

A predictive model of statins potency related to long-term bisphosphonates use

Patratorn Kunakorntham, Runya Phraewphiphat, Pongsathorn Piebpien, Artit Ungkanont

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Abstract

Bisphosphonates not only use first-line therapies for prevention and treatment of osteoporosis, but also inhibit cholesterol synthesis through mevalonate pathway; the same pathway as HMG-CoA Reductase inhibitors (Statins). Long-term usage of Bisphosphonates may be affected to Statins potency. However, no researcher makes a study about the relationship between Bisphosphonates and Statin drugs, this study aimed to develop a predictive model of the association among Statins potency and long-term Bisphosphonates usage. Prescribing data of patients who received both drugs more than three years between January 1st, 2011 and December 31st, 2015 were retrieved from Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital's e-database. A decision

tree model was created and validated with cross validation technique by RapidMiner Studio[®] Version 6.5. From 288 patients, the model can predict the association of these two drugs with $86.45 \pm 2.44\%$ accuracy and 50.00% precision. To conclude, the model has high accuracy, but still low precision. To improve the model, more factors should be collected for more precision.

Keywords: Bisphosphonate, Predictive model, HMG-CoA reductase inhibitor, Statin, Decision tree.

Received 12 September 2016; Accepted 25 November 2016

Correspondence: Runya Phraewphiphat, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, 270 Rama VI Road, Toong Phayathai, Ratchathewi, Bangkok, Thailand, 10400 (Tel.: +66-2201-2992; E-mail address: patratorn.kun@mahidol.ac.th).

การสร้างโมเดลเพื่อกำหนดความสัมพันธ์ของการใช้ยากลับ Bisphosphonates ในระยะยาวต่อการเปลี่ยนแปลงความแรงของยากลับ Statins ที่ได้รับ

ภัทรารณ คุณากรธรรม, รัญญา แพร้วพิพัฒน์, พงศธร เพียบเพียร, อภิตย์ อังกานนท์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Bisphosphonates เป็นยาอันดับแรกที่ใช้รักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุน แต่ก็มีกลไกยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลในร่างกายผ่านกระบวนการ mevalonate pathway เช่นเดียวกับยากลับ HMG-CoA reductase inhibitor หรือ Statins การได้รับยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกันอาจส่งผลต่อปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม Statins อย่างไรก็ดี ยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกัน การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อหาความสัมพันธ์ของการใช้ยา Bisphosphonates ในระยะยาวต่อการลดปริมาณหรือความแรงของยากลับ Statins โดยนำข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกันนานมากกว่า 3 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2558 จากระบบสารสนเทศของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มาสร้างโมเดลด้วยวิธี decision Tree และวัดประสิทธิภาพด้วยเทคนิค

cross validation โดยใช้ RapidMiner Studio® version 6.5 จากการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 288 คน พบว่าโมเดลที่สร้างมีความแม่นยำ $86.45 \pm 2.44\%$ และมีความเที่ยงตรง 50.00% (positive class: Lower) จึงสรุปว่าโมเดลนี้สามารถทำนายความสัมพันธ์ในการใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกันได้ เนื่องจากความแม่นยำค่อนข้างสูง แต่อย่างไรก็ตาม ความเที่ยงตรงของโมเดลยังค่อนข้างน้อย จึงควรนำโมเดลนี้ไปพัฒนาต่อ โดยหาปัจจัยอื่นมาประกอบมากขึ้น

คำสำคัญ: Bisphosphonate, Predictive Model, HMG-CoA reductase inhibitor, Statin, Decision Tree

วันที่รับต้นฉบับ 12 กันยายน 2559; วันที่ตอบรับ 25 พฤศจิกายน 2559

บทนำ

Bisphosphonates เป็นกลุ่มยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกันหลายโรค ได้แก่ โรคพาเจท (Paget's disease) มะเร็งที่กระจายไปที่กระดูก ภาวะแคลเซียมสูงโดยเฉพาะที่เกิดจากมะเร็ง และโรคกระดูกพรุน¹ โดยมีการใช้เป็นยาอันดับแรก (first-line drug) สำหรับการรักษา/ป้องกันโรคกระดูกพรุนอย่างแพร่หลาย² โดยยาในกลุ่มนี้ที่ได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย และสหรัฐอเมริกา ได้แก่ Alendronate, Alendronate/Cholecalciferol, Ibandronate, Risedronate และ Zoledronic acid³⁻⁵

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลับ Bisphosphonates ในการรักษา/ป้องกันโรคที่เกี่ยวข้องกับกระดูกมีหลายกลไก ได้แก่ การยับยั้งการสลายตัวของผลึกเกลือแคลเซียมฟอสเฟต

การจับกับสารไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) ทำให้มีการพอกพูนแร่ธาตุในกระดูก (bone mineralization) รวมถึงการยับยั้งการสลายตัวของกระดูก⁶ นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่ายากลับ Bisphosphonates สามารถยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลผ่านกระบวนการ mevalonate pathway ในเซลล์ได้อีกด้วย⁶⁻⁷ และมีบางการศึกษาพบว่า ยากลับนี้สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลได้ในหลอดทดลอง แต่สำหรับการศึกษาในสัตว์ทดลองนั้นยังคงคลุมเครือ⁷⁻⁸

ในขณะที่การยับยั้งกระบวนการของ mevalonate pathway ก็เป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยากลับ HMG-CoA reductase inhibitor หรือ Statins ซึ่งมีข้อบ่งใช้สำหรับลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือด ด้วยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในขั้นกำหนดอัตรา (rate-limiting step) ของกระบวนการ mevalonate pathway^{2,9-10} จากกลไกการออกฤทธิ์ของยากลับ Bisphosphonates และ Statins ที่มีผลยับยั้งกระบวนการ mevalonate pathway ได้นั้น การได้รับยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกัน อาจทำให้เสริมฤทธิ์ทางการรักษา ส่งผลให้ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดลดลงมากกว่าการใช้

ผู้สนับสนุนประสานงาน: รัญญา แพร้วพิพัฒน์, คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี 270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 โทร. +66-2201-2992; e-mail address: patratorn.kun@mahidol.ac.th)

ยากลุ่ม Statins เพียงอย่างเดียว รวมถึงอาจมีแนวโน้มในการปรับลดขนาดของยา Statins ด้วย อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาสองชนิดนี้ร่วมกัน จึงควรมีการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ของการใช้ยา Bisphosphonates ร่วมกับยา Statins ว่ามีผลต่อการลดปริมาณหรือความแรงของ Statins หรือไม่

ในปัจจุบันยังไม่มีกำหนดระยะเวลาในการใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates เพื่อรักษา/ป้องกันโรคกระดูกพรุนที่แน่นอน แต่เนื่องจากยากลุ่มนี้ได้ขึ้นทะเบียนยาสำหรับการรักษา/ป้องกันโรคกระดูกพรุนโดยมีหลักฐานรองรับผลการรักษาทางคลินิกในการใช้ยาไม่ต่ำกว่า 3 ปี ซึ่งระบุอยู่ในประกาศของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา³ การศึกษาหาความสัมพันธ์จึงควรทำในผู้ที่ใช้ยา Bisphosphonates นานกว่า 3 ปี

การทำเหมืองข้อมูล (Data mining) เป็นการค้นหาค้นหาองค์ความรู้ใหม่ รวมทั้งรูปแบบและความสัมพันธ์ที่ซ่อนอยู่ในข้อมูลจำนวนมากโดยอาศัยหลักการทางสถิติ การเรียนรู้ของเครื่องมือ เทคโนโลยีสารสนเทศ และหลักการทางคณิตศาสตร์¹¹ วิธีการนี้ได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้อย่างแพร่หลายในงานวิจัยทางด้านทางการแพทย์ เช่น การประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา การบริหารจัดการทางคลินิกเพื่อตรวจจับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเป็นโรคต่างๆ การบริหารจัดการด้านผู้มารับบริการ รวมถึงการตรวจจับข้อผิดพลาดในการรักษา¹² นอกจากนี้ ยังมีการนำเทคนิคของการทำเหมืองข้อมูลมาใช้ในการตรวจจับความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่ผู้ป่วยได้รับ เพื่อเป็นเครื่องมือช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการเฝ้าระวังความปลอดภัยในการใช้ยามากยิ่งขึ้น¹³⁻¹⁶ การทำเหมืองข้อมูลสามารถทำได้ด้วยหลายเทคนิค เช่น การแบ่งกลุ่มข้อมูล (data clustering) เป็นการแบ่งกลุ่มข้อมูลตามความคล้ายคลึงกันของข้อมูล กฎความสัมพันธ์ (association rule) เป็นการหาความสัมพันธ์ที่ซ่อนอยู่ในข้อมูล และการจำแนกประเภทข้อมูล (data classification) คือการหาความสัมพันธ์ที่ซ่อนอยู่ในข้อมูล โดยมีการกำหนดผลลัพธ์ที่ต้องการทราบเป็นต้น¹¹

Decision tree เป็นวิธีการสร้างโมเดลภายใต้เทคนิคการจำแนกประเภทข้อมูล เหมาะกับการนำไปใช้กำหนดเกณฑ์เนื่องจากโมเดลมีการกำหนดตัวแปรที่จำเป็น อีกทั้งสามารถลำดับความสำคัญของตัวแปรอย่างชัดเจน และคาดว่าใช้ในการทำนายความสัมพันธ์ต่อการปรับลดขนาดของยากลุ่ม Statins ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates ร่วมกับ Statins เป็นระยะเวลาไม่นานได้ โดยโมเดลที่ได้ จะถูกนำมาทดสอบหาความถูกต้องแม่นยำในการทำนาย โดยวิธีที่นิยม ได้แก่ cross validation ซึ่งทำการแบ่งข้อมูลปริมาณเท่าๆ กันออกเป็นหลายชุด (k ชุด) แล้วทำการทดสอบวนไปจนครบจำนวนที่แบ่งไว้¹¹

วัตถุประสงค์

1. เพื่อสร้างโมเดลสำหรับทำนายความสัมพันธ์ของการใช้ Bisphosphonates สำหรับรักษาโรคกระดูกพรุนในระยะยาวต่อการลดปริมาณหรือความแรงของยากลุ่ม Statins ที่ได้รับ
2. เพื่อพัฒนาเกณฑ์การประเมินการใช้ยาในผู้ป่วย เพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาและลดค่าใช้จ่าย

ระเบียบและวิธีวิจัย

- 1) การเตรียมข้อมูลก่อนการทำเหมือง (Data preparation) การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทำนาย (predictive analytics) โดยทำการศึกษาดังนี้
 - 1.1) คัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยนอกที่มีการใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates ร่วมกับยากลุ่ม Statins ในคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2558
 - 1.2) นำชุดข้อมูล (data set) ของผู้ป่วยจากคลังข้อมูลระบบสารสนเทศคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีมาวิเคราะห์ ประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย และข้อมูลการได้รับยาในแต่ละครั้งที่เข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก มาทำความสะอาดข้อมูล (data cleansing) โดยการทำความสะอาดข้อมูลดังนี้
 - 1.2.1) กำจัดข้อมูลที่ไม่ถูกต้องออกจากชุดข้อมูล
 - 1.2.2) กำจัดข้อมูลผิดพลาดที่ไม่สามารถยืนยันตัวผู้ป่วยได้ (missing hospital number)
 - 1.3) คัดข้อมูลออกตามเกณฑ์คัดออก ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates เพื่อรักษาโรคอื่นที่ไม่ใช่โรคกระดูกพรุน หรือไม่ได้ใช้ยากลุ่ม Statins มาก่อนเริ่มการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วย Bisphosphonates หรือใช้ยาทั้งสองกลุ่มไม่เกิน 3 ปี
 - 1.4) กำหนดผลการเปลี่ยนแปลงการใช้ Statins ออกเป็น 2 กลุ่ม หากผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม Statins หลังจากที่ได้รับ Bisphosphonates นานกว่า 3 ปี ในความแรงที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนที่จะได้รับ Bisphosphonates จากความแรงระดับ high ลดลงเป็น moderate หรือ low หรือจากความแรงระดับ moderate ลดลงเป็น low จะจัดเป็นกลุ่ม “Lower” นอกจากนี้เหนือจากนี้ จะจัดเป็นกลุ่ม “Not lower”
 - 1.5) สร้างตัวแปรสำหรับใช้ในการวิเคราะห์เพิ่มเติม เนื่องจากข้อมูลที่ได้เป็นรายละเอียดของการได้รับ

ยาแต่ละชนิดในแต่ละครั้ง ซึ่งการสั่งจ่ายยาที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละครั้งนั้น อาจมีการปรับเปลี่ยนการใช้ยาที่แตกต่างไปจากเดิม เช่น มีการเปลี่ยนแปลงตัวยาสำคัญ ขนาดยา หรือวิธีการบริหารยา เป็นต้น ตัวแปรที่สร้างเพิ่ม ได้แก่

1.5.1) Defined daily dose (DDD) ซึ่งเป็นปริมาณยาโดยเฉลี่ยสำหรับการรักษาต่อวัน (ในขนาด maintenance dose) เพื่อใช้สำหรับเปรียบเทียบขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน¹⁷ ปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับหน่วยเป็นมิลลิกรัม(mg) จะถูกนำมาใช้คำนวณเป็น DDD ซึ่งปริมาณยาต่อ DDD ของยากลุ่ม Statins อ้างอิงจากองค์การอนามัยโลก (WHO) แต่สำหรับ Bisphosphonates อาศัยการคำนวณตามแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุน² ปริมาณยาต่อ DDD ของยาทั้งสองกลุ่ม แสดงใน **ตารางที่ 1**

1.5.2) ความแรงของยากลุ่ม Statins (Statin potency) แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ high,

moderate และ low เนื่องจากยาแต่ละรายการมีความแรงที่ต่างกันตามขนาดยาต่อหน่วยที่ต่างกันตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกากำหนดไว้¹⁸ จึงไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้จากค่า DDD โดยตรง เพื่อความถูกต้องในการนำไปสร้างโมเดลและวัดผลต่อไป การใช้ Statins จะถูกจัดกลุ่มตามความแรงของยากลุ่ม Statins ด้วยปริมาณ DDD ของตัวยาสำคัญแต่ละชนิด ดังแสดงใน **ตารางที่ 2**

2) การสร้างโมเดล (Data modeling)

ทำเหมืองข้อมูล เพื่อสร้างโมเดลโดยใช้เทคนิค decision tree ด้วยโปรแกรม RapidMiner Studio[®] version 6.5 เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่ที่นำมาวิเคราะห์เป็นข้อมูลชนิด nominal

3) การทดสอบประสิทธิภาพของโมเดล (Model validation)

ทดสอบประสิทธิภาพของโมเดลที่ได้ด้วยเทคนิค cross validation โดยใช้โปรแกรม RapidMiner Studio[®] version 6.5

ตารางที่ 1 ปริมาณยาต่อ DDD ของยากลุ่ม Bisphosphonates ที่ใช้รักษา/ป้องกันโรคกระดูกพรุน และยากลุ่ม Statins¹⁷

ยากลุ่ม Bisphosphonates		ยากลุ่ม Statins	
ตัวยาสำคัญ	ปริมาณยาต่อ DDD (mg)	ตัวยาสำคัญ	ปริมาณยาต่อ DDD (mg)
Alendronate	10	Atorvastatin	20
Alendronate/Cholecalciferol	10	Fluvastatin	60
Ibandronate	5	Pitavastatin	2
Risedronate	5	Pravastatin	30
Zoledronic acid	0.014	Rosuvastatin	10
		Simvastatin	30

ตารางที่ 2 ปริมาณ DDD ของยากลุ่ม Statins ตามความแรงของยา

ตัวยาสำคัญ	ปริมาณ DDD ของยากลุ่ม Statins ตามความแรงของยา		
	High	Moderate	Low
Atorvastatin	2 - 4	0.5 - 1	-
Fluvastatin	-	1.333	0.333 - 0.667
Pitavastatin	-	1 - 2	0.5
Pravastatin	-	1.333 - 2.667	0.333 - 0.667
Rosuvastatin	2 - 4	0.5 - 1	-
Simvastatin	2.667	0.667 - 1.333	0.333

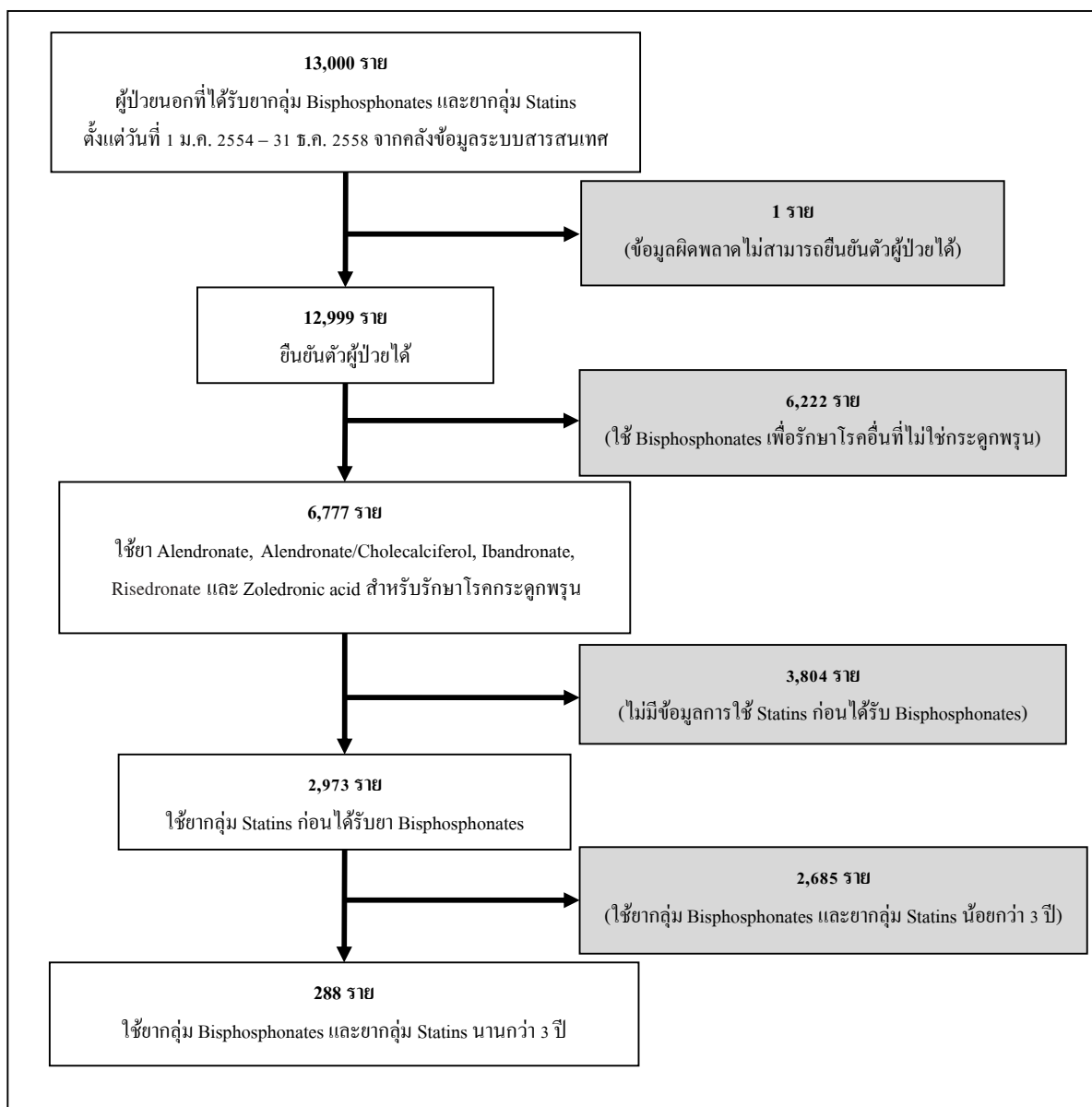
ผลการศึกษา

1) ข้อมูลกลุ่มประชากรที่ได้จากคลังข้อมูลระบบสารสนเทศ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มีผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้าทั้งสิ้น 13,000 ราย มี 1 ราย ที่ไม่สามารถยืนยันตัวตนผู้ป่วยได้ ผู้ป่วย 6,222 ราย ได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates เพื่อรักษาโรคอื่นที่ไม่ใช่โรคกระดูกพรุน ผู้ป่วย 3,804 ราย ไม่ได้รับยากลุ่ม Statins ก่อนได้รับยากลุ่ม Bisphosphonates ผู้ป่วย 2,685 ราย ใช้อย่างน้อยกลุ่มไม่เกิน

3 ปี เหลือผู้ป่วย 288 ราย ที่เข้าสู่การศึกษา รายละเอียดแสดงในภาพที่ 1

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ ถิ่นที่อยู่อาศัย สถานภาพ สัญชาติ อาชีพ ศาสนา จังหวัดและประเทศที่เกิด จังหวัดและประเทศที่เกิด รวมถึงรายละเอียดของการได้รับยา ในแต่ละครั้งที่มารับ ได้แก่ วันที่ได้รับยา ชื่อยา ความเข้มข้น และขนาด รูปแบบยา จำนวน และวิธีการบริหารยา ที่นำมาใช้ วิเคราะห์แสดงในตารางที่ 3



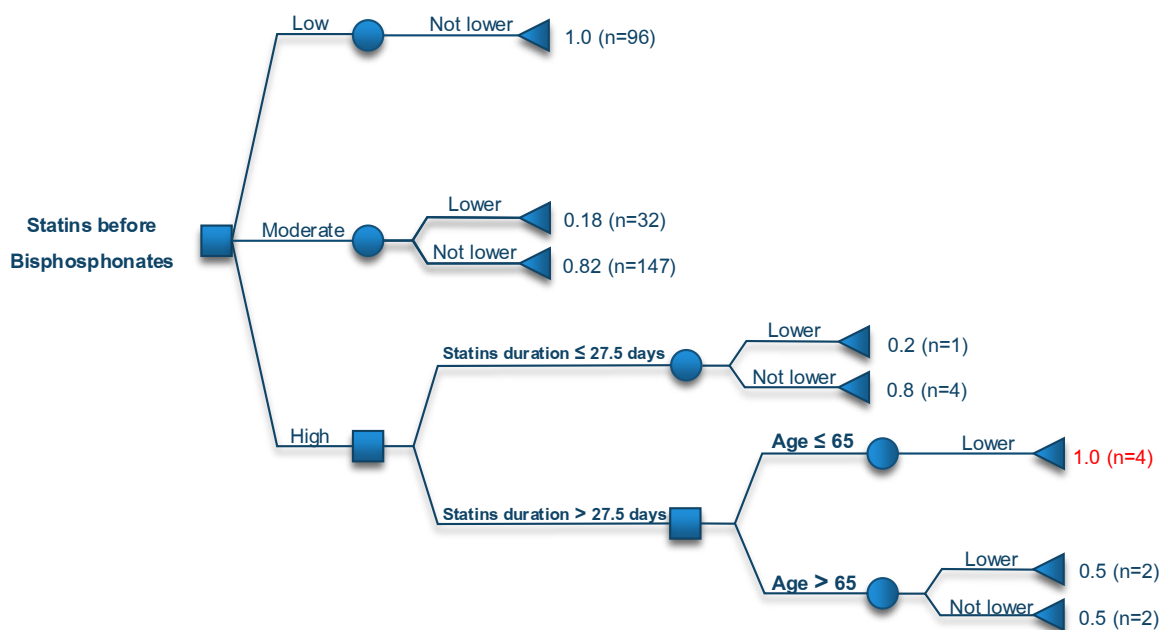
ภาพที่ 1 การคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้า - คัดออก

ตารางที่ 3 รายละเอียดข้อมูล ผู้ป่วยนอกที่มีการใช้ยากลุ่ม Bisphosphonates และ Statins สำหรับรักษาโรคกระดูกพรุน

Attribute	Data type	Statistic value
Gender	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> Male (15, 5.2%) Female (273, 94.8%)
Marital status	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> Married (197, 68.4%) Single (40, 13.9%) Widowed (35, 12.1%) Divorced (16, 5.6%)
Nationality <i>(Missing 1 data)</i>	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> Thai (279, 96.9%) Chinese (8, 2.8%)
Religious	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> Buddhist (281, 97.6%) Islam (4, 1.4%) Christian (2, 0.7%) Unknown (1, 0.3%)
Birth country	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> 1 Thailand (288, 100%)
Birth province	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> Bangkok (182, 63.2%) Nonthaburi (46, 16.0%) Pathum Thani (14, 4.9%) Samut Prakan (7, 2.4%) Ayuthaya (6, 2.1%) Other (33, 11.5%)
Residence	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> 1 Thailand (288, 100%)
Occupation	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> Housekeeper (104, 36.1%) Government officer (87, 30.2%) Retired Government Official (25, 8.7%) Contractor (16, 5.6%) Trader (15, 5.2%) Other (41, 14.2%)
Age	Integer	<p>Min: 38 Max: 91 Mean: 69.760 ± 10.027 Q1: 62 Q2: 71 Q3: 77 IQR: 15</p>
Statins before Bisphosphonates	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> Moderate (179, 62.2%) Low (96, 33.3%) High (13, 4.5%)
Statins after Bisphosphonates	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> Moderate (164, 56.9%) Low (110, 38.2%) High (14, 4.9%)
Statins duration (days)	Integer	<p>Min: 1 Max: 262 Mean: 51.385 ± 43.615 Q1: 14 Q2: 43 Q3: 76 IQR: 62</p>
Initial regimen of Bisphosphonates (DDD)	Polynomial	<ul style="list-style-type: none"> 1 DDD (288)
Bisphosphonates duration (days)	Integer	<p>Min: 1,084 Max: 2,190 Mean: 1,304.139 ± 161.537 Q1: 1,176 Q2: 1,288 Q3: 1,400 IQR: 224</p>

2) ผลการสร้างโมเดล

ผลการสร้างโมเดลด้วย decision tree โดยใช้โปรแกรม RapidMiner Studio[®] version 6.5 แสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 โมเดล decision Tree ที่สร้างโดยใช้โปรแกรม RapidMiner Studio[®] version 6.5

ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความแรงของ Statins ได้แก่ ความแรงของ Statins ครั้งสุดท้ายที่ได้รับก่อนได้รับ Bisphosphonates ระยะเวลาที่ใช้ Statins ครั้งสุดท้ายที่ได้รับก่อนได้รับ Bisphosphonates และอายุ ณ วันที่ใช้ Bisphosphonates ครั้งแรก ตามลำดับ

3) ทดสอบประสิทธิภาพโมเดล

ทดสอบประสิทธิภาพของโมเดลด้วยเทคนิค cross validation โดยใช้โปรแกรม RapidMiner Studio[®] version 6.5 เมื่อกำหนดให้ค่า k เท่ากับ 10 พบว่า โมเดลมีความแม่นยำ (accuracy) 86.45% ± 2.44% และมีความเที่ยงตรง (precision) 50.00% (positive class: Lower) ผลการทดสอบแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงผลการทดสอบความแม่นยำ (accuracy) และความเที่ยงตรง (precision)

		Actual value	
		Lower	Not lower
Predictive value	Lower	True positive (n=4)	False positive (n=4)
	Not lower	False negative (n=35)	True negative (n=245)
Accuracy		86.46% ± 2.44%	
Precision		50.00%	
True positive rate (Sensitivity)		$\frac{4}{4 + 35} \times 100$	
True negative rate (Specificity)		$\frac{245}{245+4} \times 100$	

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

จากผลการศึกษา พบว่า ข้อมูลที่ได้จากคลังข้อมูลระบบสารสนเทศคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยใช้ข้อมูลหลายอย่างที่คาดว่า เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการทำนายความสัมพันธ์ของการใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonates สำหรับรักษาโรคกระดูกพรุนนานมากกว่า 3 ปี ต่อการเปลี่ยนแปลงความแรงของยาในกลุ่ม Statins เมื่อนำมาสร้างโมเดลด้วย decision tree พบว่ามีเพียง 3 ตัวแปรที่มีผลต่อการปรับลดขนาดการใช้ยาในกลุ่ม Statins ได้แก่ ความแรงของ ยาในกลุ่ม Statins ครั้งสุดท้ายที่ได้รับก่อนได้รับ Bisphosphonates, ระยะเวลาที่ใช้ Statins ครั้งสุดท้ายที่ได้รับก่อนได้รับ Bisphosphonates และอายุของผู้ป่วย ณ วันที่ใช้ Bisphosphonates ครั้งแรก ตามลำดับ

โมเดลที่สร้างสามารถทำนายได้ว่า หากผู้ป่วยที่ได้รับ Statins ด้วยความแรงระดับ high เป็นระยะเวลา นานกว่า 27.5 วันก่อนได้รับ Bisphosphonates และเริ่มใช้ Bisphosphonates ขณะที่ยังไม่ถึง 65 ปี เป็นระยะเวลา นานเกินกว่า 3 ปี จะมีแนวโน้มที่สามารถปรับลดความแรงของยา Statins ลงได้

ถึงแม้ว่าโมเดลจะมีประสิทธิภาพด้านความแม่นยำค่อนข้างสูง แต่ในด้านความเที่ยงตรงนั้นค่อนข้างน้อย รวมถึงมีค่า false negative ค่อนข้างสูง (35 คน) ซึ่งอาจเกิดจากการเลือกใช้ยาในกลุ่ม Statins ที่มี potency สูงเกินความจำเป็นตั้งแต่แรก การนำโมเดลนี้ไปพัฒนาต่อโดยเพิ่มตัวแปรอื่นมาเป็นปัจจัยประกอบ นอกเหนือจากข้อมูลด้านการใช้ยา Bisphosphonates และ Statins ของผู้ป่วย เช่น ข้อมูลยาอื่นที่เข้าร่วม ข้อมูลการวินิจฉัยโรค ข้อมูลการทำหัตถการ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

รวมถึงการเพิ่มข้อมูลในระยะยาวเพื่อเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่าง อาจจะทำให้โมเดลมีความเที่ยงตรงมากขึ้น

ยาในกลุ่ม Statins เป็นยาลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือดที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย² สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้มีการตรวจเอนไซม์ตับ (liver enzymes) ก่อนเริ่มใช้ยาในกลุ่ม Statins และเมื่อพบอาการที่แสดงถึงความผิดปกติของตับ แต่ไม่ได้แนะนำให้มีการตรวจติดตามเอนไซม์ตับในระหว่างที่ผู้ป่วยใช้ยาในกลุ่มนี้⁹ ซึ่งการใช้ยาในกลุ่มนี้ในขนาดสูงเป็นระยะเวลานานจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาหลายอย่างนอกเหนือจากภาวะตับอักเสบ โดยเฉพาะภาวะที่ร่างกายมีการสลายตัวของกล้ามเนื้อลายอย่างเฉียบพลัน (rhabdomyolysis) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยแต่มีความรุนแรงที่สำคัญถึงขั้นเสียชีวิตได้ และมักสัมพันธ์กับการใช้ยาในกลุ่ม Statins ที่มีขนาดสูง นอกจากนี้ ยาในกลุ่ม Statins ยังมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย ซึ่งยาที่มีขนาดสูงและผู้ป่วยสูงอายุที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องก็มักจะพบความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาและอันตรกิริยาที่มากกว่า²⁰ โมเดลนี้ จึงน่าจะเป็นเครื่องมือหนึ่ง ที่ช่วยป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม Statins ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Statins ร่วมกับ Bisphosphonates ได้ ตัวอย่างการนำโมเดลไปประยุกต์ใช้กับการทำงานภายในโรงพยาบาล ในรูปแบบของแบบประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาในกลุ่ม Statins ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Statins ร่วมกับ Bisphosphonates ร่วมกันนานกว่า 3 ปี แสดงในภาพที่ 3

แบบประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาในกลุ่ม Statins		
ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Statins และ Bisphosphonates ร่วมกันนานกว่า 3 ปี (≥ 3 ปี)		
1. ความแรงของยาในกลุ่ม Statins (Statin potency) ที่ผู้ป่วยได้รับ ก่อนเริ่มใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonates		
<input type="checkbox"/> ความแรงระดับต่ำ (Low) ได้แก่ Fluvastatin 20 - 40 mg/day Pravastatin 10 - 20 mg/day Pitavastatin 1 mg/day Simvastatin 10 mg/day <i>คำแนะนำ : ยังไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนขนาดยาในกลุ่ม Statins</i>	<input type="checkbox"/> ความแรงระดับกลาง (Moderate) ได้แก่ Atorvastatin 10 - 20 mg/day Pitavastatin 2 - 4 mg/day Rosuvastatin 5 - 10 mg/day Fluvastatin 80 mg/day Pravastatin 40 - 80 mg/day Simvastatin 20 - 40 mg/day <i>คำแนะนำ : อาจพิจารณาปรับลดความแรงของยาในกลุ่ม Statins ได้</i>	<input type="checkbox"/> ความแรงระดับสูง (High) ได้แก่ Atorvastatin 40 - 80 mg/day Simvastatin 80 mg/day Rosuvastatin 20 - 40 mg/day กรุณาประเมินต่อข้อที่ 2
2. ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม Statins ก่อนเริ่มใช้ยาในกลุ่ม Bisphosphonates		
<input type="checkbox"/> ไม่เกิน 1 เดือน (≤ 1 เดือน) <input type="checkbox"/> มากกว่า 1 เดือน (> 1 เดือน)	<i>คำแนะนำ : อาจพิจารณาปรับลดความแรงของยาในกลุ่ม Statins ได้</i> กรุณาประเมินต่อข้อที่ 3	
3. อายุของผู้ป่วย		
<input type="checkbox"/> ไม่เกิน 65 ปี (≤ 65 ปี) <input type="checkbox"/> มากกว่า 65 ปี (> 65 ปี)	<i>คำแนะนำ : อาจพิจารณาปรับลดความแรงของยาในกลุ่ม Statins ได้</i>	

ภาพที่ 3 แบบประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาในกลุ่ม Statins ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Statins ร่วมกับ Bisphosphonates

จากตัวอย่างการประยุกต์ใช้ เมื่อพบผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม Statins และ Bisphosphonates นานกว่า 3 ปี แพทย์ หรือ เภสัชกร สามารถใช้แบบประเมินนี้เพื่อพิจารณาได้ว่า ผู้ป่วยรายนี้ควรต้อง ปรับลดความแรงของยาในกลุ่ม Statins หรือไม่ การประยุกต์ใช้ โมเดลนี้ในการพิจารณาความเหมาะสมใน การใช้ยาในกลุ่มนี้ จะช่วยให้เภสัชกรสามารถ intervention แพทย์ได้ และแพทย์ สามารถสั่งใช้ยา Statins ได้อย่างเหมาะสม และยังสามารถช่วยลด ค่าใช้จ่ายด้านยาจากการสั่งใช้ยาที่เกินความจำเป็นได้อีกด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ญ.ดร.อรลักษณ์ พัฒนาประทีป ภก.อภิชาติ จันทนิสร และ คุณอนุตเชษฐ พัฒนธีรปพน ที่ให้คำแนะนำ เกี่ยวกับ data mining, decision tree และข้อมูลทางคลินิก

เอกสารอ้างอิง

1. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9):1032-45.
2. Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro CV. *Pharmacotherapy handbook*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
3. FDA, US. FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures. Online Refencing, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm229800.htm> (2013, accessed 20 June 2016).
4. FDA, US. Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa) Information. Online Refencing, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm101551.htm> (2016, accessed 20 June 2016).
5. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013; 126(1): 13-20.
6. Gong L, Altman RB, Klein TE. Bisphosphonates pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21(1): 50-3.
7. Yezerka I, Hernandez JL, Olmos JM, Gonzalez MJ. Dyslipidemia and bone metabolism. A common

8. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis [abstract]. *Gen Pharmacol* 2000; 35(6): 287-96.
9. FDA, US. Statins. Online Refencing, <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm294358.htm> (2014, accessed 20 June 2016).
10. Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem* 2007; 40(9-10): 575-84.
11. เอกสิทธิ์ พัชรวงศ์ศักดิ์. การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยเทคนิค ดาต้า ไมน์นิ่ง เบื้องต้น ออนไลน์. วันที่เข้าถึง 25 พฤษภาคม 2559. แหล่งที่มา: http://dataminingtrend.com/2014/wp-content/uploads/2014/08/intro_data_mining_preview.pdf
12. Koh HC, Tan G. Data mining applications in healthcare. *J Healthc Inf Manag* 2011; 19(2): 65.
13. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(4): 315-21.
14. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Orre R. A data mining approach for signal detection and analysis. *Drug Saf* 2002; 25(6): 393-7.
15. Lindquist M, Stahl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RH. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf* 2000; 23(6): 533-42.
16. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(6): 512-8.
17. WHOCC. ATC/DDD Index. Online Refencing, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C10AA (2015, accessed 25 May 2016).
18. FDA, US. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. Online Refencing, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm#Relative> (2016, accessed 20 June 2016).

19. FDA, US. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Online Refencing, <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm> (2016, accessed 20 June 2016).
20. Pasternak RC, Smith Jr SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins¹². *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(3): 567-72.