

طراحی یک سیستم تصمیم‌یاری در تنظیم دوز نگهدارنده وارفارین با استفاده از منطق فازی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۱۱/۰۷ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۱/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۳/۲۰

زمینه و هدف: وارفارین پرکاربردترین داروی ضد انعقاد خوراکی است که برای پیشگیری و درمان در بیماران ترومبوآمبولی (Thromboembolic) به کار می‌رود. هدف این مطالعه، تقویت دوز نگهدارنده وارفارین حداکثر برای مدت سه روز در جهت حذف اختلالات ایجاد شده در نسبت نرمال شده جهانی (International Normalized Ratio, INR) بود.

روش بررسی: این مطالعه گذشته‌نگر از دی تا بهمن ۱۳۹۲ در بیمارستان قلب شهید رجایی تهران انجام شده است. ۸۴ بیمار مصرف کننده وارفارین که فواصل پیگیری درمان آنها سه روز و INR آنها زیر محدوده درمانی بود انتخاب شدند. بیمارانی که دوز نگهدارنده پایدار نداشتند از مطالعه حذف شدند. از میان افراد باقیمانده، بیمارانی که محدوده درمانی INR آنها بین ۲/۵ تا ۳/۵ و بین دو تا سه بود برای ارزیابی مدل‌ها انتخاب شدند. برای هر کدام از محدوده‌های درمانی مورد اشاره یک مدل فازی مجزا طراحی شد.

یافته‌ها: در میزان دوز پیشنهادی برای ۳۷ بیماری که محدوده درمانی INR آنها ۲/۵ تا ۳/۵ بودند، برای مجموع سه روز، میانگین قدر مطلق و جذر میانگین مربعات خطای دوز به ترتیب ۱/۸۹ و ۲/۷۸ به دست آمد. مقدار این دو خطا برای ۳۸ بیماری که در محدوده درمانی دو تا سه بودند به ترتیب ۱/۹۷ و ۲/۸۸ است.

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده از کاربرد مدل فازی قابل اعتنا است و این امیدواری را به وجود می‌آورد که با بررسی جزئیات بیشتر و بهبود در عملکرد، در آینده بتوان از این سیستم به عنوان یک ابزار تصمیم‌یاری استفاده کرد.

کلمات کلیدی: مطالعات گذشته‌نگر، نسبت نرمال شده جهانی، داروهای ضد انعقاد، وارفارین، سیستم تصمیم‌یار بالینی، منطق فازی.

زهرا قائم‌پناه^۱، حسین عرب‌علی‌بیک^{۲*}
مرجان قاضی سعیدی^۱
محمدعلی صدرعاملی^۳

۱- گروه انفورماتیک پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات تکنولوژی پزشکی و ریاتیک، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات تکنولوژی پزشکی و ریاتیک.

تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۵۰۵

E-mail: arabalibeik@tums.ac.ir

مقدمه

وارفارین داروی ضد انعقادی خوراکی است که به طور عمده برای جلوگیری از ترومبوآمبولی در چند اختلال بالینی استفاده می‌شود. طول درمان با وارفارین اغلب سه ماه یا همیشگی می‌باشد.^۵ اثر وارفارین به طور کلی توسط نسبت نرمال جهانی (International Normalized Ratio, INR) کنترل می‌شود که نسبت انعقاد خون بیمار به نمونه الگو است. مقدار INR بیمار باید در محدوده درمانی هدف نگه داشته شود، در غیر این صورت خطر مرگ و میر به میزان قابل توجهی افزایش خواهد یافت.^۶

در حالی که لخته شدن طبیعی خون عامل حیات است، لخته شدن غیر طبیعی خون (Thrombosis) در داخل شریان‌ها و وریدها از علل مهم مرگ و ناتوانی است.^{۱-۳} برای پیشگیری اولیه و ثانویه از ترومبوآمبولی وریدی، آمبولی سیستمیک در بیماران با دریچه مصنوعی قلب یا فیبریلاسیون دهلیزی و برای کاهش خطر سکتة قلبی مجدد، اغلب داروهای ضد انعقاد خوراکی تجویز می‌گردد.^۴

قرار گرفتند. محدوده درمانی INR برای ۳۷ نمونه ۳/۵-۲/۵ و برای ۳۸ نمونه ۳-۲ بود. متغیرهای پژوهش شامل INR فعلی بیمار، دوز نگهدارنده بیمار و میزان دوز دارو برای روزهای اول، دوم و سوم بود. منطق فازی: منطق فازی یک تکنیک محاسبات نرم است که برای بازآفرینی توانایی یادگیری ذهن انسان و تصمیم‌گیری منطقی در یک محیط نامطمئن و مبهم توسعه یافته است. این منطق، از طریق متغیرهای زبانی و استدلال تقریبی، کاربران را قادر به توصیف رفتار سیستم‌های مورد نظر با استفاده از زبان طبیعی و روزمره می‌سازد.^۸ به این ترتیب این ابزار امکان ایجاد ساختاری که رفتار افراد خبره نیز در آن بیان و بازآفرینی شود را فراهم می‌کند.

در این ساختار، توصیف تصمیم‌های فرد در شرایط مشخص، از طریق گردآوری قوانینی که در قالب جمله‌های "اگر-آنگاه" شرایط را به تصمیم‌ها مرتبط می‌کنند صورت می‌گیرد. بنابراین سیستم‌های خبره فازی، از طریق این قوانین مبتنی بر دانش فرد خبره بنا می‌شوند.^۹ ساختار اصلی سیستم استنتاج فازی شامل چهار بخش اصلی است.^۸ این بخش‌ها عبارتند از:

۱) فازی‌سازی، که ورودی صریح را به مقادیر زبانی تبدیل می‌کند،
 ۲) موتور استنتاج، که شامل مکانیسم استدلال فازی برای به‌دست آوردن خروجی فازی است،
 ۳) فازی‌زدا، که خروجی ناشی از استدلال‌های فازی را به مقدار صریح تبدیل می‌کند و
 ۴) پایگاه دانش، که شامل توابع عضویت و قوانین فازی است که به ترتیب در قالب پایگاه داده و پایگاه قوانین سامان یافته‌اند. انتخاب مناسب قوانین، توابع عضویت متغیرهای زبانی و پارامترهای سیستم استنتاج فازی، نقش مستقیم و کلیدی در دستیابی به مدل درست از رفتار مورد نظر دارند.

مرز بین محدوده درمانی و سطح عارضه‌ساز وارفارین بسیار اندک است. این مسئله باعث می‌شود که پیش‌بینی نتایج حاصل از تجویز بسیار حساس و دشوار باشد. به همین دلیل تنظیم دوز این دارو توسط پزشکان خبره انجام می‌شود. از آنجایی که منطق فازی اجازه می‌دهد تا تجربیات و نحوه تفکر انسانی به صورت قابل درک توصیف شده و از طریق سیستم‌های اطلاعاتی هوشمند پیاده گردد، می‌توان از طریق آن، این دانش را در قالب مجموعه‌ای از قواعد تدوین کرده و در یک سیستم کامپیوتری به کار گرفت. تولید مدل و اعتبارسنجی: پس از مدل‌سازی نحوه تصمیم پزشک

ایمنی و اثربخشی درمان با وارفارین در گرو حفظ INR در محدوده درمانی تعریف شده برای جلوگیری از خونریزی و ترومبوز می‌باشد. علاوه بر این، فارماکوکینتیک پیچیده و وابسته به فرد وارفارین مستلزم نظارت با فواصل پی‌گیری نزدیک است. مهمترین عارضه وارفارین خونریزی است که ارتباط مستقیمی با دوز مصرفی آن دارد.^۴

اثر ضد انعقادی بیش از حد (Over-anticoagulation) و کمتر از حد (Under-anticoagulation) در بیماران مصرف‌کننده وارفارین، در ۵۵٪ از موارد به مسایل دوز (شروع درمان، خودداری هدفمند وارفارین، عدم پذیرش و تنظیم نامناسب) و در ۱۵٪ از موارد به تداخل‌ها (داروها، وضعیت بیماری، رژیم خوراکی ویتامین K، مصرف الکل) نسبت داده شده است.

برای ۳۰٪ از موارد علت مشخصی مشاهده نشده است. در حالت گذرای اثر ضد انعقادی بیش از حد یا کمتر از حد، تغییر دوز به صورت کوتاه‌مدت اجتناب‌ناپذیر خواهد بود. برای مثال، هنگام کاهش INR در پاسخ به دوز از دست رفته، همواره پیش از اینکه دوز قبلی بیمار از سر گرفته شود، باید دوز نگهدارنده روزانه بیمار برای مدت زمان کوتاهی تقویت شود. این تقویت دوز باید با مدیریت درست صورت گیرد.^۷

منطق فازی این مزیت را دارد که می‌تواند تجربه افراد خبره را مدل‌سازی کند و افزون بر کار با نامعینی در سیستم‌ها، در شرایط دارای ابهام تصمیم‌گیری نماید.^۸ در مطالعه حاضر، یک مدل فازی برای کمک به مدیریت درمان با وارفارین پیشنهاد شده است. هدف از این مدل کمک به پزشکان کارآموز در تغییر موقت دوز نگهدارنده وارفارین، برای بیمارانی است که INR آنها زیر محدوده درمانی است.

روش بررسی

این مطالعه گذشته‌نگر از دی تا بهمن ۱۳۹۲ در بیمارستان قلب شهید رجایی تهران در ۸۴ بیمار مصرف‌کننده وارفارین که INR آنها زیر محدوده درمانی بوده، انجام شد. بیماران با دوز نگهدارنده ناپایدار از پژوهش حذف شده و تنها بیماران دارای دوز نگهدارنده پایدار که محدوده درمانی INR آنها ۲/۵-۳/۵ و ۲-۳ بود، مورد بررسی

شکل ۲-الف است. در هر دو مدل، متغیر زبانی "دوز نگهدارنده" شامل پنج مقدار زبانی با توابع عضویت ذوزنقه‌ای است که در شکل ۲-ب نمایش داده شده است.

متغیرهای زبانی دوز روز اول تا سوم در هر دو مدل شامل مقادیری با توابع عضویت مثلثی هستند که برای محدوده ۲-۳، به ترتیب در محدوده‌های ۲/۵-۱۲/۵، ۱/۲۵-۱۲/۵ و ۱/۲۵-۱۱/۲۵ و برای محدوده ۲/۵-۳/۵ به ترتیب در محدوده‌های ۲/۵-۱۳/۷۵، ۲/۵-۱۲/۵ و ۱/۲۵-۱۱/۲۵ به صورت منظم با همپوشانی ۵۰٪ توزیع شده‌اند.

برای محدوده ۲-۳، دوز روزهای اول و سوم شامل ۹ مقدار زبانی و دوز روز دوم شامل ۱۰ مقدار زبانی است. برای محدوده ۲/۵-۳/۵ دوز روز اول شامل ۱۰ مقدار زبانی و دوز روزهای دوم و سوم شامل ۹ مقدار زبانی است. به عنوان نمونه، توابع عضویت دوز برای روز اول برای محدوده ۲/۵-۳/۵ در شکل ۲-ج نمایش داده شده‌اند.

به منظور غیرفازی کردن خروجی سیستم، از روش گرانینگ استفاده شده است. سیستم به کار رفته از نوع ممدانی (Mamdani) است که قانون استنتاج آن مینیمم و ترکیب قوانین از طریق ماکسیمم-مینیمم است.

قوانین استخراج شده برای سیستم فازی مورد نظر در قالب جدول ۱ آمده است. به عنوان مثال قانون شماره یک با توجه به این جدول به صورت زیر است.

قانون ۱: اگر مقدار INR نشان‌دهنده خطر بالا است و میزان دوز نگهدارنده خیلی پایین است. بنابراین میزان دوز برای روز اول F3، روز دوم S1 و برای روز سوم T2 است.^۱

یک نمونه از نحوه عمل سیستم در هنگام بررسی دوز مورد نیاز برای سه روز در شکل ۳ آمده است. با توجه به مقادیر ورودی (INR) کنونی بیمار و دوز نگهدارنده بیمار به ترتیب ۱/۴۶ و ۳۷/۵ mg، قانون پنجم، ششم، هفتم و هشتم فعال شده و به ترتیب مقادیر دوز ۷/۹۸ mg، ۷/۵۶ mg و ۶/۷۳ mg برای روزهای اول، دوم و سوم به دست آمده است. پس از کوانتیزه نمودن (Quantization) خروجی سیستم، به ترتیب مقادیر دوز ۷/۵ mg، ۷/۵ mg و ۶/۲۵ mg برای روزهای اول، دوم و سوم به دست می‌آید. پزشک برای این بیمار، دوز ۷/۵ mg برای هر یک از سه روز تجویز نمود.

خبیره، سیستم از لحاظ میزان دستیابی به نتیجه مورد نظر ارزیابی می‌شود. در اینجا، معیارهای ارزیابی میانگین قدر مطلق خطا (MAE) و جذر میانگین مربعات خطا (MSE) مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این معیارها از طریق روابط زیر قابل محاسبه هستند.

$$MAE = \frac{\sum_{i=1}^n |e_i|}{n}$$

معادله ۱: میانگین قدر مطلق خطا

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n e_i^2}{n}}$$

معادله ۲: جذر میانگین مربعات خطا

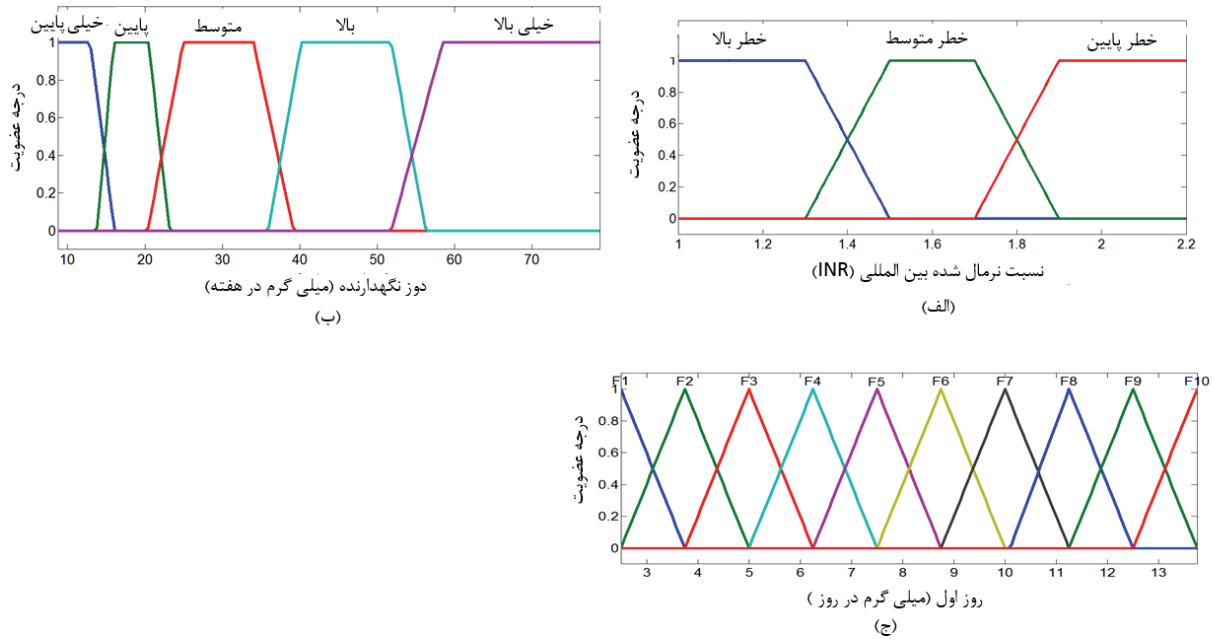
در این روابط، n تعداد تجویزهای پزشک و e_i خطایی است که از تفاوت مقدار دوز پیشنهادی سیستم و تجویز پزشک به دست آمده است.

پایه‌سازی: در این مطالعه، از سیستم خبره فازی جهت تنظیم دوز وارفارین برای فواصل پیگیری سه روز استفاده می‌شود. این مدل برای INR هدف در محدوده درمانی ۲/۵-۳/۵ و محدوده درمانی ۲-۳ به صورت جداگانه طراحی شده است (مدل‌های شماره یک و دو). فضای ورودی دو بعدی و شامل پارامترهای INR کنونی بیمار و دوز نگهدارنده بیمار می‌باشد. خروجی این سیستم‌ها شامل سه مقدار دوز برای روزهای اول تا سوم می‌باشد (شکل ۱).

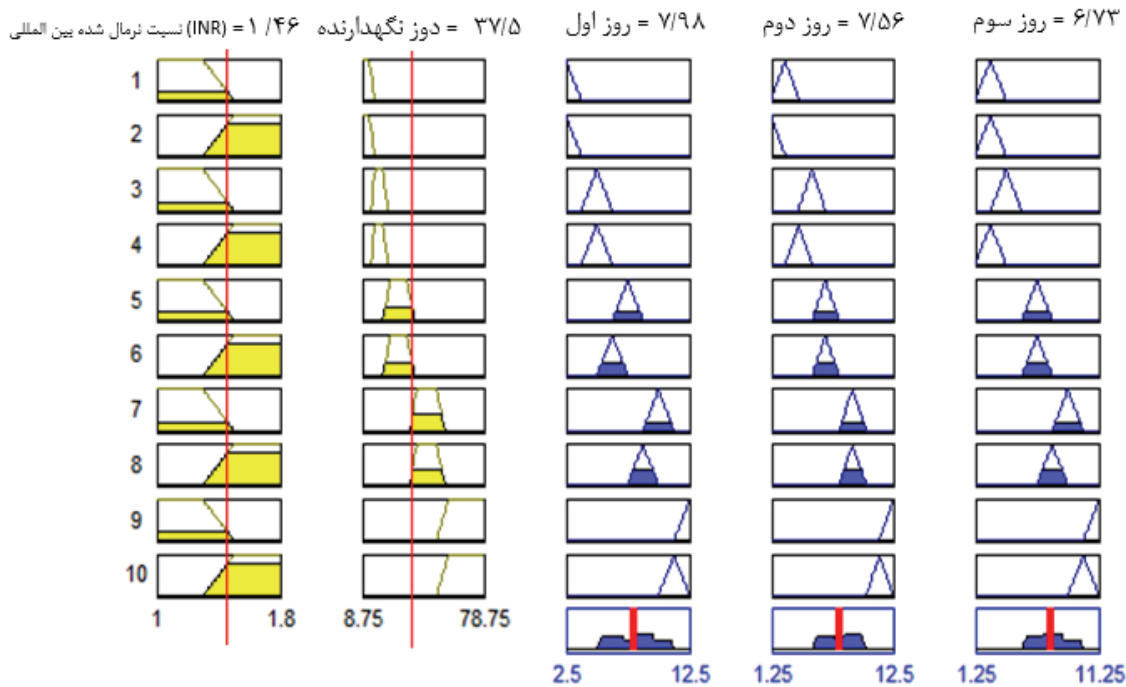
مدل اول مشتمل بر ۱۵ قانون و مدل دوم حاوی ۱۰ قانون است که با استفاده از دانش پزشک متخصص توسعه یافته‌اند. متغیر زبانی INR برای مدل شماره یک مقادیر زبانی نمایش داده شده در



شکل ۱: مدل فازی برای نسبت نرمال شده بین‌المللی زیر محدوده درمانی ۲/۵-۳/۵



شکل ۲: توابع عضویت INR، دوز نگهدارنده بیمار و مقدار دوز روز اول برای محدوده ۲/۵-۳/۵



شکل ۳: عملکرد سیستم در پیشنهاد مقادیر دوز وارفارين برای روز اول، دوم و سوم با توجه به INR و دوز نگهدارنده بیمار

جدول ۱: ماتریس قوانین فازی برای محدوده درمانی ۲/۵-۳/۵

نسبت نرمال شده جهانی (INR)			*	
خطر پایین	خطر متوسط	خطر بالا		
F2, S1, T2	F2, S2, T2	F3, S1, T2	خیلی پایین	دوز نگهدارنده
F2, S2, T2	F3, S2, T3	F3, S3, T3	پایین	
F4, S4, T4	F5, S4, T5	F5, S5, T5	متوسط	
F6, S6, T6	F7, S6, T6	F7, S7, T9	بالا	
F8, S8, T9	F8, S8, T10	F10, S9, T10	خیلی بالا	

یافته‌ها

تصمیم‌گیری با استفاده از شبکه بی‌زین برای کمک به پزشکان در مدیریت درمان با وارفارین ارائه نمودند. این مدل برای پیش‌بینی دوز نگهدارنده بیمار به کار می‌رود.^{۱۱} Wilson و همکارش کیفیت دو الگوریتم را در یک کارآزمایی بالینی مورد بررسی قرار دادند. این الگوریتم‌ها از یک سری قوانین تصمیم‌گیری ساخته شده‌اند که بر اساس INR جاری، مقدار تغییر دوز نگهدارنده وارفارین و همچنین بازه زمانی برای پیگیری INR بعدی را مشخص می‌کنند.

مطالعه آنها نشان داد که این الگوریتم‌ها برای مدیریت مراقبت‌های اولیه و موقعیت‌های پژوهشی مناسب هستند.^{۱۲} Nielsen و همکاران یک مدل پیش‌بینی پویا را توسعه دادند. در این مدل مقدار مصرف وارفارین، INR فعلی و حساسیت فرد در پاسخ به وارفارین به‌عنوان ورودی در نظر گرفته می‌شود. خروجی این مدل مقدار مصرف وارفارین و پیش‌بینی INR بعدی است.^{۱۳}

در مطالعه Wan و همکاران از الگوریتم طبقه‌بندی با شبکه عصبی و تکنیک‌های داده‌کاوی استفاده شده است. این الگوریتم دوز شروع داده شده به بیمار و مشخصات فردی بیمار را دریافت کرده و پیش‌بینی می‌کند که پاسخ بیمار در محدوده درمان یا خارج از محدوده درمان قرار می‌گیرد. این الگوریتم از دقت خوبی در طبقه‌بندی بیماران برخوردار است.^{۱۴} Lenzini و همکاران الگوریتمی بر مبنای تداخل دارویی، پاسخ INR پس از دوز شروع و سایر فاکتورهای بالینی توسعه داده‌اند که دوز نگهدارنده را پیشنهاد می‌دهد. این الگوریتم پس از دو یا سه روز استفاده از وارفارین در مرحله شروع درمان، دوز نگهدارنده را برآورد می‌کند.^{۱۵} نتیجه مطالعه Vadher و همکاران نشان داد که سیستم‌های تصمیم‌یار کامپیوتری در

عملکرد سیستم با میانگین قدر مطلق خطا و جذر میانگین مربعات خطا مورد ارزیابی قرار گرفت. با استفاده از سیستم پیشنهادی، خطای متوسط تصمیم برای هر روز حدود یک هشتم قرص (۰/۶۲۵ mg) می‌باشد (جدول ۲).

در نمودارهای شکل‌های ۴ و ۵ مقایسه‌ای بین دوزهای پیشنهادی پزشک و سیستم خبره فازی ارائه شد. در این نمودارها برای نمایش بهتر نتایج، بیمارها بر اساس میزان دوز پیشنهادی توسط پزشک به صورت صعودی مرتب شده‌اند.

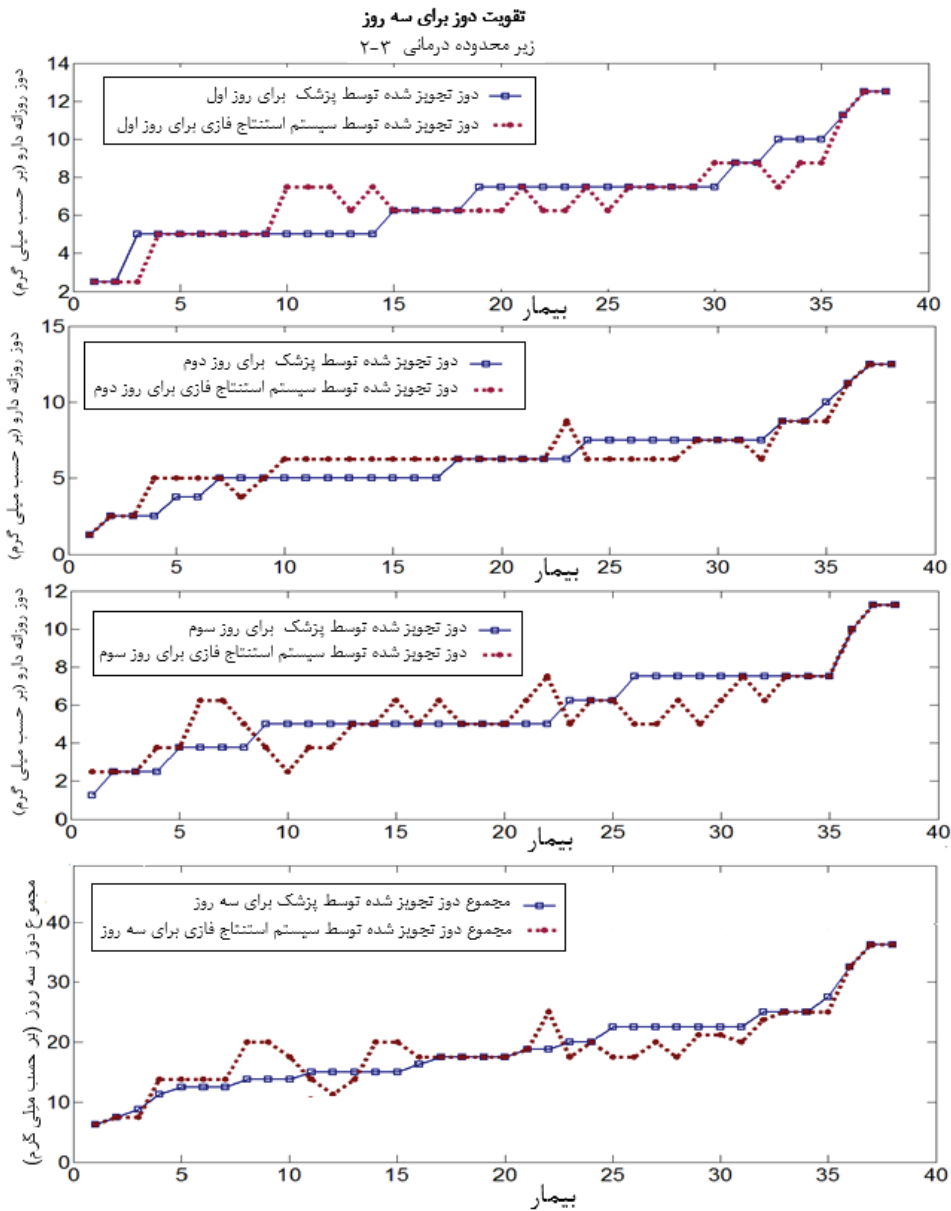
بحث

بسیاری از پزشکان به دلیل ترس از عوارض خونریزی ناشی از داروهای ضد انعقاد خوراکی، تمایلی به تجویز این داروها ندارند. تغییرات در سلامت بیمار، شیوه زندگی، رژیم غذایی و داروهای دیگر می‌تواند اثر ضد انعقاد خوراکی را تغییر دهد. به این تداخل‌ها این واقعیت هم اضافه می‌شود که هر فرد دارای یک واکنش متفاوت به این دارو است.^{۱۶} بنابراین لازم است به طور منظم INR بیماران مصرف‌کننده وارفارین اندازه‌گیری شده و دوز نگهدارنده آنها در صورت خروج از محدوده درمانی تنظیم شود. تنظیم دوباره دوز وارفارین بسیار وابسته به تجربه و مهارت پزشک بوده و باید به درستی مدیریت شود تا بیمار در کوتاه‌ترین زمان ممکن به محدوده درمانی مورد نظر برگردد. Yet و همکاران یک سیستم پشتیبانی

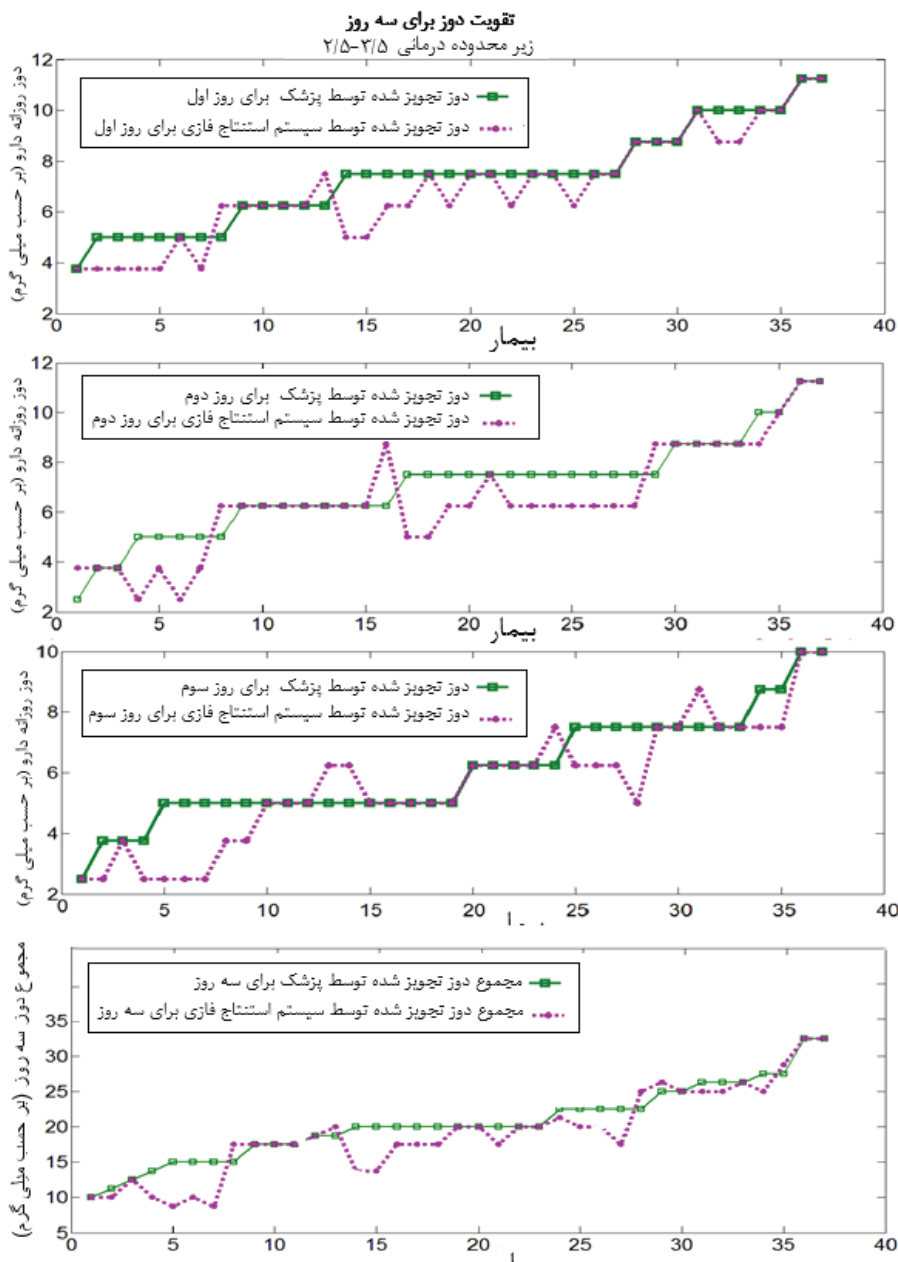
جدول ۲: میانگین قدر مطلق و جذر میانگین مربعات خطا بر حسب میلی‌گرم برای دو مدل فازی

مدل فازی	تعداد داده‌ها	میانگین قدر مطلق خطا (MAE)			جذر میانگین مربعات خطا (MSE)		
		روز اول	روز دوم	روز سوم	روز اول	روز دوم	روز سوم
مدل شماره یک	۳۷	۰/۶۱	۰/۸۴	۰/۷۱	۱/۸۹	۰/۹۶	۱/۲۱
مدل شماره دو	۳۸	۰/۶۹	۰/۷۲	۰/۸۸	۱/۹۷	۱/۱۶	۱/۲۱

MAE: Mean Absolute Error, MSE: Mean Squared Error



شکل ۴: مقایسه تجویز پزشک و سیستم در روزهای اول تا سوم و جمع سه روز (برای محدوده درمانی ۳-۲)



شکل ۵: مقایسه تجویز پزشک و سیستم در روزهای اول تا سوم و جمع سه روز (برای محدوده درمانی ۲/۵-۳/۵)

کنند. آنها دریافتند ارتباط قوی بین INR روز چهارم و دوز نگهدارنده وارفارین وجود دارد.^{۱۷}
 Vadher و همکارانش یک مدل فارماکوکینتیک/فارماکودینامیک همراه با تخمین پارامترها با روش بی‌زین، به صورت گذشته‌نگر برای

مدیریت درمان با وارفارین، ایمن و موثر می‌باشند و منجر به بهبود در تصمیم‌گیری‌های پزشکان کارآموز در مرحله شروع درمان و کنترل درمان با وارفارین می‌شوند.^{۱۶} Le Gal و همکاران توانستند با یک فرمول ساده، دوز نگهدارنده وارفارین را در بیماران سرپایی پیش‌بینی

هدف از این پژوهش پیشنهاد یک سیستم تصمیم‌یار مبتنی بر منطق فازی برای کمک به مدیریت درمان با وارفارین به صورت کوتاه‌مدت (تا بازگشت به INR مورد نظر و دوز نگهدارنده) بوده است. در مرحله بعد، این مدل می‌تواند برای مدیریت درمان در هر دو مرحله (شروع درمان و دوز نگهدارنده) توسعه یابد. علاوه بر این، این مدل برای مدیریت دیگر محدوده‌های INR هدف مانند ۳/۵-۴ نیز قابل تعمیم است.

این مطالعه دو مدل فازی را برای تنظیم دوز وارفارین در کوتاه‌مدت طراحی نموده است. سپس هر دو مدل، توسط داده‌های گردآوری شده از بیماران، مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتیجه ارزیابی میزان دوز پیشنهادی برای ۳۷ بیماری که با نسبت نرمال شده بین‌المللی در محدوده درمانی بین ۲/۵ و ۳/۵ بودند، برای مجموع سه روز، میانگین قدر مطلق و مجذور مربعات خطای دوز به ترتیب ۱/۸۹ و ۲/۷۸ به دست آمد. مقدار این دو خطا برای ۳۸ بیماری که در محدوده درمانی بین ۲ و ۳ بودند به ترتیب ۱/۹۷ و ۲/۸۸ است.

با توجه به اینکه پژوهش صورت گرفته اولین مطالعه از این نوع است نتایج به دست آمده رضایت‌بخش به نظر می‌آید. این سیستم می‌تواند به پزشکان کارآموز کمک کند تا بتوانند به درستی تصمیم بگیرند و تصمیم خود را محک بزنند.

سپاسگزاری: نویسندگان بدین وسیله مراتب قدردانی و تشکر خود را از پرسنل پرستاری درمانگاه کنترل PT بیمارستان قلب شهید رجایی تهران و سرکار خانم وکیلی که در جمع‌آوری داده‌ها همکاری داشته‌اند اعلام می‌دارند.

شروع درمان با وارفارین طراحی نموده‌اند. این مدل، INR و دوز نگهدارنده در شروع درمان با وارفارین را پیش‌بینی می‌کند و برای هر محدوده‌ای از INR هدف قابل استفاده است.^{۱۸}

از آنجایی که برای تنظیم دوز وارفارین به تجربه بالای پزشکان متخصص نیاز است و در بیان و ثبت تجربیات آنها برای مدل‌سازی ابهاماتی (در قالب نامعینی در مقادیر و یا شرایط تصمیم) وجود دارد، استفاده از مدل فازی بسیار مناسب است.

بر اساس یافته‌های به دست آمده، میانگین خطای مطلق و جذر میانگین مربعات خطا کمتر از یک چهارم قرص (۱/۲۵ mg) در روز می‌باشد. از دید پزشکان خبره، میزان خطای ۱/۲۵ mg (یک چهارم قرص) در روز قابل چشم‌پوشی است. به این ترتیب در عمل سیستم خطای قابل پذیرش دارد. در بعضی از موارد اختلاف‌هایی بین تجویز دوز وارفارین توسط پزشک و سیستم وجود دارد. بخشی از این تفاوت‌ها ناشی از مسایل و مشکلات معطوف به دشواری در جمع‌آوری داده‌ها و نیز اختلاف نظر جزئی بین پزشکان تجویز کننده دوز برای بیماران است. عدم وجود سیستم جامع ثبت و نگهداری داده‌های بیماران و تکیه بر دفترچه بیمار باعث می‌شود بخش زیادی از داده‌ها به دلیل نقص یا نامعینی در برخی پارامترها قابل استفاده نباشند. برای حذف برخی اختلاف‌های معنادار ناشی از تفاوت‌های تجویزی بین پزشکان مورد مراجعه، متوسط نظر چند خبره مورد استفاده قرار گرفته است. در موارد خاص، بازبینی و دریافت نظر مجدد از طریق فیدبک نظر دیگران صورت گرفته تا واریانس تجویزها کاهش پیدا کند.

References

- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
- Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 2007;370(9587):604-18.
- Mannucci PM, Franchini M. Old and new anticoagulant drugs: a minireview. *Ann Med* 2011;43(2):116-23.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. 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-98S.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1633-52.
- Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002;325(7372):1073-5.
- Wittkowsky AK, Devine EB. Frequency and causes of overanticoagulation and underanticoagulation in patients treated with warfarin. *Pharmacotherapy* 2004;24(10):1311-6.
- Zadeh LA. Fuzzy sets. *Inf Control* 1965;8(3):338-53.
- Yager RR, Zadeh LA. Fuzzy Sets, Neural Networks, and Soft Computing. New York, NY: Van Nostrand Reinhold; 1994.
- Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Managing oral anticoagulation therapy: improving clinical outcomes. A review. *J Clin Pharm Ther* 2008;33(6):581-90.

11. Yet B, Bastani K, Raharjo H, Lifvergren S, Marshc W, Bergman B. Decision support system for Warfarin therapy management using Bayesian networks. *Decis Support Sys* 2013;55(2):488-98.
12. Wilson SE, Costantini L, Crowther MA. Paper-based dosing algorithms for maintenance of warfarin anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23(3):195-8.
13. Nielsen PB, Lundbye-Christensen S, Larsen TB, Kristensen SR, Hejlesen OK. Monitoring of anticoagulant therapy applying a dynamic statistical model. *Comput Methods Programs Biomed* 2013;110(3):380-8.
14. Wan C, Biktasheva IV, Lane S. The application of a perceptron model to classify an individual's response to a proposed loading dose regimen of Warfarin. [Internet] 2012 [cited 2015 May 19]. Available from: <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1211/1211.2945.pdf>
15. Lenzini PA, Grice GR, Milligan PE, Gatchel SK, Deych E, Eby CS, et al. Optimal initial dose adjustment of Warfarin in orthopedic patients. *Ann Pharmacother* 2007;41(11):1798-804.
16. Vadher B, Patterson DL, Leaning M. Evaluation of a decision support system for initiation and control of oral anticoagulation in a randomised trial. *BMJ* 1997;314(7089):1252-6.
17. Le Gal G, Carrier M, Tierney S, Majeed H, Rodger M, Wells PS. Prediction of the warfarin maintenance dose after completion of the 10 mg initiation nomogram: do we really need genotyping? *J Thromb Haemost* 2010;8(1):90-4.
18. Vadher B, Patterson DL, Leaning M. Prediction of the international normalized ratio and maintenance dose during the initiation of warfarin therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(1):63-70. Erratum in: *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(3):469.

A decision support system for boosting warfarin maintenance dose using fuzzy logic

Abstract

Received: 27 Jan. 2015 Accepted: 19 Apr. 2015 Available online: 10 Jun. 2015

Zahra Qaempanah M.Sc.¹
Hossein Arab-Alibeik Ph.D.^{2*}
Marjan Ghazi Saeedi Ph.D.¹
Mohammad Ali Sadr-Ameli M.D.³

1- School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Research Center for Biomedical Technologies and Robotics (RCBTR), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Cardiology, Rajaei Cardiovascular, Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Background: Warfarin is the most common oral anticoagulant. This drug is used for the prevention and treatment of thromboembolic patients. It is difficult for physician to predict the results of warfarin prescriptions because there is narrow boundary between therapeutic range and complications of warfarin. Therefore drug dose adjustment is normally performed by an expert physician. Decision support systems that use extracted knowledge from experts in the field of drug dose adjustment would be useful in reducing medical errors, especially in the clinics with limited access to experts. The aim of this study was to propose a method for boosting the maintenance dose of warfarin for a maximum period of three days to eliminate disruptions in International Normalized Ratio (INR).

Methods: In a retrospective study, from December 2013 to February 2014 in Shahid Rajaei Heart Center, Tehran, Iran, 84 patients with International Normalized Ratio below (INR) the therapeutic range was selected who was undergone a boosting dose during three days. Patients with unstable maintenance dose were excluded from the study. In this study, data from 75 patients receiving warfarin therapy were used for developing and evaluation of the proposed model. The INR target range for 37 patients out of remaining 75 cases was between 2.5 and 3.5, while for 38 patients the intended INR range was between 2 and 3. A separate fuzzy model was designed for each of the above-mentioned therapeutic ranges.

Results: The recommended dose for 37 patients having INR therapeutic range of 2.5 to 3.5 has mean absolute error and root mean squared error of 1.89 and 2.78 respectively for three days. These error rates are 1.97 and 2.88 respectively for 38 patients who are in therapeutic range 2 to 3.

Conclusion: The results are promising and encourage one to consider this system for more study with the aim of possible use as a decision support system in the future.

Keywords: anticoagulants, clinical decision support system, fuzzy logic, international normalized ratio, retrospective studies, warfarin.

* Corresponding author: Research Center for Biomedical Technologies and Robotics (RCBTR), Imam Khomeini Hospital Complex, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 66581505
E-mail: arabalibeik@tums.ac.ir