

การพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญในการให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟาริน ในผู้ป่วยสำหรับเภสัชกร: การศึกษานำร่องโดยใช้โปรแกรมภาษา CLIPS

ลาวัลย์ ศรีธธาพุท^{1*}

Received: 30 June 2014

Accepted: 10 March 2015

บทคัดย่อ

บทนำ: วาร์ฟารินเป็นยาต้นแบบของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานในกลุ่มคูมารินที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย แต่ปัญหาคือยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีช่วงห่างของขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาและขนาดยาที่ทำให้เกิดพิษแคบ และเป็นยาที่มีความเสี่ยงสามารถทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้จนถึงขั้นเสียชีวิต การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษานำร่องถึงการประยุกต์โปรแกรมภาษา CLIPS ในการพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญต้นแบบสำหรับเภสัชกรนำไปใช้ประกอบการตัดสินใจในการให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟารินในผู้ป่วยเริ่มยาวาร์ฟาริน และการให้คำแนะนำแนวทางปฏิบัติกรณีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมาย การรักษาในการจัดการผู้ป่วยเดิมที่ใชยาวาร์ฟารินอยู่แล้ว **วิธีดำเนินการวิจัย:** โดยเริ่มจากการกำหนดความรู้ด้วยการนำข้อมูลและความรู้ที่รวบรวมได้จากเอกสารหลักฐานทางวิชาการ คู่มือปฏิบัติ และการสัมภาษณ์เภสัชกรผู้เชี่ยวชาญ มาทำการจัดเรียบเรียงและแทนความรู้ให้อยู่ในรูปแบบของภาษา CLIPS **ผลการวิจัย:** ผลการทดสอบระบบผู้เชี่ยวชาญต้นแบบโดยใช้การจำลองกรณีผู้ป่วย 18 รายที่ผ่านการตรวจสอบความเที่ยงตรงโดยการวัดความสอดคล้องของคำตอบแล้วจากเภสัชกรผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่าน พบว่า ระบบสามารถให้คำแนะนำที่ถูกต้องทั้งหมดร้อยละ 100 เมื่อเทียบกับคำตอบของผู้เชี่ยวชาญ นอกจากนี้เภสัชกรวิชาชีพจำนวน 5 ท่านที่ประเมินด้านการใช้งานระบบมีความพอใจในการใช้งานระบบอยู่ในระดับดีถึงดีมาก และมีความพึงพอใจโดยรวมต่อการใช้งานระบบอยู่ในเกณฑ์ดี **สรุปผลการวิจัย:** กลไกการอนุมานของระบบที่พัฒนาขึ้นมีความถูกต้องและผู้ใช้มีความพึงพอใจโดยรวมอยู่ในเกณฑ์ดีต่อการใช้งานระบบ อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้เป็นเพียงการศึกษานำร่อง ดังนั้นระบบที่พัฒนาควรได้รับการปรับปรุงให้มีความสมบูรณ์มากขึ้น และควรนำไปทดสอบเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ใช้จำนวนมากขึ้นเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่น่าเชื่อถือต่อไป

คำสำคัญ: ระบบผู้เชี่ยวชาญ วาร์ฟาริน ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เภสัชกรรม คลิปส์

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2558; 11(2): 85-98

¹ Ph.D. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาสารสนเทศศาสตร์ทางสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จังหวัดนครปฐม 73000

* **ติดต่อผู้พิมพ์:** ลาวัลย์ ศรีธธาพุท ภาควิชาสารสนเทศศาสตร์ทางสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จังหวัดนครปฐม 73000 โทรศัพท์ 034-253910 โทรสาร 034-255800 อีเมล: s.lawan@yahoo.co.th

Development of an Expert System for Recommendation on Warfarin Dosing Adjustment Guideline in Patient for Pharmacist: A Pilot Study Using CLIPS Language

Lawan Srattaphut^{1*}

Abstract

Introduction: Warfarin is widely used as an oral anticoagulant in coumarin group. However, the narrow of therapeutic index and high risk of bleeding effect are some reasons for increased interest in warfarin dosing management. The aim of this research is to study an application of CLIPS language in development a prototype expert system for pharmacist used to make the decision in recommendation on warfarin dosing adjustment guideline in patients beginning warfarin therapy and patients with INRs above the therapeutic range. **Methods:** The required knowledge has been acquired through reviewing the literature in the related fields and guideline as well as interviewing an expertise pharmacist. Then, the acquired knowledge has been converted into the CLIPS syntax. **Results:** The evaluation of the expert system has been carried out by using 18 simulated test cases which have been validated by two expertise pharmacists and then comparing the results obtained from the system with those obtained from the experts. The result of the evaluation has been shown all case (100%) correctly. Furthermore, positive feedback has been given from the five pharmacists. **Conclusion:** The inference engine of the developed system is accurate and the overall satisfactions have been good. However, this research is a pilot study. Therefore, the proposed system should be improved to be more complete and should be tested in a wider group of user to ensure a reliable conclusion anyway.

Keywords: Expert systems, Warfarin, Anticoagulant, Pharmacy, CLIPS

IJPS 2015; 11(2): 85-98

1 Ph.D., Asst. Prof., Health-Related Informatics Department, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom Province 73000

* **Corresponding author:** Lawan Srattaphut, Health-Related Informatics Department, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom Province 73000 Tel. 034-253910 Fax. 034-255800 E-mail: s.lawan@yahoo.co.th

บทนำ

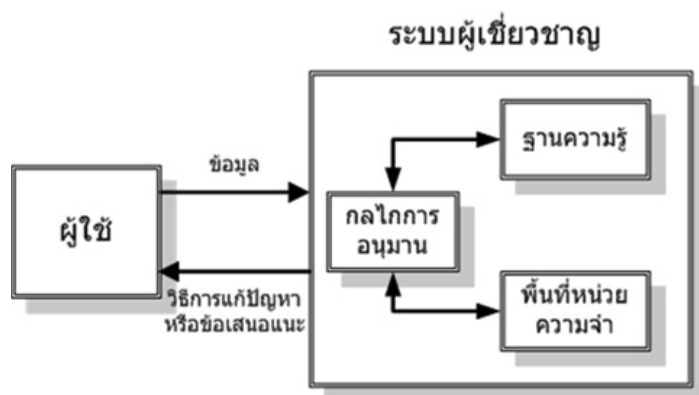
ยารวาร์ฟาริน (Warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่มคูมาริน (Coumarin) (Hirsh et al., 2003) ในประเทศไทยนิยมใช้ยารวาร์ฟารินชนิดรับประทานกันอย่างแพร่หลายเพื่อป้องกันและรักษาความผิดปกติของลิ่มเลือดอุดตัน และช่วยในการลดความเสี่ยงของการอุดตันของเส้นเลือดหลังจากกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Armstrong et al., 2011) แต่เนื่องจากยารวาร์ฟารินเป็นยาที่มีช่วงห่างของขนาดยาที่ให้ได้ผลในการรักษาและขนาดยาที่ทำให้เกิดพิษแคบ และมีปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยามากมาย อีกทั้งยังจัดเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงเนื่องจากสามารถทำให้เกิดภาวะการเกิดเลือดออกเป็นอันตรายจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ปัจจุบันโรงพยาบาลจึงให้มีการจัดตั้งคลินิก ยารวาร์ฟาริน ภายใต้ความรับผิดชอบของเภสัชกร โดยความร่วมมือของทีมแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์สาขาวิชาชีพอื่นในการดูแลผู้ป่วย มีรายงานการวิจัยที่บ่งบอกว่าเภสัชกรมีบทบาทอย่างมีนัยสำคัญต่อระบบการบริหารผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน (Boddy, 2001; Jackevicius, 2002; Kanokhong et al., 2009) โดยเภสัชกรจะสามารถให้คำแนะนำในเรื่องการใช้ยาและการปรับขนาดยารวาร์ฟารินแก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ หรือให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินเพื่อให้ผู้ป่วยปฏิบัติตามถูกต้อง แต่ปัญหาคือเภสัชกรที่มีประสบการณ์หรือเชี่ยวชาญเฉพาะด้านเกี่ยวกับการใช้ยารวาร์ฟารินมีจำนวนน้อยไม่เพียงพอกับความต้องการเมื่อเทียบกับจำนวนโรงพยาบาลที่ต้องการให้บริการคลินิกยารวาร์ฟารินที่มีจำนวนมาก ผู้วิจัยเล็งเห็นความสำคัญดังกล่าว การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญต้นแบบสำหรับเภสัชกรนำไปใช้ประกอบการตัดสินใจในการให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยเริ่มยารวาร์ฟาริน และการให้คำแนะนำแนวทางปฏิบัติกรณีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษาในการจัดการผู้ป่วยเดิมที่ใช้

ยารวาร์ฟารินอยู่แล้ว นอกจากนี้ยังมีวัตถุประสงค์ต้องการศึกษานำร่องถึงการประยุกต์โปรแกรมภาษา CLIPS ในการพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วย เพื่อให้ทราบถึงวิธีการนำภาษามาพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญและสามารถใช้เป็นแนวทางในอนาคตสำหรับพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญของปัญหาอื่นในงานเภสัชกรรม

จากการศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องพบว่าในการแก้ปัญหาทางการแพทย์ที่ต้องใช้ความรู้เฉพาะเจาะจงในเรื่องใดเรื่องหนึ่งลักษณะนี้นั้นนิยมใช้ศาสตร์ทางปัญญาประดิษฐ์ (Artificial intelligence) ที่เรียกว่าระบบผู้เชี่ยวชาญ (Expert system) มาประยุกต์ใช้ในการแก้ปัญหา (Grabowski et al., 2003; Karagiannis et al., 2006; Samy et al., 2008, Ramadan and Al-Saleh, 2013, Bahrami et al., 2014) โดยระบบผู้เชี่ยวชาญเป็นการประยุกต์คอมพิวเตอร์ให้สามารถแก้ปัญหาที่ซับซ้อนได้ประเด็นเดียวกับมนุษย์ที่เป็นผู้เชี่ยวชาญ ระบบผู้เชี่ยวชาญมีวิวัฒนาการเริ่มต้นพัฒนาโดยกลุ่มนักวิจัยที่มหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้พัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญที่เรียกว่า DENDRAL ขึ้นในปี ค.ศ. 1969 เพื่อช่วยนักเคมีในการวิเคราะห์โครงสร้างของสารประกอบทางเคมี (Joseph and Riley, 2005) โดยทั่วไปโครงสร้างพื้นฐานของระบบผู้เชี่ยวชาญจะประกอบด้วย 3 ส่วน (Durkin, 1990) คือ ฐานความรู้ (Knowledge base) พื้นที่หน่วยความจำ (Working memory) และกลไกการอนุมาน (Inference Engine) (รูปที่ 1) ซึ่งแต่ละส่วนจะทำงานสัมพันธ์กันโดย เมื่อผู้ใช้ป้อนข้อมูลแก่ระบบ ระบบจะนำข้อมูลที่จำเป็นไปเก็บไว้ในพื้นที่หน่วยความจำและทำการค้นหาคำตอบจากการจับคู่ข้อมูลนี้กับกฎที่อยู่ในฐานความรู้โดยใช้กลไกการอนุมาน แล้วส่งคำตอบกลับมายังผู้ใช้โดยอาจเป็นคำอธิบาย วิธีการแก้ปัญหา เหตุผล หรือข้อเสนอแนะที่มีประสิทธิภาพ ในงานวิจัยนี้เลือกใช้เบสิคระบบผู้เชี่ยวชาญ CLIPS (C Language Integrated

Production System) ซึ่งพัฒนามาจากภาษา C และถูกสร้างขึ้นในปี ค.ศ.1985 โดยองค์การ NASA (Giarratano, 2010) มาทำหน้าที่สร้างกฎและกลไกการอนุมาน เนื่องจากสามารถนำมาใช้ได้ฟรีไม่เสียค่าลิขสิทธิ์ และยังพบว่ามีงานวิจัยที่ใช้เปลี่ยนระบบผู้เชี่ยวชาญ CLIPS เป็นเครื่องมือในการสร้างกฎและกลไกการอนุมานในการพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์ได้แก่ ระบบผู้เชี่ยวชาญวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อมแบบพองโต (Bahrami et al., 2014) ระบบผู้เชี่ยวชาญสำหรับป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยา (Ramadan and Al-Saleh, 2013) ระบบผู้เชี่ยวชาญในการวินิจฉัยโรคตา (Samy et al., 2008)

ระบบผู้เชี่ยวชาญในการเลือกวิธีทดสอบผิวหนังสำหรับโรคภูมิแพ้ (Karagiannis et al., 2006) การพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญสำหรับให้คำแนะนำเพื่อสนับสนุนการตัดสินใจในการรักษาอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจแบบเฉียบพลัน (Grabowski et al., 2003) เป็นต้น ส่วนในประเทศไทยมีการพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญการตั้งตำรับยาเม็ดชื้อสามัญ (Chalortham, 2009) โดยใช้ JESS (JAVA Expert System Shell) เป็นเครื่องมือในการสร้างกฎและกลไกการอนุมาน ซึ่ง JESS ก็คือ CLIPS ในสภาพแวดล้อมของ JAVA นั้นเอง



รูปที่ 1 โครงสร้างพื้นฐานของระบบผู้เชี่ยวชาญ

วิธีดำเนินการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้

เครื่องมือที่ใช้ในการพัฒนาระบบในงานวิจัยนี้ใช้ โปรแกรมภาษา CLIPS โดยเลือกใช้ CLIPSDOS ในการพัฒนาส่วนติดต่อระหว่างผู้ใช้งานกับเปลี่ยนระบบผู้เชี่ยวชาญ CLIPS เนื่องจากสามารถประยุกต์ใช้ภาษาไทยได้อย่างสมบูรณ์มากกว่า CLIPSWIN และพัฒนาด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์โน้ตบุ๊ครุ่น Intel core i3 2.1 GHz RAM 2 GB ที่มีฮาร์ดดิสก์ความจุ 350 กิกะไบต์

ขั้นตอนการพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญ

ขั้นตอนของการพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญ

ต้นแบบสำหรับให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟาริน จะเริ่มต้นจากการกำหนดองค์ความรู้โดยการนำข้อมูลและความรู้ที่รวบรวมได้จากเอกสารหลักฐานทางวิชาการ (Ansell et al, 2008) คู่มือปฏิบัติของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยได้แก่ “แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน” (The Heart Association of Thailand, 2010) ที่ได้รับการยอมรับ และการ

สัมภาษณ์แบบเชิงลึกโดยใช้คำถามแบบไม่มีโครงสร้างที่มีจุดความสนใจเฉพาะเรื่อง สัมภาษณ์เภสัชกรผู้เชี่ยวชาญที่มีความรู้และประสบการณ์การทำงานเกี่ยวกับยา วาร์ฟารินไม่ต่ำกว่า 3 ปี จำนวน 1 ท่าน มาทำการจัดเตรียมเรียงความรู้ใหม่ แล้วแปลงความรู้ให้อยู่ในรูปแบบฐานกฎ ในรูปของ IF... THEN... โดยส่วนของ IF ใช้ระบุเงื่อนไขและส่วนของ THEN ใช้ระบุการกระทำเมื่อเป็นไปตามเงื่อนไข ซึ่งการแทนความรู้ในรูปแบบนี้ช่วยให้ความรู้เกี่ยวกับปัญหาที่ศึกษานั้น อยู่ในรูปแบบมาตรฐานเดียวกัน และสามารถเพิ่มเติมและปรับปรุงความรู้ภายหลังได้ง่าย ดังตัวอย่างต่อไปนี้

RULE 1

IF “ต้องการคำแนะนำการจัดการผู้ป่วยใหม่ เริ่มต้นใช้ยารักษาวัณโรค”

AND “ผู้ป่วยไม่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออก”

THEN “ให้เริ่มต้นที่ขนาดยารักษาวัณโรค 5-10 มก. เป็นเวลา 2 วัน แล้วตามด้วยขนาดยาที่ขึ้นอยู่กับค่า INR”

RULE 2

IF “ต้องการคำแนะนำการจัดการผู้ป่วยใหม่ เริ่มต้นใช้ยารักษาวัณโรค”

AND “ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออก”

THEN “ให้เริ่มต้นที่ขนาดยารักษาวัณโรคน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มก. เป็นเวลา 2 วัน แล้วตามด้วยขนาดยาที่ขึ้นอยู่กับค่า INR”

หลังจากนั้นนำกฎในรูปแบบของ IF...THEN... นี้ไปจัดทำระบบผู้เชี่ยวชาญด้วยภาษา CLIPS ที่เครื่องรู้จัก โดยเขียนภาษาให้อยู่ในรูปเซตของกฎต่างๆ ด้วยคำสั่ง defrule ดังตัวอย่าง

```
(defrule rule1
```

```
(answer (ident choice) (text 1) )
```

```
(answer (ident sensitive) (text no))
```

```
=> (assert (recommend dose between 5 and 10 mg))
```

```
(printout t crlf)
```

```
(printout t “คำแนะนำ: (คุณภาพของหลักฐานระดับ 1B)” crlf)
```

```
(printout t “ให้เริ่มต้นที่ขนาดยารักษาวัณโรค 5-10 มก. เป็นเวลา 2 วัน” crlf)
```

```
(printout t “แล้วตามด้วยขนาดยาที่ขึ้นอยู่กับค่า INR” crlf))
```

```
(defrule rule2
```

```
(answer (ident choice) (text 1))
```

```
(answer (ident sensitive) (text yes))
```

```
=> (assert (recommend dose less or equal 5 mg))
```

```
(printout t crlf)
```

```
(printout t “คำแนะนำ: (คุณภาพของหลักฐานระดับ 1C)” crlf)
```

```
(printout t “ให้เริ่มต้นที่ขนาดยารักษาวัณโรคน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มก.” crlf)
```

```
(printout t “เป็นเวลา 2 วัน แล้วตามด้วยขนาดยาที่ขึ้นอยู่กับค่า INR “ crlf))
```

ระบบและกลไกอนุมานโดยใช้เปลือกกระบวนผู้เชี่ยวชาญ CLIPS จะเริ่มทำงานจากการรวบรวมข้อมูลจากผู้ใช้ โดยระบบจะป้อนคำถามถามผู้ใช้เพื่อให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย และเนื่องจากกระบวนผู้เชี่ยวชาญที่พัฒนาขึ้นนี้มีเป้าหมายต้องการตรวจสอบว่าสามารถให้คำแนะนำหรือข้อสรุปอะไรออกมาได้บ้างจากข้อเท็จจริงที่มีอยู่ จึงใช้วิธีหาเหตุผลแบบไปข้างหน้า (Forward chaining) ซึ่งลำดับคำถามที่ถามผู้ใช้ขึ้นอยู่กับสถานะของข้อเท็จจริงในหน่วยความจำขณะนั้น และจะมีการป้อนคำถามผู้ใช้ในกรณีที่ถูกถามนั้นใช้เพื่อหาข้อมูลเพิ่มเติม ส่วนวิธีการค้นหาคำตอบจะใช้วิธีค้นหากฎแบบลงทางลึกก่อน (Depth strategy) โดยไม่สนใจทางเลือกอื่นจนกระทั่งพบทางตันหรือไม่พบคำตอบ จึงจะมีการย้อนกลับไปสู่กฎก่อน

หน้านั้น และหาเส้นทางใหม่ต่อไป จนกว่าจะพบคำตอบ กล่าวคือถ้าคำตอบหรือข้อเท็จจริงที่ป้อนให้ระบบจับคู่ได้กับส่วนที่เป็นเงื่อนไขของกฎ กฎนั้นจะถูกกระตุ้น แล้วส่วนการกระทำของกฎ จะถูกป้อนเข้าไปในส่วน Agenda ซึ่งเป็นส่วนสำหรับเก็บรายการจัดลำดับความสำคัญที่สร้างขึ้นโดยกลไกการอนุมานกรณีที่สามารถใช้ได้หลายกฎ CLIPS จะใช้วิธีการเลือกปฏิบัติแบบ Last in first out (LIFO) คือการกระทำใดที่ถูกป้อนเข้าไปทีหลังจะถูกนำมาปฏิบัติก่อน นอกเสียจากกฎนั้นจะมีการกำหนดค่าความสำคัญไว้ กฎจึงจะถูกนำไปปฏิบัติตามค่าของความสำคัญจากมากไปน้อย

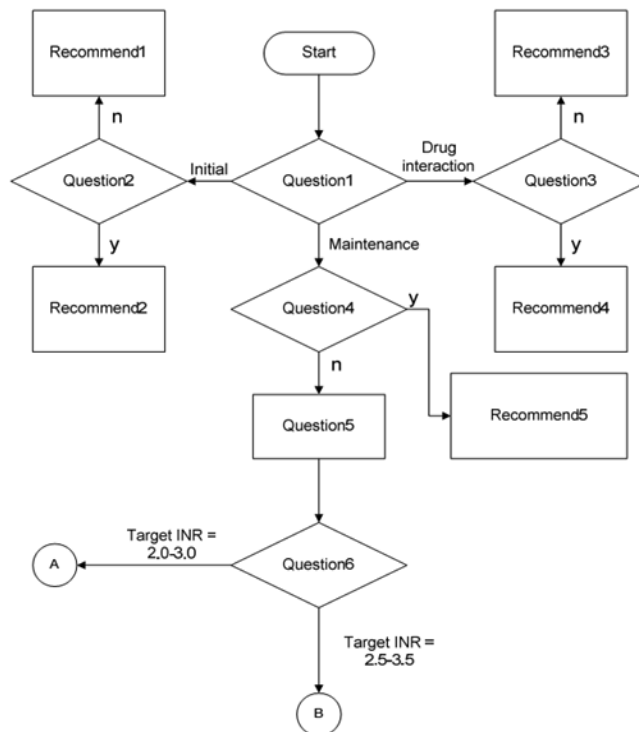
ขั้นตอนการประเมินระบบผู้เชี่ยวชาญ

การประเมินระบบผู้เชี่ยวชาญในการให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยาตัวฟารินในผู้ป่วยสำหรับเภสัชกรที่พัฒนาขึ้น แบ่งออกเป็น 2 ด้านได้แก่

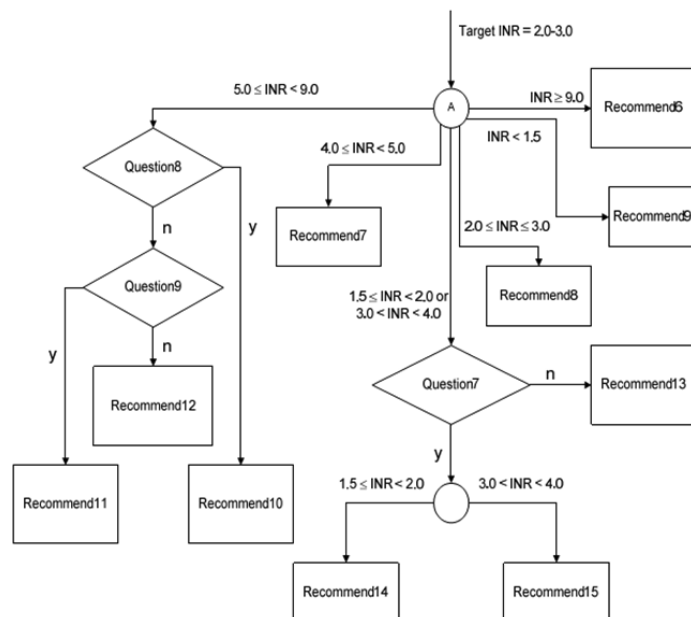
- 1) ด้านความถูกต้องของกลไกการอนุมานของระบบ โดยผู้วิจัยสร้างแบบทดสอบจากการจำลองกรณีผู้ป่วย 20 ราย โดยการสุ่มเลือกจากสถานการณ์ที่เป็นไปได้ตามผังงานของปัญหาของการปรับขนาดยาตัวฟาริน (รูปที่ 2-4) แล้วตรวจสอบความเที่ยงตรงของเครื่องมือทดสอบ โดยให้เภสัชกรผู้เชี่ยวชาญที่มีความรู้และประสบการณ์การทำงานเกี่ยวกับยาตัวฟารินไม่ต่ำกว่า 3 ปี จำนวน 2 ท่าน ทำการประเมินกรณีผู้ป่วยทั้ง 20 ราย แล้ววัดความสอดคล้องของคำตอบโดย

- ถ้าผู้เชี่ยวชาญทั้งสองท่านให้คำตอบสอดคล้องกัน ให้ข้อนั้น 1 คะแนน
- ถ้าผู้เชี่ยวชาญทั้งสองท่านให้คำตอบไม่สอดคล้องกัน ให้ข้อนั้น -1 คะแนน
- ถ้าผู้เชี่ยวชาญทั้งสองท่านให้คำตอบไม่แน่ใจ ให้ข้อนั้น 0 คะแนน

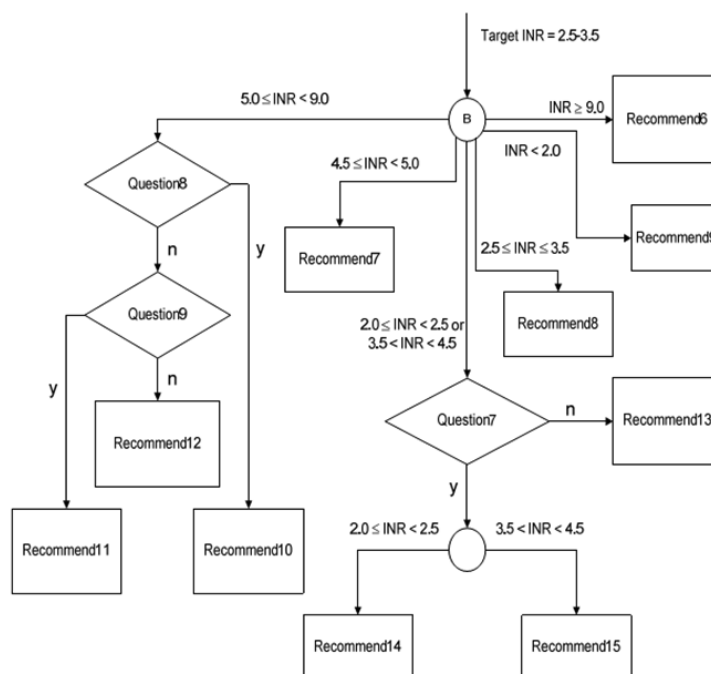
เสร็จแล้วนำผลคะแนนที่ได้ไปพิจารณาคัดเลือกกรณีผู้ป่วยเฉพาะที่มีคะแนนเป็น 1 ซึ่งหมายความว่าคำถามกรณีนั้นมีความเที่ยงตรงสอดคล้องกันระหว่างผู้เชี่ยวชาญทั้งสองท่าน เหมาะที่จะนำไปใช้ประเมินระบบ จากนั้นนำกรณีผู้ป่วยที่คัดเลือกแล้วที่เหลือไปประเมินระบบแล้วเปรียบเทียบคำตอบของผู้เชี่ยวชาญกับคำตอบที่ได้จากการใช้ระบบที่พัฒนาขึ้น และคำนวณเป็นร้อยละของความถูกต้อง และ 2) ด้านการใช้งานระบบ โดยให้เภสัชกรวิชาชีพจำนวน 5 คน ทดลองใช้งานระบบแล้วตอบแบบประเมินแบบ Rating Scale วัดระดับความคิดเห็น 5 ระดับคือ 5 (มากที่สุด) 4 (มาก) 3 (ปานกลาง) 2 (น้อย) และ 1 (น้อยที่สุด) แล้วนำแบบประเมินนี้มาทำการวิเคราะห์ผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยกำหนดให้ความหมายของค่าเฉลี่ยของระดับความคิดเห็นช่วงคะแนน คือ 4.50-5.00 (ดีมาก) 3.50-4.49 (ดี) 2.50-3.49 (ปานกลาง) 1.50-2.49 (น้อย) และ 1.00-1.49 (น้อยที่สุด)



รูปที่ 2 แสดงผังงานของปัญหาของการปรับขนาดยาตัวแปรฟาริน



รูปที่ 3 แสดงผังงานของปัญหาของการปรับขนาดยาตัวแปรฟารินในกรณีกำหนดค่า INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 2.0-3.0



รูปที่ 4 แสดงผังงานของปัญหาของการปรับขนาดยา วาร์ฟารินในกรณีกำหนดค่า INR เป้าหมายอยู่ในช่วง 2.5-3.5

ผลการวิจัย

ผลการศึกษาความรู้และลักษณะปัญหาของแนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟารินที่ได้จากเอกสารหลักฐานทางวิชาการ คู่มือปฏิบัติที่เป็นที่ยอมรับ ร่วมกับการสัมภาษณ์ผู้เชี่ยวชาญ พบว่า การที่จะให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละรายได้นั้นมีลักษณะเป็นการตั้งคำถามให้ตอบหรือตัดสินใจเป็นลำดับเพื่อลดกลุ่มของคำตอบที่เป็นไปได้จนเหลือเพียงคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว ดังนั้นสามารถเขียนความรู้นี้เป็นผังงานของโครงสร้างต้นไม้การตัดสินใจ (Decision tree) ได้ รายละเอียดแสดงในรูปที่ 2 - 4) และกำหนดความหมายของสัญลักษณ์ของคำถาม (Question) ที่ใช้ในผังงาน รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1 และความหมายของสัญลักษณ์ของคำแนะนำ (Recommend) ที่ใช้ในผังงาน รายละเอียดแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งได้แบ่งลักษณะ

ของปัญหาที่ต้องการคำแนะนำออกเป็น 3 กลุ่มหลักๆ คือ กลุ่มที่ 1 ได้แก่ การจัดการผู้ป่วยใหม่เริ่มต้นใช้ยา วาร์ฟาริน กลุ่มที่ 2 ได้แก่ การจัดการผู้ป่วยเดิมที่ใช้ยา วาร์ฟารินอยู่แล้ว และกลุ่มที่ 3 ได้แก่ การตรวจสอบปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา รายละเอียดแสดงในรูปที่ 2 จากนั้นเมื่อผู้ใช้ระบบตัดสินใจเลือกกลุ่มใดจึงเข้าสู่ระบบถามตอบในกลุ่มนั้นจนกว่าจะได้ข้อสรุปหรือคำแนะนำออกมา รายละเอียดแสดงในรูปที่ 3 - 4 และจากรูปของโครงสร้างต้นไม้ เมื่อนำไปเรียบเรียงถอดความรู้เป็นกฎตามแนวทางในการแก้ปัญหาเพื่อการอนุมานด้วยระบบเปลือกผู้เชี่ยวชาญภาษา CLIPS จะได้ระบบผู้เชี่ยวชาญต้นแบบในการให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟาริน ซึ่งมีภาพหน้าจอเมนูการทำงานของระบบผู้เชี่ยวชาญและการโต้ตอบกับผู้ใช้ดังรูป รายละเอียดแสดงในรูปที่ 5

ตารางที่ 1 แสดงความหมายของคำถามของปัญหาของการปรับขนาดยา warfarin

ชื่อคำถาม	คำถาม
Question1	ปัญหาที่ต้องการคำแนะนำได้แก่ข้อใด 1. การจัดการผู้ป่วยใหม่เริ่มต้นใช้ยา warfarin 2. การจัดการผู้ป่วยเดิมที่ใช้ยา warfarin อยู่แล้ว 3. การตรวจสอบปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา
Question2	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออก เช่น มีอายุมากกว่า 60 ปี หรือเป็น CHF หรือเป็นโรคตับ หรือโรค hyperthyroidism หรือได้รับยาที่เสริมฤทธิ์ warfarin หรือเพิ่งได้รับการผ่าตัดใหญ่ ใช่หรือไม่
Question3	ชื่อยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกันที่ต้องการตรวจสอบ คือยาอะไร
Question4	ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกรุนแรง ใช่หรือไม่
Question5	ระดับ INR ในเลือดของผู้ป่วยวันนี้มีค่าเท่าไร
Question6	ระดับ INR เป้าหมายที่ต้องการมีค่าเท่าไร
Question7	ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเลือดออกสูงและมีสาเหตุที่ชัดเจน ใช่หรือไม่
Question8	ผู้ป่วยมีความรุนแรงตัวที่ต้องการแก้ไขค่า INR เช่น ต้องได้รับการผ่าตัด ใช่หรือไม่
Question9	ผู้ป่วยมีปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เสียต่อภาวะเลือดออกง่าย ใช่หรือไม่

ตารางที่ 2 แสดงความหมายของคำแนะนำในการแก้ปัญหาของการปรับขนาดยา warfarin

ชื่อคำแนะนำ	คำแนะนำ
Recommend 1	ให้เริ่มต้นที่ขนาดยา warfarin 5-10 มก. เป็นเวลา 2 วัน แล้ววัดค่า INR ในวันที่ 3 จึงจะพิจารณาปรับขนาดยาที่ขึ้นอยู่กับค่า INR
Recommend 2	ให้เริ่มต้นที่ขนาดยา warfarin ≤ 5 มก. เป็นเวลา 2 วัน แล้วตามด้วยขนาดยาที่ขึ้นอยู่กับค่า INR
Recommend 3	มียาพร้อมที่ทำให้ฤทธิ์ warfarin เพิ่มขึ้น ควรติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดเพื่อดูแนวโน้ม
Recommend 4	มียาพร้อมที่ทำให้ฤทธิ์ warfarin ลดลง ควรติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดเพื่อดูแนวโน้ม
Recommend 5	หยุดรับประทานยา warfarin และให้ vitamin K 10 มก. ทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ และให้ fresh frozen plasma (FFP) หรือ prothrombin complex concentrate (PCC) หรือ recombinant factor VIIa (rFVIIa) ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงและความรุนแรงตัวของสถานการณ์ อาจพิจารณาให้ vitamin K เข้าได้ทุก 12 ชั่วโมง หากค่า INR ยังสูงอยู่
Recommend 6	หยุดรับประทานยา warfarin และให้ vitamin K 2.5-5 มก. ชนิดรับประทาน โดยคาดว่าจะกลับมาอยู่ในช่วงรักษาใน 24-48 ชั่วโมง และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด หากค่า INR ยังสูงอยู่ อาจให้ vitamin K 1-2 มก. ชนิดรับประทานอีกครั้ง จนกระทั่งค่า INR เข้าสู่ช่วงการรักษา และเริ่มใหม่ที่ขนาดต่ำลง (ลดลง ประมาณ 20% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม)

ตารางที่ 2 แสดงความหมายของคำแนะนำในการแก้ปัญหาของการปรับขนาดยาตัวฟาริน (ต่อ)

ชื่อคำแนะนำ	คำแนะนำ
Recommend7	หยุดรับประทานตัวฟาริน 1 วัน และติดตามค่า INR จนเข้าสู่ช่วงการรักษา และเริ่มใหม่ที่ขนาดต่ำลง (ลดลง 10% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม)
Recommend8	ให้ขนาดตัวฟาริน เท่าเดิม ไม่ต้องปรับขนาดยา
Recommend9	ให้ปรับเพิ่มขนาดตัวฟาริน ขึ้น 10-20% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม
Recommend10	หยุดรับประทานตัวฟาริน และให้ vitamin K ≤ 5 มก. (2.5-5 มก.) ชนิดรับประทาน เพื่อหวังให้ INR กลับมาในช่วงรักษาใน 24 ชั่วโมง และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด หากค่า INR ยังสูงอยู่ อาจให้ vitamin K 1-2 มก. ชนิดรับประทานอีกครั้ง
Recommend11	หยุดรับประทานตัวฟาริน 1 วัน และให้ vitamin K 1-2.5 มก. ชนิดรับประทาน และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดจนเข้าสู่ช่วงรักษา และเริ่มใหม่ที่ขนาดต่ำลง (ลดลงประมาณ 20% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม)
Recommend12	หยุดรับประทานตัวฟาริน 1-2 วัน และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดจนเข้าสู่ช่วงรักษา และเริ่มใหม่ที่ขนาดต่ำลง (ลดลงประมาณ 20% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม)
Recommend13	ยังไม่ต้องปรับขนาดยา แต่ใช้วิธีติดตามค่า INR บ่อย ๆ เพื่อดูแนวโน้มว่าจะกลับเข้าสู่ระดับช่วงการรักษาหรือไม่
Recommend14	ให้ปรับเพิ่มขนาดตัวฟาริน ขึ้น 5-10% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม หรืออาจไม่ปรับขนาดยา แต่ใช้วิธีติดตามค่า INR บ่อยขึ้นเพื่อดูแนวโน้ม
Recommend15	ให้ปรับลดขนาดตัวฟาริน ลง 5-10% ของขนาดต่อสัปดาห์เดิม หรืออาจไม่ปรับขนาดยา แต่ใช้วิธีติดตามค่า INR บ่อยขึ้นเพื่อดูแนวโน้ม

ตารางที่ 3 ผลการประเมินความพึงพอใจในการใช้งานระบบ (n=5)

หัวข้อที่ประเมิน	ค่าเฉลี่ย	SD	ระดับ
ความสะดวกในการเข้าใช้งาน	4.20	0.45	ดี
ความเหมาะสมของลำดับขั้นตอนการทำงาน	4.00	0.00	ดี
การใช้ภาษาที่สื่อความหมายได้ชัดเจน	3.80	0.45	ดี
ความแม่นยำในการให้คำแนะนำ	4.40	0.55	ดี
ความเร็วในการได้คำแนะนำ	5.00	0.00	ดีมาก
ความสามารถในการให้คำแนะนำได้ครอบคลุมทุกปัญหา	4.00	0.00	ดี
ความพึงพอใจโดยรวมที่มีต่อการใช้งาน	4.40	0.55	ดี



รูปที่ 5 แสดงหน้าจอเมนูของระบบผู้เชี่ยวชาญและการโต้ตอบกับผู้ใช้

ผลการประเมินระบบผู้เชี่ยวชาญด้านความถูกต้องของกลไกการอนุมานของระบบโดยใช้แบบทดสอบจากการจำลองกรณีผู้ป่วยพบว่า กรณีผู้ป่วยที่ให้ผลคะแนนเป็น 1 ซึ่งหมายความว่าคำถามกรณีนั้นมีความเที่ยงตรงสอดคล้องกันระหว่างผู้เชี่ยวชาญทั้งสองท่าน และเหมาะที่จะนำไปใช้ประเมินระบบมีจำนวน 18 กรณี ส่วนอีก 2 กรณีผู้เชี่ยวชาญทั้งสองท่านให้คำตอบไม่ตรงกันเนื่องจากเป็นกรณีผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ mechanical prosthetic valve ซึ่งไม่ได้ระบุว่าเป็นตำแหน่ง mitral หรือ aortic ทำให้ไม่สามารถกำหนดระดับ INR เป้าหมายได้ จากนั้นนำแบบทดสอบกรณีผู้ป่วยที่คัดเลือกแล้วทั้ง 18 กรณี ไปประเมินระบบแล้วเปรียบเทียบกับคำตอบของผู้เชี่ยวชาญกับคำตอบที่ได้จากการใช้ระบบที่พัฒนาขึ้นพบว่า

ระบบที่พัฒนาขึ้นมีความถูกต้องร้อยละ 100 ส่วนผลการประเมินระบบผู้เชี่ยวชาญด้านการใช้งานระบบโดยให้เภสัชกรวิชาชีพจำนวน 5 คน ทดลองใช้งานระบบแล้วตอบแบบประเมิน ได้ผลการวิเคราะห์ดังนี้ ข้อมูลจากแบบสอบถามปัจจัยส่วนบุคคล พบว่า ผู้ประเมินเป็นเพศหญิงทั้งหมด มีประสบการณ์การทำงานเกี่ยวกับยาารฟาริน 0-1 ปี ร้อยละ 60 มีประสบการณ์ 2-3 ปี ร้อยละ 20 และมีประสบการณ์ 4 ปี ขึ้นไป ร้อยละ 20 และได้ผลลัพธ์จากแบบประเมินความพึงพอใจในการใช้งานระบบอยู่ในระดับดีถึงดีมาก (ตารางที่ 3) นอกจากนี้ผู้ประเมินยังให้ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะดังนี้ 1) ควรมีการพัฒนาหน้าจอให้เป็นแบบคลิกปุ่ม yes/no เพื่อให้สะดวกในการตอบคำถาม และป้องกันการคัดลอก 2) มีประโยชน์ดี

แต่ควรมีการปรับปรุงให้ครอบคลุมปัญหาอื่น เช่นกรณีผู้ป่วยลืมนำเลือดจุดด้น 3) ในบางคำถามที่ต้องอาศัยความรู้และประสบการณ์ในการตอบ yes/no เช่น คำว่า “ปัจจัยเสี่ยง” อาจพิจารณาเพิ่มรายละเอียดมากขึ้น เพื่อเพิ่มความแม่นยำถูกต้องของโปรแกรมและ 4) การใช้ภาษาไทยในคำถามบางข้อควรมีการปรับปรุงเพื่อให้เข้าใจได้ง่ายขึ้น

อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย

ระบบผู้เชี่ยวชาญในการให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟารินในผู้ป่วยนี้เป็นระบบต้นแบบที่พัฒนาขึ้นตามแนวทางของศาสตร์ทางปัญญาประดิษฐ์ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนสำคัญได้แก่ การกำหนดความรู้จากตำราที่เป็นที่ยอมรับและ ผู้เชี่ยวชาญ การแทนความรู้ให้อยู่ในรูปแบบที่เครื่องคอมพิวเตอร์สามารถเข้าใจได้ และการประเมินระบบในการพัฒนาระบบพบว่าภาษานา CLIPS ซึ่งเป็นภาษาสำหรับการเขียนโปรแกรมเชิงตรรกะมาใช้ในการพัฒนาระบบผู้เชี่ยวชาญนั้นสามารถช่วยให้การพัฒนาระบบเพื่อแก้ปัญหาประเภทต้องใช้ความรู้เฉพาะด้านนี้ทำได้ง่ายกว่าการใช้ภาษาประเภทโครงสร้างทั่วไป และถ้าเปรียบเทียบกับรายงานการวิจัยที่นำคอมพิวเตอร์มาประยุกต์ใช้ในการแก้ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับปรับขนาดของยา วาร์ฟาริน ได้แก่ การพัฒนาเครื่องมือ SmartWaf สำหรับการประมาณขนาดยา วาร์ฟารินด้วยข้อมูลทางคลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetic) (Klein et al.,2009) ซึ่งโปรแกรมนี้ใช้หลักการคำนวณด้วยสูตรเพื่อทำนายขนาดยา วาร์ฟาริน ซึ่งสูตรเหล่านี้มีการกำหนดไว้แล้วไม่สามารถแก้ไขได้ และยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในคนไทยได้หรือไม่ แต่ระบบผู้เชี่ยวชาญจะใช้หลักการเชิงตรรกะมาจัดการความรู้ในตำราหรือเอกสารที่ได้รับการยอมรับหรือจากประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ ทำให้เหมาะกับปัญหาประเภทที่ต้องการใช้ความรู้เฉพาะทางเพื่อการตัดสินใจ

เช่น การให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟารินนี้เป็นต้น นอกจากนี้การใช้โปรแกรมภาษา CLIPS ยังเป็นภาษาที่ผู้ใช้สามารถเรียนรู้ได้ไม่ยาก จึงทำให้การปรับแก้ไขความรู้ที่เก็บในรูปของกฎทำได้ง่ายเพียงลบกฎที่ไม่ต้องการหรือเพิ่มกฎใหม่

จากผลการประเมินระบบด้านความถูกต้องของกลไกการอนุมานของระบบพบว่าระบบสามารถทำงานได้ถูกต้องร้อยละ 100 แสดงว่าระบบสามารถให้คำแนะนำหรือข้อสรุปจากข้อเท็จจริงที่มีอยู่ออกมาได้ถูกต้องทั้งในกรณีการให้คำแนะนำแก่เภสัชกรถึงแนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟารินในผู้ป่วยเริ่มยา วาร์ฟาริน และการให้คำแนะนำแนวทางปฏิบัติกรณีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายการรักษาในการจัดการผู้ป่วยเดิมที่ใช้ยา วาร์ฟารินอยู่แล้ว และระบบยังสามารถช่วยตรวจสอบปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาได้ด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าความพึงพอใจของผู้ใช้ที่มีต่อการใช้งานระบบอยู่ในระดับดีถึงดีมาก และความพึงพอใจของผู้ใช้โดยรวมต่อการใช้งานระบบอยู่ในเกณฑ์ดี ถึงแม้ว่ากลไกการอนุมานของระบบที่พัฒนาขึ้นจะสามารถทำงานได้ถูกต้อง แต่ระบบยังมีข้อจำกัดในการให้คำแนะนำคือไม่สามารถให้คำแนะนำในกรณีผู้ป่วยลืมนำเลือดจุดด้น และระบบยังไม่สามารถให้คำแนะนำถึงระดับ INR เป้าหมายที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้การใช้ยา วาร์ฟาริน ผู้ใช้ต้องเป็นผู้กำหนดให้แก่ระบบ ดังนั้นกรณีผู้ป่วยที่จะนำมาใช้กับระบบนี้จึงควรได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ถึงระดับ INR เป้าหมายที่เหมาะสมมาก่อน นอกจากนี้การศึกษานี้ยังอยู่ในช่วงการศึกษานำร่องจึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าระบบผู้เชี่ยวชาญที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถนำไปใช้แทนผู้เชี่ยวชาญได้จริง ดังนั้นระบบที่พัฒนาควรได้รับการปรับปรุงให้มีความสมบูรณ์มากขึ้น และควรนำไปทดสอบเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ใช้จำนวนมากขึ้นเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่น่าเชื่อถือต่อไป

จากข้อจำกัด ข้อคิดเห็น และข้อเสนอแนะของผู้ใช้ ผู้วิจัยได้วางแผนแนวทางการปรับปรุงระบบใน

อนาคตคือ 1) การปรับปรุงการใช้ภาษาไทยในบางคำถาม การเพิ่มรายละเอียดของปัจจัยเสี่ยงในคำถาม และการเพิ่มรายละเอียดของระดับ INR เป้าหมายที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้การใช้ยา วาร์ฟาริน 2) การพัฒนาระบบให้เป็นระบบแบบเครือข่าย อินเทอร์เน็ต และการพัฒนาส่วนติดต่อกับผู้ใช้งานให้อยู่ในรูปแบบ GUI (Graphic User Interface) โดยใช้เทคโนโลยีจาวา (JAVA) ที่สามารถทำงานร่วมกันกับเปลือกกระบบผู้เชี่ยวชาญในการให้คำแนะนำแนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟารินในผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ใช้งานได้สะดวกขึ้น ป้องกันความผิดพลาดของการคีย์ข้อมูล และให้ง่ายต่อการปรับปรุงฐานความรู้ของระบบให้สมบูรณ์

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษตรกรหญิงศิริพร ภูริภัสสรกุล มหาวิทยาลัยมหิดล และ เกษตรกรหญิงนฤมล รัฐเลิศกานต์ โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี สำหรับคำแนะนำซึ่งเป็นประโยชน์ และผู้วิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่สนับสนุนงบประมาณสำหรับการศึกษาวิจัยครั้งนี้

References

- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 160s-198s.
- Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook with international trade names index*. 20th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2011. 1632.
- Bahrami A, Roozitalab N, Jafari S, Bahrami A. An expert system for diagnosing dilated cardiomyopathy. *Int J Eng Sci Inv* 2014; 3(3): 38-42.
- Boddy C. Pharmacist involvement with warfarin dosing for inpatients. *Pharm World Sci* 2001; 23(1): 31-34.
- Chalortham N, Leesawat P, Buranarach M, Supnithi T. Expert system for generic name drug in tablet dosage form. NECT-EC Annual Conference & Exhibitions 2009, 2009 Sept 23-25; Pathumthani, Thailand.
- Durkin J. Application of expert systems in the sciences. *Ohio J Sci* 1990; 90(5): 171-179.
- Giarratano JC. CLIPS User's Guide [Online]. 2007 [cited Dec. 5, 2010]. Available from: <http://clipsrules.sourceforge.net/documentation/v630/ug.pdf>
- Grabowski M, Filipiak KJ, Rudowski R, Opolski G. Project of an expert system supporting risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes. *Pol J Pathol* 2003; 54(3): 205-208.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American heart association / American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9): 1633-1652.
- Jackevicius C. Quality improvement initiative for pharmacist-assisted warfarin dosing: implementation and evaluation of a new protocol. *Can J Hosp Pharm* 2002; 55: 105-113.

Joseph CG, Riley GD. Expert systems: Principles and programming. 4th ed. Boston: Thomson course technology; 2005. 5-21.

Kanokhong S, Somsa-ard P, Hirunpanich V, Sa-ngasri P. Outcome of pharmaceutical care by counseling aid for outpatient with heart operation and receiving warfarin at Queen Sirikit Heart Center of the North-east Khon Kaen University. *Isan J Pharm Sci* 2009; 5(1): 25-33.

Karagiannis St, Dounis Al, Chalastras T, Tiropanis P, Papachristos D. Design of expert system for search allergy and selection of skin tests using CLIPS. *Int J Inform Technol* 2006; 3(2): 74-77.

Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753-764.

Ramadan M, Al-Saleh K. Development of an expert system for reducing medical errors. *Int J Soft Eng App* 2013; 4(6): 29-38.

Samy S, Nasser A, A.Ola AZ. An expert system for diagnosing eye diseases using CLIPS. *J Theo Appl Inform Technol* 2008; 923-930.

The Heart Association of Thailand, Clinical practice guidelines for the treatment of patients with oral anticoagulant [Online]. 2010 [cited May 5, 2011]. Available from:http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/warfarin_Guideline.pdf