

## บทที่ 4

### บทวิจารณ์

ในการศึกษานี้ เกสซ์กรใช้สมการของ Sheiner ในการคำนวณระดับยา-  
จ็อกซินในเลือดที่ระดับสม่ำเสมอ โดยเริ่มคำนวณตั้งแต่แพทย์เริ่มสั่งใช้ยาจ็อกซินให้  
ผู้ป่วย ถ้าพบว่าระดับยาไม่อยู่ในช่วงของการรักษา เกสซ์กรจะแจ้งข้อมูลให้แพทย์ทราบ  
เพื่อให้แพทย์ใช้ข้อมูลดังกล่าวในการพิจารณาปรับเปลี่ยนขนาดยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วย

จำนวนตัวอย่างจากการคำนวณอยู่ในระดับ 43 ราย แต่เก็บข้อมูลจริงได้น้อย  
กว่าที่คำนวณ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มทดลอง เมื่อทำการประเมิน power of test ใน  
ระดับความเชื่อมั่น alpha error เท่าเดิม โดยใช้จำนวนตัวอย่าง 30 รายดังกลุ่มทดลอง  
พบว่า power of test ลดลงเหลือ 0.88

ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง การตั้งสมมุติฐานว่าไม่มีความแตกต่างในการ  
สั่งใช้ยาสำหรับแพทย์แต่ละคน เป็นสมมุติฐานที่มีเหตุผล เพราะแพทย์ทุกรายจะสั่งยา  
ตามขนาดการใช้ปกติ และลดขนาดยาตามการทำงานของไต

จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาเมื่อทำการเปรียบเทียบระดับยาจ็อกซินในเลือด  
ระหว่างค่าที่ได้จากการคำนวณและจากการวัดในผู้ป่วยคนเดียวกัน เพื่อดูความแม่นยำ  
ของการคำนวณระดับยาจ็อกซินในเลือด โดยการทำให้ผ่านจุด  
origin ดังรูปที่ 3 ตัวอย่างที่มีข้อมูลระดับยาในเลือดทั้งจากการวัดและการคำนวณมีน้อย  
คือมีเพียง 22 ราย เนื่องจากจะมีการเจาะเลือดเฉพาะรายที่มีข้อบ่งชี้ และมีคำสั่งแพทย์  
เท่านั้น และใช้ข้อมูลเพียง 18 รายในการ plot กราฟ เนื่องจากข้อมูลอีก 4 คู่เบี่ยงเบน  
มาก พบว่า slope = 1.092 และ standard error ของ slope เท่ากับ 0.0673 ค่า  
t-statistic เมื่อเทียบกับ slope 0 เท่ากับ 15.290 ด้วยค่า p-value น้อยกว่า 0.0001 ได้  
ค่า correlation coefficient = 0.5763 ซึ่งยอมรับได้ในทางคลินิก แต่อย่างไรก็ตามค่า  
ระดับยาจ็อกซินในเลือดจากการคำนวณสามารถคำนวณได้ถูกต้องเพียง 33.3% ของ  
ระดับยาที่ได้จากการวัด (จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาจากการคำนวณและจากการวัดอยู่ใน  
ช่วง 95% ของความเชื่อมั่น จากรูปที่ 3 คือ 6 ใน 18 ราย) ซึ่งถือว่ามีความแม่นยำน้อย

มากที่จะนำระดับยาที่ได้จากการคำนวณไปใช้ในการตัดสินใจปรับเปลี่ยนขนาดยาของผู้ป่วย แต่ข้อมูลจากรูปที่ 3 พบว่าแนวโน้มของระดับยาจากการคำนวณและจากการวัดมีความสอดคล้องกัน จึงสามารถใช้ค่าระดับยาดิจ็อกซินในเลือดจากการคำนวณเป็นเครื่องมือช่วยในการเฟ้าระวังการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินได้ระดับหนึ่ง

ระดับยาดิจ็อกซินในเลือดจากการคำนวณ เมื่อเปรียบเทียบกับระดับยาที่ได้จากการวัด มีความแม่นยำน้อยเนื่องจากมีข้อจำกัดหลายอย่างดังต่อไปนี้

ขนาดตัวอย่างที่ใช้สำหรับทำ linear regression มีเพียง 22 ราย จากตัวอย่างทั้งสิ้น 75 ราย และพบว่าสามารถทำนายระดับยาได้ถูกต้องเพียง 33.3% จึงไม่สามารถบอกได้ว่าสมการของ Sheiner มีความสามารถในการทำนายน้อย หรือเกิดจากขนาดตัวอย่างน้อย

การคำนวณระดับยาอาศัยตัวแปรที่สำคัญ 2 ตัวคือ ค่าคงที่การขับถ่ายยาดิจ็อกซินออกจากร่างกาย (digoxin clearance) และน้ำหนักตัวผู้ป่วย ซึ่งมีข้อจำกัด ได้แก่

1. ค่าคงที่การขับถ่ายยาดิจ็อกซินออกจากร่างกาย มีสูตรในการคำนวณ 2 แบบแยกตามโรคของผู้ป่วย คือ
  - 1.1 ผู้ป่วยที่มี CHF ร่วมด้วย
  - 1.2 ผู้ป่วยที่ไม่มี CHF ร่วมด้วย

การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ CHF ร่วมด้วยหรือไม่นั้น ใช้การวินิจฉัยครั้งแรกของแพทย์เป็นตัวกำหนดซึ่งค่า factor ที่ใช้ในการคำนวณจะต่างกัน และการวินิจฉัยครั้งสุดท้ายอาจไม่ตรงกับครั้งแรก ซึ่งอาจทำให้การคำนวณค่า digoxin clearance ผิดพลาดไปจากความเป็นจริงได้ การตัดสินใจเลือกสูตรในการคำนวณก็พิจารณาเพียงการมีและไม่มี CHF เท่านั้น สำหรับกรณีที่มี CHF ร่วมด้วย จะใช้สูตรเดียวกันไม่ว่าจะเป็น CHF class I, II, III หรือ IV (NYHA classification)

นอกจากนี้การคำนวณ digoxin clearance ยังต้องอาศัยค่า serum creatinine (Scr) ในการคำนวณ ค่า Scr ที่ใช้ก็มาจากการวัดครั้งแรกซึ่งยังไม่เข้าสู่สภาวะคงที่ จึงไม่ควรใช้ค่า Scr ที่วัดครั้งแรกนี้ในการคำนวณ แต่ควรใช้ค่าที่วัดหลังจากสภาวะไตคงที่แล้ว แต่ในทางปฏิบัติจำเป็นต้องใช้ Scr ที่วัดครั้งแรก เพราะต้องทำนายระดับยาในเลือดตั้งแต่แพทย์เริ่มสั่งใช้ยาดิจ็อกซิน และในบางครั้งถึงแม้ค่า Scr สูงก็ไม่ได้แสดงถึง

การทำงานของไตที่บกพร่อง แต่อาจเกิดจากสาเหตุอื่นเช่น drug interaction หรือการออกกำลังกายมาก ๆ

2. น้ำหนักตัวของผู้ป่วย บางรายไม่สามารถชั่งน้ำหนักได้ในขณะที่นอนในโรงพยาบาลจึงจำเป็นต้องใช้น้ำหนักที่บ้านที่กไว้ใน OPD card หรือจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ซึ่งอาจคลาดเคลื่อนไปจากความเป็นจริง จึงทำให้การคำนวณระดับยาจี้กซันในเลือดไม่แม่นยำเท่าที่ควร และในกรณีผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินจะต้องใช้ Lean Body Weight ในการคำนวณค่า  $Cl_{cr}$  ซึ่งต้องประเมินจากน้ำหนักและความสูง ค่าความสูงของผู้ป่วยได้มาจากข้อมูลในแฟ้มประวัติผู้ป่วย จากการสัมภาษณ์ หรือโดยการวัด แม้ความสูงในผู้ใหญ่ค่อนข้างคงที่ก็ตาม แต่การคำนวณหลายขั้นตอนก็มีโอกาสผิดพลาดได้สูง จึงอาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่มีผลต่อความแม่นยำของระดับยาจากการคำนวณ

ค่าคงที่ต่าง ๆ ที่ใช้ในการคำนวณ จำเป็นต้องใช้ค่าที่ได้จากการวัดครั้งแรกเพื่อกำหนดระดับยาเมื่อเข้าสู่ระดับสม่ำเสมอ และใช้เป็นข้อมูลสำหรับปรับเปลี่ยนขนาดยาให้เหมาะสมต่อไป แต่ในทางปฏิบัติจริง ๆ ควรทำการคำนวณระดับยาใหม่ทุกครั้งที่มีการเปลี่ยนแปลงค่าต่าง ๆ เช่น น้ำหนัก Scr หรือมีการหยุดยาหรือเพิ่มยาบางขนานที่มีปฏิกริยาต่อกัน เป็นต้น

นอกจากตัวแปรหลัก 2 ตัวข้างต้นแล้ว อีกปัจจัยหนึ่งที่ต้องคำนึงในการคำนวณระดับยาในเลือดคือ ปฏิกริยาระหว่างยาที่มีผลต่อ clearance และ volume of distribution ของยาจี้กซัน จากตารางที่ 3 พบว่ายาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่อย่างไรก็ตามในการคำนวณระดับยาจี้กซันในเลือด คู่ปฏิกริยาที่มีผลต่อการคำนวณระดับยา คือ การได้รับยาคีจี้กซันร่วมกับ verapamil และ amiodarone ซึ่งจะทำให้ clearance ของยาจี้กซันลดลงร้อยละ 30 และ 50 (อาภรณ์ ไชยาคำ, พ.ศ.2543) ในการคำนวณระดับยาในเลือด จึงต้องคูณค่า clearance ที่คำนวณได้ด้วย 0.7 และ 0.5 ตามลำดับ ซึ่งเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การคำนวณระดับยาในเลือดลดความแม่นยำลงไป ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา verapamil ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาเป็น 1 และ 3 รายตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ใช้ยา amiodarone มีเพียง 1 รายในกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนน้อยและได้นำค่าของ factor เหล่านี้มาคำนวณแล้ว แต่ก็ยังเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลกระทบต่อ

คำนวณระดับยาจ็อกซินในเลือด

คู่ปฏิกิริยาที่มีผลต่อ clearance และ volume of distribution ของยาจ็อกซิน เมื่อคำนวณระดับยาในเลือด จะพิจารณาเพียงการมีคู่ปฏิกิริยานั้น ๆ หรือไม่ โดยไม่ได้พิจารณาว่าใช้ยาด้วยกันเป็นระยะเวลาานพอที่จะมีผลต่อระดับยาจ็อกซินหรือยัง จึงอาจมีผลให้ระดับยาจากการคำนวณผิดพลาดได้

คู่ปฏิกิริยาระหว่างยาที่พบในการศึกษานี้ สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีผลต่อระดับยาจ็อกซินในเลือด ได้แก่คู่ปฏิกิริยาระหว่างยาจ็อกซินกับ erythromycin, PTU, verapamil, amiodarone เป็นต้น และกลุ่มที่มีผลต่อระดับอิเล็กโทรไลต์ ได้แก่คู่ปฏิกิริยาระหว่างยาจ็อกซินกับ furosemide, HCTZ สำหรับคู่ที่มีผลต่อระดับยาในเลือดได้มีการนำ factor มาคำนวณแล้ว จึงสามารถบอกได้ว่าเมื่อถึงระดับยาสม่ำเสมอ ระดับยาจะอยู่ในช่วงการรักษาหรือไม่ แต่สำหรับคู่ที่มีผลต่อระดับอิเล็กโทรไลต์ เป็นคู่ที่ต้องเฝ้าระวังการเกิดพิษอย่างใกล้ชิด เนื่องจากผู้ป่วยอาจเกิดพิษจากยาได้ ทั้งที่ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษา

นอกจากระดับยาจากการคำนวณแล้ว ความไม่แม่นยำอาจเกิดจากระดับยาจากการวัดได้ด้วย เช่น การกำหนดเวลาในการเจาะเลือด เนื่องจากกำหนดให้เจาะเลือดที่เวลา 3 เท่าของค่าครึ่งชีวิต และค่าครึ่งชีวิตของผู้ป่วยแต่ละรายก็ได้มาจากการคำนวณโดยอาศัยค่า digoxin clearance ที่ใช้สำหรับการคำนวณระดับยาในตอนต้น และ volume of distribution ซึ่งได้จากการคำนวณเช่นเดียวกัน จึงเกิดความผิดพลาดได้หลายขั้นตอน

การกำหนดให้เจาะวัดระดับยาที่เวลา 3 เท่าของค่าครึ่งชีวิต กำหนดจากค่าเฉลี่ยของประชากร คือ ประชากรส่วนใหญ่ระดับยาจะถึงระดับสม่ำเสมอที่ 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิต แต่ต้องไม่ต่ำกว่า 3 เท่าของค่าครึ่งชีวิต (Rowland and Tozer, 1980) การเจาะเลือดที่เวลาเพียง 3 เท่าของค่าครึ่งชีวิต ระดับยาที่ได้อาจไม่ใช่ระดับยาที่ระดับสม่ำเสมอสำหรับผู้ป่วยบางราย แต่ระดับยาจากการคำนวณ จะเป็นค่าเมื่อระดับยาสม่ำเสมอแล้วทุกราย เวลาในการเจาะเลือดจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ระดับยาจากการวัดและคำนวณไม่ตรงกัน

ผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง เมื่อคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย แล้วเราไม่สามารถให้ยาแก่ผู้ป่วยตรงตามจำนวนมิลลิกรัมที่คำนวณได้เพราะยาที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นยาเม็ดชนิดรับประทาน ในทางปฏิบัติจึงต้องแบ่งให้ในขนาด  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{2}$  และ 1 เม็ด และขั้นตอนการแบ่งเม็ดยาก็มีโอกาสเกิดความคลาดเคลื่อนได้

ยาเม็ดดิจ็อกซินมีค่าชีวสมมูล (bioavailability) แตกต่างกันตั้งแต่ 50%-85% ในการศึกษานี้ใช้ยาดิจ็อกซินขององค์การเภสัชกรรม ซึ่งมีค่าชีวสมมูล 65% จึงใช้ค่า 0.65 แทนค่าในสูตรเพื่อคำนวณระดับยาดิจ็อกซินในเลือดที่ระดับคงที่ แม้จะใช้ยาจากบริษัทเดียวกันตลอดการศึกษา แต่ค่าชีวสมมูลในแต่ละรุ่นการผลิตก็แตกต่างกันได้ จึงอาจมีผลต่อความแม่นยำในการคำนวณ และมีผลต่อระดับยาที่ได้จากการวัดด้วย

การศึกษานี้วัดระดับยาดิจ็อกซินในเลือดด้วยเครื่อง Discrete Clinical Analyser aca<sup>®</sup> IV, Du Pont, USA โดยอาศัยหลักการ fluorescence immunoassay ซึ่งมีข้อจำกัดคือสามารถวัดได้ถูกต้องในช่วง 0.2-4.0 mg/ml และการวัดก็ไม่เฉพาะเจาะจงสำหรับดิจ็อกซินเพียงอย่างเดียว แต่มีสารบางชนิดรบกวนผลการวิเคราะห์ได้ (ดังรายละเอียดในภาคผนวก ข.)

แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Williams และคณะ (1996) พบว่าการใช้สมการของ Sheiner ในการทำนายระดับยาดิจ็อกซินในเลือดจะได้ค่าต่ำกว่าความเป็นจริงในผู้ป่วยที่มี CHF ร่วมด้วย จากกราฟรูปที่ 3 เมื่อพิจารณาข้อมูลที่อยู่นอกขอบเขตเส้นแสดง 95% confidence interval จำนวน 12 ข้อมูลจะเห็นได้ว่ามีค่าที่คำนวณระดับยาได้ต่ำกว่าความเป็นจริงจำนวน 9 ราย และมีค่าที่ทำนายระดับยาได้สูงกว่าความเป็นจริงจำนวน 3 ราย นั่นคือระดับยาดิจ็อกซินที่คำนวณได้ไม่ถูกต้องส่วนใหญ่จะเป็นแบบที่คำนวณได้ต่ำกว่าความเป็นจริงเช่นเดียวกับการศึกษาของ Williams และคณะ แต่เมื่อพิจารณาข้อมูลที่ทำนายได้ต่ำกว่าความเป็นจริง 9 รายข้างต้น พบว่ามีทั้งผู้ที่มีและไม่มี CHF ร่วมด้วย (4 และ 5 ราย ตามลำดับ) พอๆกัน แสดงว่าสาเหตุของการทำนายระดับยาไม่ถูกต้องน่าจะมาจากสาเหตุอื่น ๆ ดังกล่าวข้างต้น

จากการศึกษาที่ผ่านมาความถี่ของการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินของผู้ป่วยในอยู่ระหว่าง 4-35% อัตรานี้จะสูงขึ้นในผู้สูงอายุ และพบอัตราการตายสูงถึง 41% (Nolan *et al.*, 1996) สำหรับในคนไทย การเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินก็ไม่แตกต่างจากชนชาติอื่น

จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่พักรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เมื่อ พ.ศ. 2541 และมีการตรวจวัดระดับยาจิต็อกซินในเลือดจำนวน 125 ราย ซึ่งผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาจิต็อกซินในขนาดเฉลี่ย 0.125-0.5 มก/วัน พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยาจิต็อกซินในระดับชี้แน่ (definite) 42 ราย (33.6%) เกิดอาการพิษในระดับน่าจะชี้ (probable) จำนวน 9 ราย (7.2%) และไม่พบอาการพิษจำนวน 74 ราย (59.2%) ระดับยาจิต็อกซินเฉลี่ยในเลือดในกลุ่มที่เกิดพิษและไม่เกิดพิษจากยา คือ 2.28 และ 1.05 ng/ml ตามลำดับ และระดับยาในเลือดที่ดีที่สุดสำหรับการวินิจฉัยการเกิดพิษจากยาจิต็อกซินคือ 2.0 ng/ml (สุทธิชัยและคณะ, 2002) สำหรับการศึกษาผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยาจิต็อกซินมี 5 ราย (11.1%) ในกลุ่มควบคุม แต่ไม่พบการเกิดพิษในกลุ่มทดลอง หรือคิดเป็น 6.67% ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา แต่ไม่ได้แบ่งระดับความน่าจะเป็นของการเกิดพิษจากยาจิต็อกซิน ซึ่งพบว่าอัตราการเกิดพิษต่ำกว่าการศึกษาของสุทธิชัยและคณะ แต่ก็สอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมา แต่อย่างไรก็ตามระดับยาจิต็อกซินในเลือดของผู้ที่เกิดพิษทั้ง 5 รายสูงกว่า 2.0 ng/ml และพบว่าระดับยาจิต็อกซินเฉลี่ยในเลือดกลุ่มที่เกิดพิษและไม่เกิดพิษจากยา คือ 2.53 และ 1.78 ng/ml ตามลำดับ

เมื่อศึกษารายละเอียดของผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยาจิต็อกซินทั้ง 5 รายในการศึกษานี้พบว่า เป็นเพศชาย 4 รายและเพศหญิง 1 ราย มีภาวะ CHF 4 ราย อายุเฉลี่ย 67.2 ปี (61-74 ปี) ซึ่งเป็นผู้สูงอายุทั้งหมด และทั้ง 5 รายมีค่า Scr สูงกว่าค่าปกติ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสริมอย่างอื่นอีกเช่น พบภาวะ hypokalemia 2 ราย, มีภาวะ hypoxia 3 ราย, รับประทาน furosemide ร่วมด้วย 3 ราย และระดับยาจากการคำนวณมากกว่า 2.0 ng/ml 3 ราย จากรายละเอียดของผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยาจิต็อกซินทั้ง 5 รายนี้จะเห็นได้ว่าลักษณะของผู้ป่วยที่ควรต้องเฝ้าระวังการเกิดพิษจากยาจิต็อกซินอย่างใกล้ชิด คือผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะ CHF ร่วมกับการทำงานของไตบกพร่อง คำนวณระดับยาจิต็อกซินในเลือดที่ระดับสม่ำเสมอได้มากกว่า 2.0 ng/ml และมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ อีก 3 อย่างขึ้นไป

ระหว่างที่ทำการศึกษาเภสัชกรจะทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาจิต็อกซินและตรวจวัดระดับยาไปพร้อม ๆ กัน เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม พบว่าระดับยาจิต็อกซินในเลือดเฉลี่ยจากการคำนวณ ในกลุ่มทดลองมีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ระดับยาเฉลี่ยจาก

การวัดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้เนื่องจากข้อจำกัดของจำนวนผู้ป่วยด้วย มีผู้ป่วยที่ได้วัดระดับยาในเลือดน้อยกว่ากลุ่มตัวอย่างจากการคำนวณมาก (มีการวัดระดับยาจี้กซอินในเลือดในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง 13 และ 9 ราย ตามลำดับ) ยาจี้กซอินเป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว ผู้ป่วยจึงถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลก่อนถึงกำหนดเจาะเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง ต้องเริ่มนับวันที่แพทย์เปลี่ยนขนาดยาตามข้อเสนอแนะของเภสัชกรเป็นวันแรกของการได้รับยาจี้กซอิน ซึ่งประมาณวันที่ 1-2 ของการตั้งใช้ยาจี้กซอินครั้งแรก ในกลุ่มทดลองจึงสามารถเจาะวัดระดับยาผู้ป่วยได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุม

เมื่อแบ่งค่าระดับยาจากการวัดเป็น 3 ช่วงคือ ระดับยาอยู่ในช่วงที่ถือว่าให้ผลในการรักษา ระดับยาที่ต่ำและสูงกว่าค่าที่ถือว่าให้ผลในการรักษา พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและทดลอง มีระดับยาในทั้ง 3 ช่วงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามจากข้อมูลจากตารางที่ 8 จะเห็นได้ว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มทดลองที่ระดับยาอยู่นอกช่วงการรักษาต่ำลง ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาเพิ่มขึ้น จึงทำให้ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยาจี้กซอินในกลุ่มทดลอง แต่เนื่องจากระดับยาจี้กซอินที่อ้างว่าให้ผลการรักษา (0.8-2.0 ng/ml) เป็นค่าที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาในชาวยุโรป ซึ่งอาจจะไม่จริงสำหรับคนไทย

การประเมินอาการพิษจากยาจี้กซอิน เลือกใช้ Naranjo's algorithm เนื่องจากประเมินได้ง่าย และค่อนข้างรวดเร็ว และเป็นเครื่องมือในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ ที่ใช้อยู่ในโรงพยาบาลที่ทำการศึกษา แต่วิธีนี้มีข้อด้อยคือ ไม่มีการถามช่วงเวลาที่เหมาะสมสำหรับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, 2543) ถามเพียงเกิดอาการไม่พึงประสงค์ก่อนหรือหลังจากได้รับยา และบางคำถามไม่สามารถหาคำตอบได้ในทางคลินิก จึงต้องตอบว่า “ไม่ทราบ” เช่นคำถามข้อ 6 เกี่ยวกับการได้รับยาหลอก ทำให้คะแนนในข้อนั้นเป็น “0” สำหรับบางคำถามจะไม่มีคะแนนจากการประเมิน เช่นข้อ 5 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบอาจเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่จากยาที่สงสัยหรือไม่ สำหรับคำตอบข้อนี้ถ้าเป็นผู้สูงอายุส่วนใหญ่จะตอบว่า “ใช่” เนื่องจากอาการพิษจากยาจี้กซอิน เช่น อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ฯลฯ เป็นอาการที่พบบ่อยในผู้สูงอายุทั่ว ๆ ไป ในการศึกษานี้พบว่ามีตัวอย่างที่

อายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 48 ราย แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 30 ราย และกลุ่มทดลอง 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7% และ 60.0% ของประชากรในแต่ละกลุ่ม จึงทำให้ผลการประเมินอาการพิษจากยาดีจ็อกซินส่วนใหญ่อยู่ในระดับความน่าจะเป็น “อาจจะใช่ (possible)” และไม่พบผู้ป่วยรายใดมีระดับความน่าจะเป็นของอาการพิษในระดับ “ใช่ แน่ (certain)”

การศึกษาของ Naranjo และคณะ, 1981 ได้ทำการประเมินความน่าจะเป็นของอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยใช้ algorithm ของตนเอง โดยใช้แพทย์ 2 คน และเภสัชกร 4 คน ทำการประเมินอาการอันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย 63 รายอย่างอิสระโดยการสุ่ม พบว่าความเห็นในการประเมินตรงกันระหว่างแพทย์และเภสัชกรเป็น 38-63% ระหว่างผู้ประเมินแต่ละคนเป็น 83-92% และภายในผู้ประเมินคนเดียวกันโดยการซ้ำพบการประเมินตรงกัน 80-97% และพบว่าวิธีการประเมินนี้มีความไวมากพอในการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

จากการศึกษาของ Reid และ คณะ, 1990 พบว่าผู้ป่วยที่มีการตรวจติดตามระดับยาในเลือดจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีการติดตาม และพบว่าการทำเช่นนี้จะมีประโยชน์สูงสุดสำหรับผู้ที่ใช้ยาดีจ็อกซินและทีโอฟิลลีน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้