2013