

## เปรียบเทียบความสามารถในการทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดยใช้ Bayesian method และ mass-balance algorithm<sup>@</sup>

วิบูล วงศ์ภูวรักษ์<sup>1</sup>  
ฉวีวรรณ รัตนจามิตร<sup>2</sup>  
โพยม วงศ์ภูวรักษ์<sup>2</sup>  
นันทวัน สมศักดิ์<sup>3</sup>

Comparing the predictability of serum phenytoin concentrations between Bayesian method and mass-balance algorithm

Wongpoowarak W, Rattanamittr C, Wongpoowarak P, Somsak N.

Department Pharmaceutical of Technology, Department of Clinical Pharmacy,

Master of Pharmaceutical Science in Clinical Pharmacy student,

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90112, Thailand

Songkla Med J 2007;25(3):201-210

### Abstract:

**Introduction:** Phenytoin is a commonly used anticonvulsant for the prophylaxis and treatment of generalized and partial seizures. Therapeutic drug monitoring of phenytoin is required as the drug has a narrow therapeutic range, long duration to achieve steady-state plasma concentration, wide range of pharmacokinetic parameters, and nonlinear pharmacokinetics.

**Objectives:** To compare the predictability of the two methods, Bayesian method (non steady-state assumption) and mass-balance algorithm (steady-state assumption), used for predicting serum phenytoin concentrations.

---

<sup>@</sup>งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของวิทยานิพนธ์ของการศึกษาด้านหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

<sup>1</sup>ว.ท.ม. (เภสัชศาสตร์) ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม <sup>2</sup>Ph.D. (Epidemiology) ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก <sup>3</sup>Ph.D. (Clinical Pharmacy)

นักศึกษาระดับปริญญาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90112

รับต้นฉบับวันที่ 18 พฤษภาคม 2549 รับลงตีพิมพ์วันที่ 18 ธันวาคม 2549

**Materials and methods:** A prospective study was conducted on adult epileptic out-patients who were treated with phenytoin at Maharaj Nakhon Sri Thammarat Hospital from April 2005 to August 2005. The patients were aged 18–60 years, had no liver dysfunction (serum albumin 3.6–5.0 g/d/L, AST < 42 Units/L, ALT < 50 U/L), had no renal dysfunction (creatinine clearance (Clcr) > 30 ml/min), had not been given drugs that could interact with phenytoin, and had taken phenytoin regularly for at least 30 days. The study exclusion criteria were pregnancy, and co-administration of drugs potentially interacting with phenytoin. Three blood samples were drawn from each patient for phenytoin blood level measurement. Two blood samples were collected on the first visit; the first one was collected at least 8 hours after the last phenytoin administration and the second one was collected 4–6 hours apart. Two predicted steady-state serum phenytoin concentrations obtained from using Bayesian method and mass-balance algorithm were compared with the actual blood levels collected 6 weeks thereafter. The proportions of error prediction (the difference between the predicted and the actual values exceeding  $\pm 5$  mg/L) of the two methods were compared using chi-square test. Mean phenytoin concentration predicted by each method was compared with the mean actual value using Student's t-test.

**Results:** Of 80 patients included in the study, 21 patients dropped-out. The reasons were: liver dysfunction (3 patients); phenytoin blood level > 40 mg/L (1 patient), phenytoin blood levels < 2.5 mg/L (3 patients) and drug non-compliance (14 patients). The proportion of predicted error in serum phenytoin using Bayesian method and mass-balance algorithm were 0.22 and 0.24, respectively. The mean (S.D.) serum phenytoin concentration predicted from Bayesian method, mass-balance algorithm and the actual serum phenytoin concentrations were 8.69 (6.58) mg/L, 13.40 (7.20) mg/L and 12.07 (6.63) mg/L, respectively. There was no statistically significant difference in proportions of predicted error in serum phenytoin between Bayesian method and mass-balance algorithm ( $p=0.157$ ). There were statistically significant differences between mean actual serum phenytoin concentration and predicted value obtained from Bayesian method ( $p<0.005$ ) and that obtained from mass-balance algorithm ( $p=0.048$ ). We observed that Bayesian method seemed to underestimate while the other seemed to overestimate the phenytoin concentrations. When the predicted values obtained from both prediction methods were averaged, i.e., linearly combined, they were not significantly difference from the third actual serum phenytoin concentrations ( $p=0.384$ ) and had a low percentage of predicted error (11.86%)

**Conclusion:** Bayesian method and mass-balance algorithm could not provide the good prediction of steady state serum phenytoin concentrations. The mass-balance algorithm was biased towards overestimation, while the Bayesian method was biased towards underestimation of the actual values. The results suggest that averaging, i.e., a linear combination, of prediction from both methods might improve the prediction. This study implies that the pharmacokinetic parameters used in each method may not be at their optimal values, thus limiting the predictability of these methods. It is suggested that further study is needed to clarify the proper values of the pharmacokinetic parameters.

**Key words:** phenytoin, pharmacokinetic parameter, steady-state plasma, therapeutic drug monitoring, predicting serum phenytoin

#### บทคัดย่อ:

**บทนำ:** phenytoin เป็นยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคลมชักชนิด generalized seizure และ partial seizure<sup>1-2</sup> แต่การใช้ยายังมีปัญหาในทางคลินิกที่ต้องติดตามระดับยาในเลือด เนื่องจากยามีช่วงในการรักษาแคบ, ระดับยาในพลาสมาเข้าสู่สภาวะคงที่ช้า, ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มีช่วงกว้าง และมีลักษณะเป็น nonlinear pharmacokinetic<sup>13</sup>

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบผลการทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดยใช้ Bayesian method (ระดับยาในพลาสมามีสภาวะไม่คงที่) กับ mass-balance algorithm (ระดับยาในพลาสมาเข้าสู่สภาวะคงที่)

**วัตถุประสงค์และวิธีการ:** เป็นการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ใช้ยา phenytoin ชนิดรับประทานในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีธรรมราช ตั้งแต่ เมษายน-สิงหาคม พ.ศ. 2548 ในผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 18-60 ปี มีสภาวะการทำงานของตับปกติ (albumin 3.6-5.0 g/dL, AST น้อยกว่า 42 units/L, ALT น้อยกว่า 50 units/L) ไม่มีภาวะไตวาย (creatinine clearance (Clcr) มากกว่า 30 mL/min) ไม่ตั้งครรภ์ และไม่รับประทานยาอื่นที่มีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือด หลังจากคัดเลือกประชากรเข้าการศึกษา ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่รับประทานยา phenytoin ต่อเนื่อง สม่าเสมอไม่น้อยกว่า 30 วัน เจาะเลือดผู้ป่วยครั้งที่ 1 หลังจากรับประทานยาครั้งสุดท้ายอย่างน้อย 8 ชั่วโมง และเจาะเลือดครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรก 4-6 ชั่วโมง นำผลระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 และ 2 ทำนายผลระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 ซึ่งเจาะที่ประมาณ 6 สัปดาห์ต่อมา โดยใช้ Bayesian method และ mass-balance algorithm เปรียบเทียบสัดส่วนการทำนายผิดพลาด (ค่าการทำนายแตกต่างจากค่าจริงเกิน  $\pm 5$  mg/L) ของทั้ง 2 วิธี และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยผลการทำนายระดับในเลือดของทั้งสองวิธี โดยใช้ chi-square test และ student's t-test ตามลำดับ

**ผลการศึกษา:** จากผู้ป่วย 80 รายที่คัดเข้ามาในการศึกษา มีผู้ป่วยออกจากการศึกษา 21 ราย จากภาวะความผิดปกติในการทำงานของตับ (3 ราย), ระดับยาในเลือดสูงกว่า 40 mg/L (1 ราย), ระดับยาในเลือดต่ำกว่า 2.5 mg/L (3 ราย) และการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (14 ราย) สัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดของ Bayesian method และ mass-balance algorithm คือ 0.22 และ 0.24 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของการทำนายระดับยาในเลือดของ Bayesian method, mass-balance algorithm และระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 ได้เป็น 8.69 (6.58) mg/L, 13.40 (7.20) mg/L และ 12.07 (6.63) mg/L ตามลำดับ ผลการทดสอบสัดส่วนการทำนายผิดพลาดโดยใช้ Bayesian method และ mass-balance algorithm พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p=0.157$ ) แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 กับค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 ทั้งสองวิธี (Bayesian method:  $p<0.005$ ; mass-balance algorithm:  $p=0.048$ ) การทำนายระดับยาในเลือดโดย Bayesian method มีแนวโน้มได้ค่าต่ำกว่าระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 ส่วน mass-balance algorithm มีแนวโน้มได้ค่าทำนายสูงกว่าระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 เมื่อลองเฉลี่ยรวมผลการทำนายโดยวิธี Bayesian method และ mass-balance algorithm เรียกว่า linear combination of prediction พบว่าค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือดไม่แตกต่างกันทางสถิติกับค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 ( $p=0.384$ ) และมีสัดส่วนความผิดพลาดต่ำ (ร้อยละ 11.86)

**สรุป:** ผลการทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดยวิธี Bayesian method และ mass-balance algorithm ทำนายระดับยาในเลือดได้ไม่แม่นยำ การทำนายโดยใช้ Bayesian method ให้ค่าทำนายระดับยาในเลือดต่ำกว่า ส่วน mass-balance algorithm จะทำนายระดับยาในเลือดสูงกว่าค่าระดับยาที่วัดได้จริง การใช้ค่าเฉลี่ยของทั้งสองวิธีช่วยให้ทำนายระดับยาในเลือดได้ดีขึ้น จากผลการทดลองชี้ว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในทั้งสองวิธีอาจไม่ใช่ค่าที่เหมาะสมที่สุด จึงควรมีการศึกษาต่อไปเพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมกว่านี้สำหรับใช้ในการคำนวณขนาดยาที่เหมาะสม

**คำสำคัญ:** ยาฟีนโทอิน, ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์, ระดับยาในพลาสมาเข้าสู่สภาวะคงที่, การติดตามการรักษาด้วยยาในเลือด, การทำนายระดับยาฟีนโทอินในเลือด

## บทนำ

ยา phenytoin เป็นยากันชักที่ใช้มานาน ตั้งแต่การค้นพบในปี พ.ศ. 2481 ปัจจุบันยังคงมีการใช้กว้างขวางในการป้องกันและรักษาโรคลมชักชนิด generalized seizure และ partial seizure สามารถป้องกัน head trauma-induced seizure ได้<sup>1-2</sup> การใช้ phenytoin ทางคลินิกมีความจำเป็นที่จะต้องติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือดเนื่องจาก

1. ยาจับโปรตีนในพลาสมาได้สูงมากคือ ประมาณร้อยละ 90 จึงต้องระมัดระวังในการใช้ยาในผู้ป่วยที่มี albumin ผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องของการทำงานของตับและไต

2. ยามี therapeutic range แคบ ระดับความเข้มข้นของยา phenytoin ที่ให้ผลในการรักษาอยู่ในช่วง 10-20 mg/L<sup>3</sup>

3. ระดับยาในพลาสมาเข้าสู่สภาวะคงที่ (steady-state plasma concentration) ช้า ใช้เวลานาน 7-35 วันจึงจะเข้าสู่สภาวะคงที่<sup>4</sup> ผู้ป่วยที่ใช้ยาไม่สม่ำเสมอไม่สามารถควบคุมอาการชักได้<sup>5-7</sup> การเปลี่ยนแปลงสัมพัทธ์ที่มีค่า bioavailability ต่างกันมีผลต่อความเข้มข้นของยาที่สภาวะคงที่ในเลือดลดลงร้อยละ 31<sup>8-9</sup>

4. ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มีช่วงกว้างและไม่เป็นอิสระจากกัน ค่า Michaelis-Menten constant ( $K_M$ ) มีค่า 1-15 mg/L และอัตราการแปรสภาพยาสูงสุด (maximum rate of metabolism,  $V_m$ ) มีค่า 100-1,000 mg/L<sup>10</sup>

5. การกำจัดยาที่มีพฤติกรรมไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear pharmacokinetic)<sup>11</sup> นั่นคือ มีการกำจัดยาแบบ Michaelis-Menten kinetic ซึ่งมีสภาวะอิ่มตัวในการแปรสภาพยา (saturable metabolism) ทำให้การกำจัดยาไม่แปรผันตามความเข้มข้นของระดับยาในเลือด

ข้อมูลจากโรงพยาบาลนครศรีธรรมราช ในช่วงเวลา พ.ศ. 2545 พบว่ามี การตรวจวัดระดับยาในเลือดของยา phenytoin 309 ครั้ง ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 80 ของการวัดระดับยาในเลือดของกิจกรรม therapeutic drug monitoring (TDM) ทั้งหมดในโรงพยาบาล โดยในปัจจุบันใช้วิธี mass-balance algorithm ในการคำนวณ<sup>12</sup> (ภาคผนวกที่ 1) แต่ต้องรอให้ระดับยาถึงสภาวะคงที่ซึ่งจะเจาะเลือดมาวัดได้ นั่นคือ ผู้ป่วยต้องร่วมมือในการรับประทานยา (good compliance) เป็นอย่างดี ส่วนวิธีคำนวณชนิดอื่นที่สามารถใช้ทำนายระดับยาในเลือดได้ในกรณีระดับยาที่ไม่ถึงสภาวะคงที่ เช่น วิธี nonlinear regression โดยใช้ Bayesian objective function ซึ่งจะทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยรายคนมีค่าใกล้เคียงค่าพารามิเตอร์ของประชากร ผู้ศึกษาไม่จำเป็นต้องรอให้ถึงสภาวะคงที่ จึงเป็นวิธีที่ไม่ถูกรบกวนจากการไม่ร่วมมือในการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ (noncompliance) และการใช้วิธีดังกล่าวให้ผลการทำนายที่ดี<sup>13</sup> การศึกษานี้จึงเปรียบเทียบผลการทำนายระดับยาในเลือด 2 วิธี ระหว่าง mass-balance algorithm ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้อยู่เดิมซึ่งมีข้อสมมติว่าผู้ป่วยใช้ยาสม่ำเสมอ กับวิธี nonlinear regression โดยใช้ Bayesian objective function ซึ่งเป็นวิธีที่ตรวจวัดระดับยาโดยไม่จำเป็นต้องรอให้ถึงสภาวะคงที่เพื่อจะเปรียบเทียบความสามารถในการทำนายระดับยาในเลือดหลังจากทราบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แล้ว<sup>14-24</sup>

## วัสดุและวิธีการ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ในผู้ป่วยที่รับประทาน phenytoin ในช่วงเวลาระหว่างเดือน เมษายน-เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2548 ในโรงพยาบาลนครศรีธรรมราช และได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ตัวอย่างในการศึกษา 80 ราย ตามเกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 18-60 ปี
2. ยินยอมให้เจาะเลือด วัดระดับยาในเลือด 3 ครั้ง โดยเจาะเลือดครั้งที่ 1 หลังจากผู้ป่วยรับประทานยาล่าสุดอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เจาะเลือดครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรก 4-6 ชั่วโมง และเจาะเลือดครั้งที่ 3 ห่างจากครั้งแรก 6 สัปดาห์

3. วัดระดับยาในเลือดที่เจาะครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 เพื่อหาค่า pharmacokinetic parameters ใช้ทำนายระดับยาที่สภาวะคงที่ในเลือด โดย Bayesian method (ภาคผนวกที่ 2)

4. ใช้ระดับยาในเลือดที่เจาะครั้งที่ 1 ทำนายระดับยาที่สภาวะคงที่ (ภาคผนวกที่ 1)

5. เปรียบเทียบการทำนายระดับยาที่สภาวะคงที่ในเลือดของทั้งสองวิธี กับระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. มีค่าสภาวะการทำงานของตับผิดปกติ<sup>25</sup> โดยมี AST > 42 U/L, ALT > 50 U/L, albumin < 3.6, > 5.0 g/dL
  2. มีสภาวะไตวาย โดยมีค่า Clcr < 30 mL/min<sup>23</sup>
  3. ตั้งครรภ์
  4. ใช้ยาทาง enteral feeding
  5. รับประทานยาไม่สม่ำเสมอหลังเจาะเลือดครั้งที่ 2 (การขาดรับประทานยาเพียง 1 มื้อจะถือว่ารับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ตรวจสอบโดยการนับเม็ดยาและข้อมูลจากปฏิทินการรับประทานยา)
  6. มีการใช้ยาที่มีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือด
- วิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิจัย  
งานวิจัยนี้จะใช้สถิติ SPSS ในการจัดการและวิเคราะห์ข้อมูล โดยมีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติดังนี้
1. ข้อมูลทั่วไปวิเคราะห์และแสดงผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา<sup>26</sup>
  2. การทดสอบสมมุติฐานการวิจัยจะใช้สถิติ chi-square test สำหรับการทดสอบสัดส่วนความผิดของวิธี Bayesian method และ mass-balance algorithm และใช้สถิติ student's t-test เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือดของทั้งสองวิธีกับค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงในครั้งที่ 3

## ผลการศึกษา

ข้อมูลประชากรแสดง (ดังตารางที่ 1) มีกลุ่มตัวอย่าง 80 ราย เป็นเพศชายจำนวน 46 ราย เพศหญิง 34 ราย มีอายุระหว่าง 18-60 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยที่ 37.79 ปี มีน้ำหนักระหว่าง 35-90 กิโลกรัม ขนาดยา phenytoin ที่ได้รับประทานมีขนาด 100-550 mg/day ผู้ป่วยส่วนใหญ่รับประทานขนาด 300 mg/day ผลการทำงานของไตพบว่ามี Clcr อยู่ในช่วง 49.18-175.60 mg/dL มีค่าเฉลี่ย 98.34 mg/L ผลการทำงานของตับไม่อยู่ในช่วงที่กำหนด (AST < 42 U/L, ALT < 50 U/L) 3 ราย จึงเหลือกลุ่มตัวอย่าง 77 ราย และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนไม่มีการตั้งครรภ์ หรือรับประทานยาอื่นที่มีผลต่อระดับยา phenytoin ในเลือด

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (N=80)

ตัวแปร	Mean±S.D.	Min	Max	Median
เพศชาย	-	-	-	-
เพศหญิง	-	-	-	-
น้ำหนัก (kg)	56.07±10.57	35.00	90.0	55.00
ส่วนสูง (cm)	160±6.95	148.00	177.0	155.00
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.55±4.68	15.50	35.5	20.95
อายุ (years)	37.79±13.18	18.00	60.0	35.00
ขนาดยา phenytoin (mg/day)	287.5±69.60	100.00	550.0	300.00
AST (U/L)	26.0±15.00	14.00	180.0	24.00
ALT (U/L)	29.0±11.00	5.00	164	28.50
Albumin (g/dL)	4.43±0.32	3.80	5.0	4.50
Scr (mg/dL)	0.86±0.25	0.07	2.4	0.80
Clcr (mL/min)	98.34±27.30	49.18	175.6	90.00

ตารางที่ 2 ผลการทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดย Bayesian method และ mass-balance algorithm กับระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3

ข้อมูล	N	Mean±S.D.	Min	Max	Median
ระดับยาครั้งที่ 3 จากการทำนายโดยวิธี Bayesian (mg/L)	59	8.69±6.58	1.28	42.28	7.82
ระดับยาครั้งที่ 3 จากการทำนายโดยวิธี Mass-balance (mg/L)	59	13.40±7.20	1.73	38.68	12.21
ระดับในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 (mg/L)	59	12.07±6.63	1.16	40.02	10.61

การเจาะเลือดกลุ่มตัวอย่างครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้เวลาห่างกัน 4 ชั่วโมง ผลของการตรวจระดับยาในเลือดพบผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดสูงเกิน 40 mg/L จำนวน 1 ราย (ตัดออกจากการวิจัย) จึงเหลือกลุ่มตัวอย่าง 76 ราย ระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 อยู่ในช่วง 1.73-38.69 mg/L เฉลี่ยที่ 14.29 mg/L ระดับยาในเลือดครั้งที่ 2 อยู่ในช่วง 1.51-42.92 mg/L เฉลี่ยที่ 13.10 mg/L พบผู้ป่วยมีระดับในเลือดต่ำกว่า 2.5 mg/L 3 ราย (ตัดออกจากการวิจัย) ผู้ป่วยที่เหลือ 73 ราย พบว่าผลของระดับยาในเลือดครั้งที่ 1 มากกว่าครั้งที่ 2 ในผู้ป่วยทุกราย และพบผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ 14 ราย โดยตรวจสอบจากการนับเม็ดยา ปฏิทินการรับประทานยาและการสอบถาม ทำให้ต้องคัดผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอออกจากงานวิจัยอีก 14 ราย จึงเหลือกลุ่มตัวอย่างสุทธิในการวิเคราะห์ผล 59 ราย โดยมีระดับยาในเลือดตามที่แสดงไว้ในตารางที่ 2

จากผลการวิจัย การทำนายระดับยาในเลือดของทั้งสองวิธี มีผลการเปรียบเทียบสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดของระดับยา

ในเลือดทั้ง 2 วิธี (ดังตารางที่ 3) พบว่า Bayesian method มีสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาด 0.22 และ mass-balance algorithm มีสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาด 0.24 ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ (chi-square test; p=0.157) และเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการทำนายระดับยาในเลือดกับระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 โดยใช้ student's t-test พบว่าการทำนายโดย Bayesian method ให้มีค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดเท่ากับ 8.69±6.58 mg/L ในขณะที่การทำนายโดย mass-balance algorithm ให้ค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดเท่ากับ 13.40±7.22 mg/L ซึ่งระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 12.07±6.63 mg/L ผลการเปรียบเทียบพบว่า mass-balance algorithm มีค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดสูงกว่า Bayesian method อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (student's t-test; p=0.005) โดย 95% CI เท่ากับ (-6.2, -3.1) ตามลำดับ และผลเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยาในเลือด Bayesian method กับระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 สูงกว่าค่าเฉลี่ยการทำนายระดับยา

ในเลือดโดย Bayesian method อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (student's t-test;  $p < 0.005$ ) 95% CI เท่ากับ (-4.0, 2.1) และค่าเฉลี่ยวิธีการทำนายระดับยาในเลือด mass-balance algorithm สูงกว่าค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (student's t-test;  $p=0.048$ ) มี 95% CI เท่ากับ (0.3, 2.8)

**ตารางที่ 3 สัดส่วนผลการทำนายที่ผิดพลาดของระดับยา phenytoin ในเลือดโดย Bayesian method และ mass-balance algorithm**

วิธีการทำนาย	ความถี่ที่ทำนายผิดพลาด	สัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาด
Bayesian	13/59	0.22
mass-balance	14/59	0.24

**วิจารณ์**

การเปรียบเทียบสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดของระดับยาในเลือดทั้ง 2 วิธี พบว่ามีสัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาดไม่แตกต่างกันทางสถิติ (chi-square test;  $p=0.157$ ) พบว่าค่าเฉลี่ยของการทำนายระดับยาในเลือดด้วย Bayesian method จะมีค่าต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของการทำนายระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงครั้งที่ 3 (student's t-test;  $p<0.005$ ) และค่าเฉลี่ยของการทำนายระดับยาในเลือดด้วย mass-balance algorithm ได้ผลการทำนายมีค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดสูงกว่าค่าเฉลี่ยระดับยาในเลือดที่วัดจริงครั้งที่ 3 (student's t-test;  $p=0.048$ )

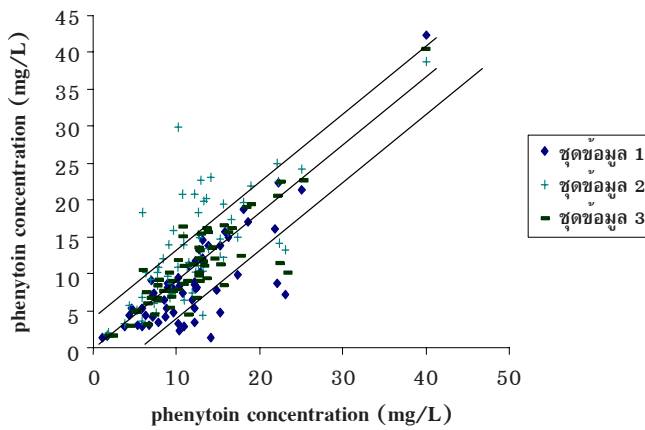
มีข้อสังเกตว่า หากเฉลี่ยการทำนายทั้งสองวิธี (linear combination of prediction จาก Bayesian method และ mass-

balance algorithm เข้าด้วยกัน การทำนายระดับยาในเลือดจะมีความแม่นยำสูงกว่าการใช้ Bayesian method และ mass-balance algorithm เพียงวิธีเดียว โดยผลการเปรียบเทียบระหว่าง linear combination of prediction กับระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 จะไม่แตกต่างกันทางสถิติ (student's t-test;  $p=0.384$ ) โดยมีสัดส่วนความผิดพลาดเพียง 0.11 เมื่อนับจากการทำนายที่ผิดพลาดไม่เกิน  $\pm 2$  mg/mL (ตารางที่ 4 และ รูปที่ 1) วิธีนี้จึงเป็นวิธีหนึ่งที่น่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปว่าเกิดจากสาเหตุใด

โรคเรื้อรังเป็นโรคที่ต้องได้รับการรักษาและรับประทานยาอย่างต่อเนื่อง พบว่าการรับประทานยาที่สม่ำเสมอมีผลต่อการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่มีผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสำหรับโรคเรื้อรัง เช่น phenytoin และ theophylline มักจะรับประทานยาไม่สม่ำเสมอถึงร้อยละ 63<sup>5</sup>, ผู้ป่วย epilepsy อย่างเดียวมักจะรับประทานยาไม่สม่ำเสมอร้อยละ 13-61 (เฉลี่ยร้อยละ 24)<sup>6</sup> และผู้ป่วยที่เข้ายาไม่สม่ำเสมอไม่สามารถควบคุมอาการชักได้<sup>7</sup> จากการศึกษาในครั้งนี้ผู้ป่วยที่เข้ายากันชัก phenytoin รับประทานยาไม่สม่ำเสมอพบร้อยละ 19.20 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาอื่นซึ่งทำให้ข้อสมมติของวิธี mass-balance algorithm ไม่น่าเหมาะสำหรับการใช้งานจริงแม้จะยังพอใช้ได้ก็ตาม และจากการสัมภาษณ์ (ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการวิจัย) พบว่าผู้ป่วยบางรายจะมีความตั้งใจในการรับประทานยาให้สม่ำเสมอ (compliance) มากขึ้นเมื่อเข้าการศึกษา เนื่องจากการวิจัยมีการติดตามการรับประทานยาของผู้ป่วยโดยใช้ปฏิทินเพื่อตรวจการรับประทานยาที่สม่ำเสมอและการตรวจนับเม็ดยาเมื่อถึงวันนัด รวมทั้งการแนะนำการรับประทานยาที่ถูกต้องและอธิบายเกี่ยวกับผลที่เกิดจากการใช้ยาไม่สม่ำเสมอให้ผู้ป่วยและญาติเข้าใจถึงโรค อาการและความจำเป็นในการรับประทานยาที่สม่ำเสมอ ทำให้ผู้ป่วยและญาติตระหนักถึงความสำคัญของการรับประทานยาอย่างเคร่งครัดมากขึ้น

**ตารางที่ 4 ความถี่ผลการทำนายที่ผิดพลาดโดย Bayesian method, mass-balance algorithm และ linear combination of prediction**

วิธีการทำนาย	ความถี่ที่ทำนายผิดพลาด $\pm 5$ mg/L	ความถี่ที่ทำนายผิดพลาด $\pm 3$ mg/L	ความถี่ที่ทำนายผิดพลาด $\pm 2$ mg/L	สัดส่วนการทำนายที่ผิดพลาด $\pm 5$ mg/L
Bayesian	13/59	25/59	31/59	0.22
mass-balance	14/59	28/59	34/59	0.24
linear combination of prediction	7/59	13/59	22/59	0.11



รูปที่ 1 กราฟแสดงค่าความแตกต่างของค่าที่ได้จากการทำนายแต่ละวิธีเทียบกับระดับยาในเลือดครั้งที่ 3 ที่วัดได้จริง

จากรูปที่ 1 ข้อมูลชุดที่ 1 (รูปสี่เหลี่ยม) เป็นการทำนายระดับยาในเลือดที่ผิดพลาดของ Bayesian method ข้อมูลชุดที่ 2 (รูปเครื่องหมาย +) เป็นการทำนายระดับยาในเลือดที่ผิดพลาดของ mass-balance algorithm ข้อมูลชุดที่ 3 (รูปเครื่องหมาย -) เป็นการทำนายระดับยาในเลือดที่ผิดพลาดของวิธี linear combination of prediction

### สรุป

ผลการทำนายระดับยา phenytoin ในเลือดโดยวิธี Bayesian method และ mass-balance algorithm ทำนายระดับยาในเลือดได้ไม่แม่นยำ แม้จะยังพอใช้ได้ทางปฏิบัติจริงก็ตาม การทำนายโดยใช้ Bayesian method ให้ค่าทำนายระดับยาในเลือดต่ำกว่า ส่วน mass-balance algorithm จะทำนายระดับยาในเลือดสูงกว่าค่าระดับยาที่วัดได้จริง การใช้ค่าเฉลี่ยของทั้งสองวิธีช่วยให้ทำนายระดับยาในเลือดได้ดีขึ้น จากผลการทดลองชี้ว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในทั้งสองวิธีอาจไม่ใช่ค่าที่เหมาะสมที่สุด จึงควรมีการศึกษาต่อไปเพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมกว่านี้สำหรับใช้ในการคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมในระยะยาวต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัยและคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้กรุณาสับสนุนเงินทุนในการทำวิจัย และขอขอบคุณ รศ.ดร.ดำรงศักดิ์ ฟุ้งสง, ผศ.นพ.วีวัฒน์

มัทธนตระกูล และ รศ.ดร.บุษบา จินดาวิจักษณ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ เสนอแนวคิดที่เป็นประโยชน์ในการทำวิจัยครั้งนี้ และโรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช ที่ช่วยให้รายละเอียดและให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลครั้งนี้เป็นอย่างดี

### เอกสารอ้างอิง

1. North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB, Taylor WB. Phenytoin and postoperative epilepsy: a double-blind study. J Neurosurg 1983;58:672-7.
2. Temkin NR, Kikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. N Engl J Med 1990;323:497-502.
3. Gerald ES. Ther Drug Monit. East Norwalk: Appleton & Lange; 1995:367-74.
4. Wylie CR, Louis CB. Advanced engineering mathematics. 5th ed. Tokyo: McGraw-Hill Book; 1985:271.
5. Dowse R, Fulter WT. Outpatient compliance with theophylline and phenytoin therapy. S Afr Med J 1991; 7:80:550-3.
6. Cramer JA, Mattson RH, Prevay ML. How often is medication taken as prescribed: a novel assessment technique. JAMA 1989;26:3273-7.
7. Desai BT. Active noncompliance as a cause of uncontrolled seizures. Epilepsia 1978;19:447-52.
8. Thomas ML. Sensitivity analysis of the effect of bioavailability or dosage form content on mean steady state phenytoin concentration. Ther Drug Monit 1991;13: 120-5.
9. Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand name psychoactive drug. Clin Ther 2003;25:1578-92.
10. Carl MM. Computation problems of compartment models. Michaelis Menten-type elimination. J Pharm Sci 1981; 70:733-7.
11. Shargel L. Appl Biopharm Pharmacokinet. 4th ed. New York: York Production Services; 1999:449-74.
12. อภรณ์ ไชยาคำ. การติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือด. ขอนแก่น: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2543: 135-59.

13. Killilea T. Bayesian regression analysis of non-steady state phenytoin concentration: evaluation of predictive performance. *Ther Drug Monit* 1989;11:455-62.
14. Lewis BS. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:294-305.
15. Ratanakorn D, Kaojarern S, Phuapradit P. Single oral loading dose of phenytoin: a pharmacokinetic study. *J Neuro Sci* 1997;147:89-92.
16. Yukawa E. Clinical evaluation of population pharmacokinetic parameters in phenytoin dosage adjustment. *Clin Pharm Bull* 1989;37:3363-6.
17. Thomson AH. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharm* 1992;22:447-67.
18. Armijo JA. Graphic estimation of phenytoin dose in adults and children. *Ther Drug Monit* 1991;13:507-10.
19. Randy DA. Updated comparison of drug dosing methods part I phenytoin. *Clin Pharm* 1991;20:209-17.
20. Ludden TM, Beal SL, Peck CC, Godley PJ. Evaluation of a Bayesian regression-analysis computer program for predicting phenytoin concentration. *Clin Pharm* 1986; 5:580-5.
21. Garcia MJ. Predictive performance of two phenytoin pharmacokinetic dosing programs from non steady state data. *Ther Drug Monit* 1994;16:380-7.
22. Toscano JP. Comparison of four single-point phenytoin dosage prediction techniques using computer simulated pharmacokinetic values. *Clin Pharm* 1986;5:396-402.
23. Scheyer RD. A method for prediction of phenytoin levels in the clinical setting. *Comput Biomed Res* 1991;24: 564-75.
24. Desoky EE. Generation of pharmacokinetic data during routine therapeutic drug monitoring: Bayesian approach vs. pharmacokinetic studies. *Ther Drug Monit* 1993;15: 281-8.
25. Choy M, Winter ME. Comparing mass-balance algorithm with a Bayesian regression analysis computer program for predicting serum phenytoin concentrations. *Am J Health Syst Pharm* 1998;15:2392-6.
26. สัจจาลักษณ์ รัชต์เผ่า. ระเบียบวิธีวิจัยและสถิติในการวิจัยทางคลินิก. เชียงใหม่: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2538: 485-536.



**ภาคผนวก**

**ภาคผนวก 1 การทำนายระดับยาโดยใช้ mass-balance algorithm**

วิธีการคำนวณทำนายระดับยาในเลือด โดยมีการเก็บข้อมูลดังนี้

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin ที่เข้าการศึกษา เจาะเลือดวัดระดับยา 3 ครั้ง

ครั้งที่ 1 เจาะหลังจากที่รับประทานยา phenytoin มากกว่า 8 ชั่วโมง

ครั้งที่ 2 เจาะห่างจากครั้งแรก 6 ชั่วโมง

ครั้งที่ 3 เจาะห่างจากครั้งแรก 45 วัน

2. ค่า volume of distribution (V)

กรณีผู้ป่วยไม่อ้วน:  $V = 0.65 \text{ L/kg (TBW)}$

กรณีผู้ป่วยอ้วน > 120% ของ IBW:

$$V = 0.65 \text{ L/kg [BW + 1.3(TBW-IBW)]}$$

$$\text{IBW (เพศชาย)} = 50 + (2.3 \text{ ความสูง (นิ้ว)})$$

> 60)

$$\text{IBW (เพศหญิง)} = 45 + (2.3 \text{ ความสูง (นิ้ว)})$$

> 60)

Total body weight (TBW) และ Ideal body weight (IBW) หน่วยเป็น กิโลกรัม

3. อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย ( $R_{out}$ ):

$$R_{out} = \frac{\sum SFD - (C_2 - C_1)V}{t}$$

$R_{out}$  = อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย หน่วย mg/hr,

$C_1$  = ความเข้มข้นของยาในเลือดเจาะครั้งที่ 1

$C_2$  = ความเข้มข้นของยาในเลือดเจาะครั้งที่ 2

S = fraction ของยาที่เป็น acid phenytoin (phenytoin capsules และ i.v. injection = 0.92, phenytoin oral suspension and chewable tablets = 1)

F = bioavailability (1.0 แบบ oral และ i.v.)

D = dose (mg)

t = เวลา (ชั่วโมง) ระหว่าง  $C_1$  และ  $C_2$

4. ค่าความเข้มข้นเฉลี่ย ( $C_{av}$ ):

$$C_{av} = \frac{C_1 + C_2}{2}$$

5. ค่า maximum metabolic capacity ( $V_{max}$ ):

$$V_{max} = \frac{R_{out}(K_M + C_{av})}{C_{av}}$$

ค่า Michaelis-Menten constant ( $K_M$ ) = 4 mg/L

6. ค่าความหนา loading dose (LD) (หน่วย mg) ที่จะได้รับระดับยาในเลือดที่ต้องการ plasma concentration ( $C_{target}$ ):

$$LD = \frac{(C_{target} - C_{observed})V}{(S)(F)}$$

7. ค่าความหนา maintenance dose ใหม่ (D) เพื่อให้ระดับยาที่ steady-state ( $C_{ss}$ ) ที่ต้องการ

$$D = \frac{(V_{max})(C_{ss})(\tau)}{(K_m + C_{ss})(S)(F)}$$

**ภาคผนวก 2 การทำนายระดับยาโดยใช้ Bayesian method**  
ข้อกำหนดของการเก็บข้อมูลเป็นดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin ที่เข้าการศึกษา เจาะเลือดวัดระดับยา 3 ครั้ง

ครั้งที่ 1 เจาะหลังจากที่รับประทานยา phenytoin มากกว่า 8 ชั่วโมง

ครั้งที่ 2 เจาะห่างจากครั้งแรก 6 ชั่วโมง

ครั้งที่ 3 เจาะห่างจากครั้งแรก 45 วัน

2. ใช้ Michaelis-Menten elimination model โดยใช้วิธี nonlinear regression และใช้ Bayesian objective function เพื่อหาค่า  $K_M$ ,  $V_m$  ของแต่ละคนและนำค่า  $K_M$ ,  $V_m$  ใช้ในการทำนายระดับยาในเลือด

โปรแกรมในการคำนวณ nonlinear regression โดยใช้ Bayes objective function พัฒนาโดย: รศ.วิบูล วงศ์ภูวรักษ์ ในภาษา Basic โดยใช้ตัวแปลภาษา QuickBASIC 3 (Microsoft Corp.) ซึ่งสามารถทำงานในระบบปฏิบัติการ: WinME หรือ WinXP ได้

**กรอบแนวคิดของโปรแกรม:**

1. Module หลัก

สำหรับรับข้อมูลความเข้มข้นที่เวลาต่างๆ แล้วเรียกใช้ module สำหรับการทำนาย nonlinear regression เมื่อเสร็จแล้วจึงแสดงรายงานค่าพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดที่ทำให้ค่า Bayes objective function มีค่าต่ำสุดเท่าที่จะเป็นไปได้

2. Module ในการคำนวณ nonlinear regression

ในส่วนการคำนวณนี้ อ้างอิงค่าพารามิเตอร์ของประชากรในกลุ่มคนไทยจากงานวิจัย (ดูรายละเอียดในส่วนการทบทวนวรรณกรรม) ในแต่ละรอบการคำนวณมีรายละเอียดดังนี้ คือ

2.1 เดาค่าพารามิเตอร์เริ่มต้นทุกตัว ให้มีค่าตัวเลขอยู่ในช่วง 0.01-120 ซึ่งเป็นช่วงค่าที่ครอบคลุมตัวเลขที่สมเหตุสมผล

2.2 ปรับค่าพารามิเตอร์เพื่อให้เกิดการลู่เข้าหาค่าต่ำสุดของ Bayes objective function (ในขั้นนี้ ต้องเรียกใช้ module

สำหรับ ค่าของ Bayes objective function อีกต่อหนึ่ง) โดยใช้แนวคิดหลายอย่างร่วมกันในโปรแกรมเพื่อให้ผู้เข้าหา local optima เร็ว เนื่องจากแนวคิดที่ใช้เขียนโปรแกรมไม่สามารถรับประกันได้ว่า จะลู่เข้าหาค่าที่ดีที่สุดเสมอไป เพราะอาจลู่เข้าหาจุดต่ำสุดเฉพาะแห่ง (local minima) ของ Bayes objective function ซึ่งขึ้นกับการเดาค่าเริ่มต้นด้วย จึงทำซ้ำกระบวนการดังกล่าวจำนวน 200 รอบโดยสุ่มค่าเริ่มต้นที่หลากหลาย แล้วคัดแต่กรณีที่ดีที่สุดมาใช้เพียงกรณีเดียว ซึ่งจะทำให้เพิ่มความเป็นไปได้ในการพบจุดต่ำสุดของทั้งหมด (global minima) ของ Bayes objective function เพิ่มขึ้น แม้ไม่สามารถรับประกันว่าจะจะเป็นจุดต่ำสุดของทั้งหมด แต่ก็จะได้จุดต่ำสุดเฉพาะแห่งที่ดีที่สุดสมควร โดยใช้เวลาคำนวณที่สมเหตุสมผล (ไม่เกิน 5 นาที)

3. Module สำหรับคำนวณ Bayes objective function

$$\sum_{i=1}^n \frac{(\bar{p}_i - \hat{p}_i)^2}{\sigma_{pi}^2} + \sum_{i=1}^m \frac{(\overline{cp}_i - \hat{cp}_i)^2}{\sigma_{cpi}^2}$$

Bayes objective function = Minimize

- $\bar{p}$  = population parameter
- = ค่า parameter ของผู้ป่วย
- = ข้อมูลจากการทำนาย
- = ข้อมูลดิบของระดับยาในเลือด

$\sigma_{pi}^2$  = standard error ของเครื่องมือวัด

$\sigma_{cpi}^2$  = ค่า standard error pharmacokinetics parameter

meter

โดยสรุป เมื่อกำหนดค่าพารามิเตอร์และนำไปทำนายเป็นค่าความเข้มข้นของยาแล้ว (โดยเรียกใช้งาน module สำหรับแก้สมการ เชิงอนุพันธ์อีกต่อหนึ่ง) มาคำนวณโดย Bayes objective function เพื่อคำนวณหาตัวชี้วัดว่า พารามิเตอร์ที่กำหนดให้แตกต่างจากพารามิเตอร์ของประชากรมากเพียงใด และความ

เข้มข้นที่กำหนดให้แตกต่างจากความเข้มข้นที่วัดได้จริงเพียงใด โดยนำ standard error ของพารามิเตอร์และของความเข้มข้น มารวมใช้ในการคำนวณตามสูตรดังกล่าว

4. Module สำหรับแก้สมการเชิงอนุพันธ์

ข้อมูลดิบมีอย่างน้อย 2 จุดที่เป็น post absorption phase ดังนั้น ระบบจะมีแต่การกำจัดยาออกโดยไม่มีปัจจัยรบกวนจากการดูดซึมยา จึงสามารถใช้สมการของ Michaelis-Menten มาอธิบายอัตราเร็วในการกำจัดยาได้

$$-dC/dt = Vm * C / (K_M + C)$$

สมการดังกล่าว สามารถแก้สมการเชิงอนุพันธ์โดยใช้วิธีเชิงตัวเลข (numerical method) ล้วนๆ ก็ได้ ซึ่งแม้จะเป็นวิธีที่คำนวณไม่ยาก แต่จะทำงานช้ามากและเขียนโปรแกรมไม่สะดวก เพื่อให้การคำนวณง่ายขึ้น จึงใช้วิธีแก้สมการเชิงอนุพันธ์ดังกล่าวก่อน ได้เป็นสมการพีชคณิตที่อยู่ในรูปแบบฟังก์ชันโดยปริยาย (implicit function) ซึ่งสมการพีชคณิตที่เป็นผลเฉลยของสมการเชิงอนุพันธ์ข้างต้นคือ

$$t Vm = K_M \ln(C_0 / C) + (C_0 - C)$$

เมื่อกำหนดค่า  $C_0, Vm, K_M$  ให้ จะยังไม่สามารถแทนค่า  $t$  แล้วแก้หาค่า  $C$  ได้โดยตรง แต่จะสามารถใช้วิธีการหาผลเฉลยโดยการค้นหาแบบทวิภาค (binary search) โดยลองแทนค่า  $C$  เพื่อหาค่า  $t$  ที่จะทำได้ค่า  $t$  ตรงความต้องการ เพื่อหาค่า  $C$  ที่มีความแม่นยำ 8 หลักของเลขนัยสำคัญโดยการลองผิดลองถูกเพียง 30 ครั้ง เหตุผลที่สามารถใช้การค้นหาแบบทวิภาคได้ เพราะธรรมชาติของผลเฉลยสมการเชิงอนุพันธ์นี้เป็นฟังก์ชันทางเดียว (monotonic function) เสมอ เพราะร่างกายกำจัดยาตลอดเวลา

โดยรวมแล้ว เมื่อกำหนดค่าพารามิเตอร์และกำหนดความเข้มข้นเริ่มต้น สามารถเขียนโปรแกรมให้ทำนายค่าความเข้มข้นที่เวลาใดๆ เมื่อทราบค่าพารามิเตอร์และค่าความเข้มข้นเริ่มต้น