

Investigation of Drug Interactions through Analysis of Prescribed Medications Association Rules Using the FP-growth Algorithm

Alihasan Ahmadipour¹, Afshin Sarafinejad^{2,3*}

1. PhD. Student in Medical Informatics, Faculty of Medical Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Associate Professor, PhD in Medical Informatics, Medical Informatics Research Center, Institute for Futures Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3. Clinical Informatics Research and Development Lab, Clinical Research Development Unit; Shafa Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

ARTICLE INFO:

Article History:

Received: 21 Jun 2024

Accepted: 10 Sep 2024

Published: 21 Sep 2024

*Corresponding Author:

Afshin Sarafinejad

Email:

asarafinejad@kmu.ac.ir

Citation: Ahmadipour A, Sarafinejad A. Investigation of Drug Interactions through Analysis of Prescribed Medications Association Rules Using the FP-growth Algorithm. *Journal of Health and Biomedical Informatics* 2024; 11(2): 166-75. [In Persian]

Introduction: The identification of hidden patterns in pharmaceutical data can enhance the performance of hospital pharmacies. One of the applications of advanced data analysis techniques is the identification of drug interactions.

Method: This study utilized data mining techniques using the FP-growth algorithm within the RapidMiner Studio® 10.1 environment to extract association rules and frequent pharmaceutical patterns. Data preprocessing and modeling were conducted based on the CRISP-DM model. The type and level of drug interactions were determined based on the algorithm's results and by referencing the database at www.drugs.com.

Results: The results included 17 association rules and 126 prescribing patterns, ranging from single-drug to four-drug combinations. Of the 64 two-drug prescribing patterns, 56 had no interactions, 6 had moderate interactions, 1 had a minor interaction, and 1 had a major interaction. Additionally, among the 19 three-drug patterns, 18 had no interactions, and only 1 had a moderate interaction. No interactions were observed in the four-drug prescribing pattern.

Conclusion: The results of this study can help stakeholders to improve the pharmaceutical supply chain, optimize prescriptions, reduce drug interactions, and lower costs. The identified patterns may also be integrated into a clinical decision support system. Although no significant drug interactions were observed, the identification of even a single major interaction highlights its importance and further underscores the practical role of computer applications in medicine.

Keywords: FP-Growth, CRISP-DM, Drug Interactions, RapidMiner, Association Rules



CrossMark

مقاله پژوهشی

تحلیل قوانین ارتباطی در تجویز داروها با استفاده از الگوریتم FP-Growth به منظور بررسی تداخلات دارویی

علی حسن احمدی پور^۱، افشین صرافی نژاد^{۲،۳*}

۱. دانشجوی دکتری انفورماتیک پزشکی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲. دکترای انفورماتیک پزشکی، دانشیار انفورماتیک پزشکی، مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، پژوهشکده آینده پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳. دفتر تحقیق و توسعه انفورماتیک بالینی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان شفا، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله

دریافت: ۱۴۰۳/۴/۱

پذیرش: ۱۴۰۳/۶/۲۰

انتشار برخط: ۱۴۰۳/۶/۳۱

*نویسنده مسئول:

افشین صرافی نژاد

ایمیل:

asarafinejad@kmu.ac.ir

ارجاع:

احمدی پور علی حسن، صرافی نژاد افشین. تحلیل قوانین ارتباطی در تجویز داروها با استفاده از الگوریتم FP-Growth به منظور بررسی تداخلات دارویی. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۳؛ ۱۱(۲): ۱۶۶-۷۵.

مقدمه: اکتشاف الگوهای پنهان در داده‌های دارویی، می‌تواند به بهبود عملکرد داروخانه‌های بیمارستانی کمک کند. یکی از کاربردهای الگوهای پیشرفته تحلیل داده‌ها، شناسایی تداخلات دارویی است.

روش کار: این مطالعه به روش داده‌کاوی با استفاده از الگوریتم FP-growth در محیط نرم‌افزار RapidMiner Studio® 10.1 برای استخراج قواعد ارتباطی و الگوهای پرتکرار دارویی انجام گرفت. پیش‌پردازش داده‌ها و مدل‌سازی بر اساس مدل CRISP-DM انجام شد. نوع و سطح تداخلات دارویی بر اساس نتایج الگوریتم و با مراجعه به پایگاه اطلاعاتی www.drugs.com تعیین گردید.

یافته‌ها: نتایج شامل ۱۷ قاعده ارتباطی و ۱۲۶ الگوی تجویز دارو بود که از تک دارویی تا چهار دارویی متغیر است. از ۶۴ الگوی تجویز دو دارویی، ۵۶ مورد فاقد تداخل، ۶ مورد با تداخل متوسط (Moderate)، ۱ مورد با تداخل جزئی (Minor) و ۱ مورد با تداخل شدید (Major) گزارش شد. همچنین، از ۱۹ الگوی سه دارویی، ۱۸ مورد بدون تداخل و تنها ۱ مورد دارای تداخل متوسط بود. در الگوی تجویز چهار دارویی هیچ تداخلی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه می‌تواند به ذی‌نفعان در بهبود زنجیره تأمین دارو، تجویز بهینه، کاهش تداخلات دارویی، کاهش هزینه‌ها کمک کند. چه بسا الگوهای کشف شده می‌توانند به عنوان بخشی از یک سیستم تصمیم‌یار بالینی مورد استفاده قرار بگیرند. هر چند که تداخلات دارویی قابل توجهی در این مطالعه مشاهده نشد، اما کشف حتی یک تداخل شدید (Major) اهمیت بسزایی دارد و نقش کاربردی کامپیوتر را در پزشکی می‌تواند آشکارتر سازد.

کلیدواژه‌ها: FP-Growth، CRISP-DM، تداخلات دارویی، RapidMiner، قواعد همبستگی

مقدمه

داروخانه یکی از بخش‌های حیاتی در بیمارستان‌ها است که وظایفی همچون تهیه، نگهداری، پردازش سفارش‌های دارویی و برخی لوازم پزشکی و توزیع دارو را بر عهده دارد [۱]. زیرسیستم‌های اطلاعات دارویی در بیمارستان‌ها، عمدتاً بر عملیات مدیریت داروها تمرکز دارند. این زیرسیستم‌ها اغلب تجمع داده‌های دارویی، الگوها و روابط پنهان تجویز و مصرف دارو در بیمارستان‌ها را تسهیل می‌کنند. اکتشاف الگوهای پنهان و دانش معتبر از داده‌های بزرگ، می‌تواند به بهبود مدیریت دارو، کنترل تداخلات دارویی، مدیریت مصرف و پیش‌بینی خرید، کمک کند. این بهبودها نه تنها برای پزشکان و داروسازان، بلکه برای مدیران بیمارستان و بیماران نیز مفید خواهند بود [۲]. تاکنون، تحقیقات محدودی در زمینه مدل‌سازی و شناسایی ارتباطات بین داروهای تجویز شده برای بیماران بستری انجام شده است [۳]. یکی از مهمترین کاربردهای کشف قواعد ارتباطی داروها، شناسایی تداخلات دارویی است. افزایش آگاهی از تداخلات دارویی به پزشکان این امکان را می‌دهد تا با انتخاب دقیق تر داروها، خطرات بالقوه ناشی از خطاهای تداخل دارویی را به حداقل رسانده و با نظارت بر روند تجویز دارو، پیشگیری مؤثرتری داشته باشند [۴]. با تولید سالانه داروهای جدید، تداخلات دارویی نیز به طور فزاینده‌ای در حال افزایش است. طبق آمار، حدود ۲۰٪ از جمعیت سالمند جامعه، حداقل ده دارو را به‌طور همزمان مصرف می‌کنند که خطر تداخلات دارویی را به شدت افزایش می‌دهد [۵]. این تداخلات می‌توانند عوارض ناگواری مانند مسمومیت دارویی و کاهش اثر داروها را به همراه داشته باشند. با این حال بین ۲۸ تا ۹۵ درصد از عوارض جانبی ناشی از مصرف داروها با کاهش خطاهای تجویز دارویی قابل پیشگیری هستند [۶]. استخراج تداخلات دارویی می‌تواند به جلوگیری از بروز عوارض ناخواسته در بیماران بستری کمک کرده و بهبود کیفیت درمان و کاهش هزینه‌ها را به همراه داشته باشد.

روش‌های مختلفی برای استخراج تداخلات دارویی پیشنهاد شده‌اند که به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: روش‌های داده‌کاوی مبتنی بر الگو و روش‌های یادگیری ماشین مبتنی بر ویژگی [۷]. بسیاری از مطالعات بر کشف الگوهای پرتکرار متمرکز بوده‌اند؛ به عنوان مثال Segura-Bedmar و همکاران، برخی الگوهای دارویی را با استفاده از دانش تخصصی داروسازان جمع‌آوری کردند [۸]. در مطالعه دیگری García-Blasco و همکاران با استفاده از استخراج الگوهای پرتکرار، تداخلات دارویی را شناسایی کردند [۹]. همچنین، مطالعه‌ای Kuo و همکاران با هدف شناسایی واکنش‌های دارویی مضر در داده‌های مراقبتی با الگوریتم Apriori انجام دادند [۱۰]. تحلیل نتایج مطالعه، نشان داد چه ترکیبی از داروها و ویژگی‌های بیماران منجر به واکنش‌های دارویی مضر می‌شوند.

در پژوهش حاضر، سعی شده که با استفاده از پایگاه داده واقعی داروخانه بیمارستان، به استخراج قوانین ارتباطی و الگوهای پرتکرار تجویز دارو پرداخته شود تا میزان تداخلات داروهای تجویز شده در بیمارستان‌ها تعیین و گزارش شوند. این مطالعه با استفاده از الگوریتم FP-Growth به دلیل سرعت و کارایی، کاربرد تحلیل مؤثر در مجموعه‌های بزرگ داده‌ای و همچنین شناسایی روابط پنهان و نادر بین داده‌ها انجام شده و در حقیقت انتظار می‌رود انجام چنین مطالعاتی با هدف شناسایی تداخلات دارویی در هر سیستم درمانی، به پزشکان کمک کند تا در تجویزهای دارویی خود دقت بیشتری داشته باشند. آگاهی کافی از این قبیل خطاها و پیشگیری عالمانه از تکرار آن‌ها، عملاً می‌تواند سبب بهبود کیفیت سرویس‌دهی در بیمارستان‌ها و عملکرد داروخانه‌ها و ارتقاء سلامتی بیماران گردد.

روش کار

مطالعه حاضر مبتنی بر مدل استاندارد CRISP-DM در داده‌کاوی انجام شد. این مدل دارای شش گام متوالی شامل درک محیط کسب‌وکار، درک داده، آماده‌سازی داده، مدل‌سازی، ارزیابی و اجرا است. مدل مذکور این امکان را فراهم می‌کند که یک پروژه داده‌کاوی به‌راحتی قابل‌درک یا بازبینی باشد [۱۱]. گام‌های این مدل برای انجام فرایند داده‌کاوی در زیر آمده است.

گام اول: درک محیط کسب و کار

محیط کسب‌وکار و منبع جمع‌آوری داده یکی از بیمارستان‌های فعال در بخش تروما است. داده‌های این مطالعه از پانزده بخش بستری بیمارستان استخراج شدند که شامل داده‌های تجویز دارویی بیماران بستری است. بیمارستان مورد مطالعه در زمان پاندمی کووید-۱۹ به عنوان بیمارستان معین برای بیماران کرونا، خدمات درمانی لازم را به آن‌ها ارائه می‌داد. بخش اعظمی از داروهای تجویز شده توسط



پزشکان در این دوره، برای درمان بیماران مبتلا به کرونا بوده است. بیمارستان دارای یک داروخانه مستقل است که داروهای مورد نیاز بیماران را تهیه می‌کند. همچنین، بیمارستان از یک سیستم اطلاعات داروخانه‌ای پیشرفته بهره می‌برد که در هر شیفت توسط سه نفر کاربر مدیریت می‌شود. این کاربران مسئول ثبت الکترونیکی و تحویل داروها هستند.

گام دوم: درک داده‌ها

مجموعه داده‌های مورد استفاده از ابتدا تا انتهای سال ۱۴۰۱ از سیستم اطلاعات بیمارستان به شکل اکسل استخراج شد. مجموعه داده اولیه شامل ۱۷۵۶۶۲ رکورد دارویی مربوطه به ۵۸۰۴ بیمار و شامل ۲۰ ویژگی (Attribute, Field) است. قالب داده‌ها در این مجموعه داده integer و nominal می‌باشند.

در این مجموعه داده هر بیمار بستری دارای چندین رکورد دارویی است و با استفاده از ویژگی serial از هم تفکیک می‌شوند. در این مجموعه داده مشخصات دارو در ویژگی drug name نگهداری می‌شود و بیشتر عملیات پردازشی بر روی این ویژگی است. این ویژگی دارای ۴۴۶ مقدار دارویی متفاوت است.

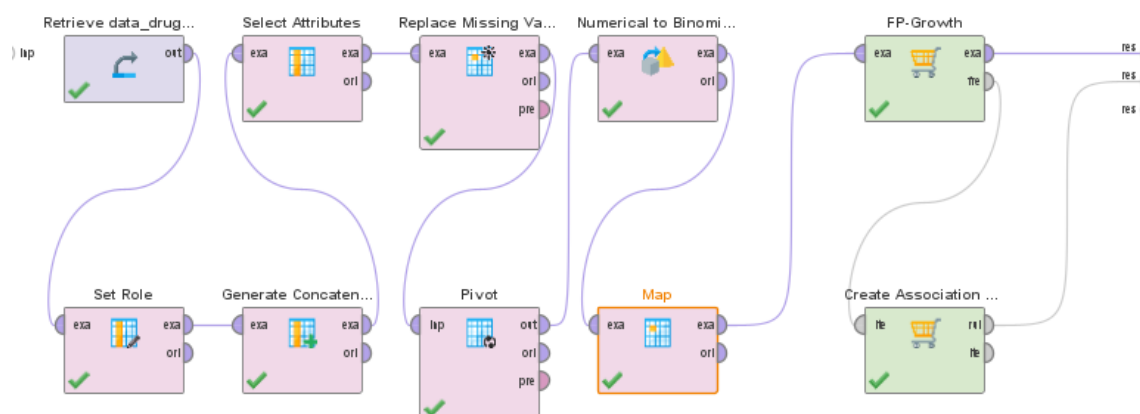
گام سوم: آماده‌سازی داده‌ها

بر اساس هدف مطالعه، از بین همه ویژگی‌ها، ویژگی‌های drug name, serial, attending physician و illness به‌عنوان ویژگی‌های مورد استفاده جهت داده‌کاوی انتخاب شدند. انتخاب این ویژگی‌ها با استفاده از اپراتور SELECT ATTRIBUTES در محیط RapidMiner Studio 10.1 انجام گرفت. برخی مقادیر ویژگی drug name مثل ماسک، گان، سرنگ و... دارو محسوب نمی‌شوند و جزو گروه لوازم دارویی و تجهیزات مصرفی هستند. برای تمیز ماندن داده‌ها، رکوردهای غیردارویی حاوی این مقادیر به‌عنوان داده غیرمرتبط شناخته و کنار گذاشته شدند و در نهایت تعداد رکوردها به ۴۹۲۶۵ رکورد تقلیل یافت. در این مجموعه داده، ویژگی‌های attending physician و family، ۳۳ رکورد مقادیر تهی داشتند و به دلیل ضرورت اصل یکپارچگی، سازگاری داده‌ها و همچنین اجرای بدون خطای مدل، با استفاده از اپراتور REPLACE MISSING VALUES با مقادیر مناسب جایگذاری شدند.

برای سازماندهی داده‌ها، یک جدول محوری با استفاده از اپراتور Pivot در محیط نرم‌افزار RapidMiner ایجاد و در تنظیمات پارامترهای این اپراتور، Group by Attribute را برابر ویژگی Serial، Column Grouping Attribute برابر ویژگی drug name قرار داده شد و این کار منجر به ایجاد یک جدول گسترده با ۵۸۰۴ سطر و ۴۴۶ ستون گردید. در این جدول، سطرها، معرف پرونده هر بیمار بستری و ستون‌ها، معرف اقلام دارویی تجویز شده است. برای اجرای الگوریتم FP-Growth، لازم است شکل ورودی داده‌ها به Binominal تبدیل شوند و این کار در محیط نرم‌افزار RapidMiner با استفاده از اپراتور Numerical to Binominal انجام شد. با انجام این اپراتور مقادیر عددی غیرصفر به True و مقادیر صفر با استفاده از اپراتور MAP به False نگاشت شدند.

گام چهارم: مدل سازی

پس از آماده‌سازی داده‌ها، در این گام داروهای تجویزی پرتکرار با استفاده از الگوریتم FP-Growth استخراج شد. الگوریتم FP-Growth به دلیل ساختار بهینه و کارآمدی آن برای کشف الگوهای پرتکرار و کاهش استفاده از حافظه انتخاب شد. این الگوریتم به‌خوبی قادر است بدون تولید کاندیداهای مکرر، قواعد ارتباطی بین داروهای تجویزی را استخراج کند. این الگوریتم در محیط RapidMiner با استفاده از اپراتور FP-Growth انجام شد. پس از استخراج داروهای تجویزی پرتکرار، قواعد ارتباطی بین داروها با استفاده از اپراتور CREATE ASSOCIATION RULES مشخص شد. نتایج حاصل از این دو اپراتور در بخش نتایج آورده شده‌اند. در شکل ۱ اپراتورهای مورد استفاده برای آماده‌سازی و مدل‌سازی در محیط نرم‌افزار RapidMiner آمده است.



شکل ۱: اپراتورهای مورد استفاده جهت آماده سازی داده ها و مدل سازی

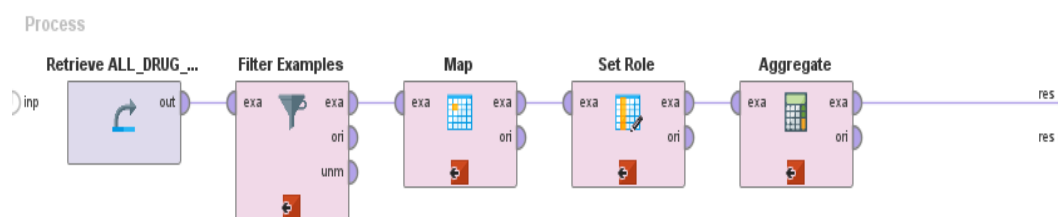
یکی از کاربردهای الگوهای پرتکرار دارویی، کشف تداخلات دارویی است. تداخلات دارویی بر اساس ماهیت آن‌ها به انواع مختلفی دسته بندی می شوند. تداخلات دارویی اغلب به عنوان دارویی فارماکودینامیک یا فارماکوکینتیک دسته بندی می شوند. تداخل دارویی فارماکودینامیک مربوط به اثر دارو بر بدن و تداخل دارویی فارماکوکینتیک مربوط به اثر بدن بر دارو است [۱۲]. بر اساس دسته بندی دیگری سه نوع اساسی تداخل دارویی وجود دارد.

تداخل دارو - دارو: زمانی رخ می دهد که یک دارو با یک یا چند دارو دیگر واکنش نشان می دهد.

تداخل دارو - غذا/نوشیدنی: وقتی غذا یا نوشیدنی ای که مصرف می کنید بر روی یک دارو تأثیر می گذارد، این تداخل رخ می دهد.

تداخل دارو - شرایط پزشکی: وقتی شما مشکلات سلامتی دارید که باعث شود مصرف برخی از داروها برای شما خطرناک باشد، این تداخل رخ می دهد [۱۳].

بر اساس دسته بندی پایگاه علمی Lexicomp تداخلات دارویی به سه سطح Major، Moderate و Minor تقسیم می شوند [۱۴]. در این گام، تداخلات دارویی بر اساس الگوهای داروهای تجویزی کشف شده با استفاده از الگوریتم FP-Growth بررسی شدند. باتوجه به این که در این مطالعه داده های مربوط به داروهای غیربیمارستانی بیماران ثبت نشده بود و داده های مصرف غذا یا شرایط پزشکی خاص بیماران نیز در دسترس نبود، الگوهای تک دارویی به دلیل عدم وجود تداخل حذف گردیده و صرفاً تداخلات دارویی بین سایر مجموعه الگوهای دو دارویی، سه دارویی و چهار دارویی انتخاب شدند. برای این کار ابتدا یک جدول در قالب excel با شش ویژگی با نام های item2, item3, item4, numbers of drug, Type of drug, Level of drug ایجاد شد که سه ویژگی اول، شامل داروهای است که باهم تداخل دارند، ویژگی چهارم تعداد داروهای تداخلی، ویژگی پنجم نوع تداخل و ویژگی ششم سطح تداخل داروها هستند. در ادامه بر اساس پایگاه علمی اطلاعات دارویی www.drugs.com نوع و سطوح تداخلات دارویی بررسی و نتیجه آن را در فایل ثبت شد. در ادامه پس از وارد کردن فایل در محیط نرم افزار rapidminer و انجام برخی پیش پردازش ها طبق شکل ۲ با اجرای اپراتور AGGREGATE، آمار و اطلاعات میزان تداخلات دارویی استخراج شد.



شکل ۲: اپراتورهای مورد استفاده برای استخراج میزان تداخلات دارویی



گام پنجم: ارزیابی

در گام ارزیابی، مجموعه داده‌ای که تحت پردازش الگوریتم FP-Growth قرار گرفته‌اند، مقادیر پشتیبانی و اطمینان را تولید خواهد کرد. هدف اصلی مرحله ارزیابی، اطمینان حاصل کردن از دقت و صحت مرحله مدل‌سازی است تا خروجی‌های تولید شده با انتظارات مطلوب همخوانی داشته باشند. شاخص‌های ارزیابی قوانین ارتباطی که برای تحلیل روابط بین داروها به کار گرفته شد، شامل موارد زیر است: Support: نسبت الگوی داروهای پرتکرار به همه رکوردهای دارویی است. به منظور کشف حداکثر الگوهای پرتکرار مقدار Support برابر ۰/۲ در نظر گرفته شد.

Confidence: احتمال رخداد یک رابطه بین داروها. مقدار این پارامتر برابر ۰/۷ در نظر گرفته شد. Lift: این شاخص احتمال وقوع رابطه را با واقعیت وقوع آن مقایسه می‌کند که اگر این شاخص به یک نزدیک باشد نشان‌دهنده این است که رابطه مهمی بین دو طرف وجود ندارد و واقعیت و احتمال وقوع به هم نزدیک هستند. مقدار مجاز این پارامترها در نرم افزار RapidMiner بین ۰ و ۱ است. در بخش بحث این شاخص‌ها بیشتر توضیح داده شده است.

گام ششم: استقرار

گام استقرار شامل اقدامات پیاده‌سازی مدل برای استفاده و بهره‌برداری توسط ذی‌نفعان در بیمارستان‌ها است. مدل استخراج شده می‌تواند به عنوان یک سیستم تصمیم یار بالینی (Clinical Decision Support System) مورد استفاده قرار گیرد. به عنوان مثال، قوانین استخراج شده می‌توانند در سیستم‌های هشداردهی خودکار پیاده‌سازی شوند که در زمان تجویز دارو به پزشکان هشدارهای لازم در مورد تداخلات دارویی ارائه دهد. همچنین می‌توان از قوانین استخراج شده در پیاده‌سازی سیستم‌های خبره آنتولوژی محور و سیستم‌های تصمیم یار پزشکی استفاده نمود. ایده حاصل از این پژوهش، می‌تواند منجر به تدوین مدل‌های مبتنی بر قانون (Rule-Based) ساده‌ای شود که با تطبیق لیست‌های تداخلات، هنگام ثبت دستورات دارویی، هشدارهای جدی در خصوص تداخلات خطرناک دارویی به پزشکان یا پرستاران ارائه دهد.

نتایج

جدول ۱: قواعد ارتباطی استخراج شده

ردیف	مفروض (Premised)	نتیجه (Conclusion)	مقدار پشتیبانی (Support)	اطمینان (Confidence)	ضریب افزایش (Lift)
۱	Ondansetron4Mg Amp	Paracetamol amp	۰/۱۳۶	۰/۷۴۷	۱/۳۲
۲	Gentamicin Sulfate (Systemic) 80 Mg/2 ml	Cefazolin 1 g/vial dana daru	۰/۰۸۳	۰/۷۳۴	۲/۲۲
۳	Cefazolin 1 G/Vial Dana Daru, Pantoprazole 40 Mg IV	Paracetamol amp	۰/۰۷۸	۰/۹۲۲	۱/۶۴
۴	Dexamethasone 8 Mg/2 ml , Pantoprazole 40 Mg IV	Paracetamol amp	۰/۰۶۵۴	۰/۷۹۳	۱/۴۰
۵	Pantoprazol 40Mg Cap Tasnim, Pantoprazole 40 Mg IV	Paracetamol amp	۰/۰۶۴	۰/۷۶۵	۱/۳۵
۶	Vit. C (Ascorbic Acid) 500 Mg یخچالی	Paracetamol amp	۰/۰۶۲	۰/۷۷۳	۱/۳۷
۷	Cefazolin 1 G/Vial Dana Daru, Gentamicin Sulfate (Systemic) 80 Mg/2 ml	Paracetamol amp	۰/۰۶۰	۰/۷۳	۱/۳۰
۸	Paracetamol Amp, Gentamicin Sulfate (Systemic) 80 Mg/2 ml	Cefazolin 1 g/vial dana daru	۰/۰۶۰	۰/۷۸	۲/۳۷
۹	Pantoprazole 40 Mg IV , Ondansetron4Mg Amp	Paracetamol amp	۰/۰۵۸	۰/۷۶۹	۱/۲۶
۱۰	Azithromycin 500Mg Cap	Ceftriaxone 1g lalborz daru	۰/۰۵۵	۰/۷۷۹	۳/۰۷
۱۱	Paracetamol Amp, Salbutamol 100 Mcg/Puff	Dexamethasone 8 mg/2 ml	۰/۰۵۳	۰/۷۴۲	۲/۹۶
۱۲	Cefazolin 1 G/Vial Dana Daru, Ondansetron4Mg Amp	Paracetamol amp	۰/۰۵۲	۰/۸۱	۱/۴۴
۱۳	Bromhexine Hcl 4 Mg/5 ml	Dexamethasone 8 mg/2 ml	۰/۰۴۵۶	۰/۷۳۶	۲/۹۳
۱۴	Pantoprazol 40Mg Cap Tasnim, Ketorolac 30 Amp	Paracetamol amp	۰/۰۴۳	۰/۸۱۲	۱/۴۴
۱۵	Paracetamol Amp, Meropenm 1000Mg Injection Dana	Vancomycin 500mg Vial dana daru	۰/۰۴۳	۰/۷۴۸	۶/۶۰
۱۶	Mupirocin 2 %	Paracetamol amp	۰/۰۴۲	۰/۷۵۵	۱/۳۳۹
۱۷	Remdesivir 100Mg Injection	Dexamethasone 8 mg/2 ml	۰/۰۴۱۱	۰/۹۰۵	۳/۶۱

نتایج این پژوهش در سه دسته اصلی شامل قواعد ارتباطی، الگوهای پرتکرار و میزان تداخلات دارویی تقسیم بندی و ارائه شده‌اند.

الف) قواعد ارتباطی: بر اساس اصل $A \Rightarrow B$ است نشان می‌دهد در صورت وقوع پیشامد A، با چه احتمالی پیشامد B رخ می‌دهد. به عبارت دیگر، A به عنوان پیش فرض و B به عنوان نتیجه در نظر گرفته می‌شوند. در این قاعده A را پیش فرض یا پیشامد (Premised) و B را پیامد یا نتیجه (Conclusion) می‌نامند. در جدول ۱ قواعد ارتباطی استخراج شده به همراه مقدار پشتیبان و اطمینان آن‌ها آمده‌اند.

ب) الگوهای پرتکرار تجویز دارو: نتایج دیگری که از اجرای مدل به دست آمد، الگوهای پرتکرار تجویز دارویی است. براساس خروجی مدل تعداد ۱۲۶ الگوی تجویز پرتکرار، شامل ۴۲ الگوی تجویز تک دارویی، ۶۴ الگوی تجویز دو دارویی، ۱۹ الگوی تجویز سه دارویی و یک الگوی تجویز چهاردارویی استخراج شد.

در جدول ۲، ۱۵ الگوی تجویز با بیشترین مقدار پشتیبان آورده شده‌اند. بر اساس این جدول داروی Paracetamol amp دارای مقدار پشتیبان ۰/۵۶۴ است، این بدان معناست که این دارو برای ۵۶/۴٪ بیماران بستری در بیمارستان در سال ۱۴۰۱ تجویز شده‌اند و در ردیف ۷، دو داروی Paracetamol amp و Cefazolin 1 g/vial dana daru دارای مقدار پشتیبان ۰/۲۰۱ است، این بدان معنی است که این دو دارو با هم برای ۲۰/۱٪ بیماران تجویز شده‌اند.

جدول ۲: داروهای تجویزی با بیشترین مقدار پشتیبان

ردیف	اندازه (size)	مقدار پشتیبان (Support)	آیتم ۱	آیتم ۲
۱	۱	۰/۵۶۴	Paracetamol amp	
۲	۱	۰/۳۳۰	CEFAZOLIN 1 g/vial dana daru	
۳	۱	۰/۲۷۵	Pantoprazol 40mg cap tasnim	
۴	۱	۰/۲۵۳	CEFTRIAZONE 1g lalborz daru	
۵	۱	۰/۲۵۱	DEXAMETHASONE 8 mg/2 ml	
۶	۱	۰/۲۱۵	PANTOPRAZOLE 40 mg IV	
۷	۲	۰/۲۰۱	Paracetamol amp	CEFAZOLIN 1 g/vial dana daru
۸	۲	۰/۱۸۷	Paracetamol amp	Pantoprazol 40mg cap tasnim
۹	۱	۰/۱۸۳	ONDANSETRON4mg AMP	
۱۰	۲	۰/۱۷۷	Paracetamol amp	DEXAMETHASONE 8 mg/2 ml
۱۱	۲	۰/۱۵۶	Paracetamol amp	PANTOPRAZOLE 40 mg IV
۱۲	۲	۰/۱۴۰	Pantoprazol 40mg cap tasnim	DEXAMETHASONE 8 mg/2 ml
۱۳	۲	۰/۱۳۷	Paracetamol amp	ONDANSETRON4mg AMP
۱۴	۲	۰/۱۳۴	Paracetamol amp	CEFTRIAZONE 1g lalborz daru
۱۵	۱	۰/۱۲۶	PETHIDINE 50 mg/ ml	

ج) تداخلات دارویی: بر اساس نتایج حاصله از الگوریتم FP-Growth، از میان ۱۲۶ مجموعه الگوی تجویز دارو، ۴۳ الگوی تجویز تک دارویی و ۸۴ الگوی دیگر تجویزهای دو دارویی، سه دارویی و چهار دارویی بود که در این مطالعه تداخلات دارویی بین ۸۴ الگو بررسی شد. نتایج حاصله از اجرای مدل در نرم افزار RapidMiner در جدول ۳ آمده است.

بر اساس این جدول از میان ۶۳ الگوی تجویز دو دارویی، تعداد ۵۶ الگو فاقد تداخل دارویی، ۶ الگو دارای سطح تداخل Moderate و ۱ الگو سطح تداخل Minor و ۱ الگو هم Major بود. تداخل Major از نوع Drug-Drug Interaction و بین دو داروی ۲mg/ ۸ml و Dexamethasone و ۵۰۰ mg tab Levofloxacin بود. از میان ۱۹ الگوی تجویز سه دارویی ۱۸ الگو فاقد تداخل دارویی و ۱ الگو در سطح Moderate با نوع تداخل Drug-Drug Interaction بود. در الگوی تجویز چهار دارویی تداخلی مشاهده نگردید.



جدول ۳: سطح تداخلات دارویی به تفکیک نوع تداخلات

ردیف	تعداد داروی تجویز شده (the number of drugs prescribed)	سطح تداخلات دارویی (level of drug interaction)	نوع تداخلات دارویی (type of drug interaction)	تعداد (count)
۱	2 Drugs	Major	Drug - Drug Interactions	۱
۲	2 Drugs	Minor	Drug - Drug Interactions	۱
۳	2 Drugs	Moderate	Drug - Drug Interactions	۴
۴	2 Drugs	Moderate	Drug - Drug Interactions	۲
۵	2 Drugs	Unknown	No Interaction Information Available	۵۶
۶	3 Drugs	Moderate	Drug - Drug Interactions	۱
۷	3 Drugs	Unknown	No Interaction Information Available	۱۸
۸	4 Drugs	Unknown	No Interaction Information Available	۱

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه با هدف شناخت برخی از قواعد پنهان بین تجویزهای دارویی انجام شد و توانست رفتار نسخه نویسی دارویی را در یک بیمارستان نمایش دهد. همچنین این پژوهش می تواند سایر محققان علاقه مند را به شناسایی این نوع ارتباطات در سیستم های سلامت تشویق کند.

در پژوهش حاضر، با بررسی داده های ساده ثبت شده مرتبط به نسخ بیمارستان، نسبت متفاوتی از ترکیب های دارویی تجویز شده به بیماران توسط پزشکان و توزیع توسط داروخانه به عنوان بخشی از برنامه درمانی گزارش شد. در این مطالعه نتایج به دست آمده از داده کاوی به سه بخش قواعد ارتباطی، الگوهای پرتکرار دارویی و تداخلات دارویی تقسیم شدند. مقادیر پشتیبانی و اطمینان الگوهای پنهان و قواعد ارتباطی کشف شده، برای پزشکان، داروسازان و واحدهای مالی بیمارستان از اهمیت بالایی برخوردار است. بر اساس جدول ۳ یکی از مهمترین نتایج این بود که داروی Paracetamol amp با احتمال ۹۲/۲٪ به همراه دو داروی CEFZOLIN 1g و PANTOPRAZOLE 40mg تجویز شده است. داروی PANTOPRAZOLE برای درمان برخی مشکلات معده و مری استفاده می شود [۱۵] و داروی CEFZOLIN به عنوان آنتی بیوتیک برای درمان عفونت باکتریایی کاربرد دارد و داروی Paracetamol amp برای تسکین دردهای خفیف تا متوسط و برای کاهش تب استفاده می شود که عملاً یک ترکیب قابل انتظار و منطقی است. در این مطالعه به دلیل حجم کم داده و تنوع محدود داروها، تعداد کمتری از قواعد ارتباطی استخراج شد. همچنین به دلیل این که داروهای تجویزی بیمارستان مورد مطالعه، در دامنه مشابهی قرار داشتند، قواعد محدودتری در نتیجه اجرای الگوریتم شناسایی شدند. به طور کلی قوانین ارتباطی استخراج شده با دستورالعمل های واقعی تجویز دارو در این بیمارستان تناسب دارند.

یکی از الگوهای بازیابی شده نشان داد، پزشکان برای ۵۶ درصد از بیماران بستری شده، داروی Paracetamol amp را تجویز کردند. داروی Paracetamol amp جایگاه منحصر به فردی در میان داروهای ضد درد و کاهش عوارض جانبی دارد [۱۶]. از آنجایی که بیمارستان مرکز ترومای شهر هست؛ لذا این حجم از تجویز دارو دور از انتظار نیست. اما نکته ای حائز اهمیت این است که مسئولین بیمارستان در خرید، انبار و موجودی این دارو در داروخانه باید دقت ویژه ای داشته باشند.

تاکنون مطالعات مشابهی اما با اهداف و رویکرد متفاوتی انجام گرفته است. در مطالعه ای که David باهدف استخراج قوانین ارتباطی بین داروهای تجویزی برای کودکان بستری در بیمارستان با استفاده از الگوریتم FP-Growth انجام داد، علی رغم تعداد ۶۵۴ ویژگی، ۵۴۱۶۵ رکورد و حداقل مقدار پشتیبانی ۰/۳، فقط ۱۰ الگوی پرتکرار استخراج شد [۱۷]. مطالعه دیگری Khader و همکاران با هدف کاهش زمان اجرای الگوریتم FP-GROWTH برای استخراج تداخلات دارویی انجام دادند. یافته های این مطالعه نشان داد کاهش زمان اجرای الگوریتم بستگی به مقدار min support دارد. همچنین کاهش ویژگی های با مقادیر تهی، باعث افزایش سرعت اجرای الگوریتم می شود [۱۸].

تفاوت مطالعه حاضر با سایر تحقیقات موجود، در فرآیند اجرای داده کاوی است که از یک ساز و کار منطقی برخوردار است و می تواند به عنوان یک الگوی کلی برای بررسی داده های بزرگ تر مورد استفاده قرار گیرد. این روش برای تحلیل میلیون ها رکورد ثبت شده در

بیماران سرپایی و بستری نیز کاربرد دارد. تفاوت دیگر این مطالعه در تعداد کم ویژگی‌های استفاده شده به نسبت سایر مطالعات است که باعث افزایش سرعت پردازش فرآیند داده‌کاوی شده است.

درمورد کنترل تداخلات دارویی بر اساس نتایج به‌دست‌آمده، ۸۴ الگوی تجویز دو دارویی تا چهار دارویی با مقادیر پشتیبان متفاوت براساس پارامترهای تعیین شده، در پرونده بیماران بستری وجود داشت. از نظر گروه پژوهش، این تعداد الگوی تجویز دارو نسبت به تعداد بیماران بستری، اندک است. این موضوع ممکن است به دلیل حجم پایین داده‌ها، تجویز داروهای مشابه، تجویز داروهای غیر تخصصی و معمول و حجم پایین تجویزی هم‌زمان برای افراد سالمند در مقایسه با بیماران غیر سالمند باشد. در این مطالعه تعداد بیماران سالمند (۶۵ سال و بالاتر) برابر ۱۴۲۵ نفر (معادل ۲۴/۸ درصد) و تعداد بیماران زیر ۶۵ سال ۴۳۷۹ نفر (معادل ۷۵/۲ درصد) بود [۵].

بررسی تداخلات دارویی بر روی این ۸۴ الگوی تجویز دارو، نشان داد که میزان تداخلات دارویی در این بیمارستان قابل توجه نیست که نشان‌دهنده دقت پزشکان در زمان تجویز دارو است. با این حال، کشف حتی یک تداخل دارویی Major می‌تواند از مسمومیت دارویی یا حتی مرگ یک بیمار جلوگیری کند و این ارزش افزوده استفاده از چنین روش‌ها و ابزارهایی است که با پیشگیری از یک مخاطره تهدیدکننده حیات، اهمیت کشف تداخلات دارویی را برجسته تر می‌سازد.

استفاده از الگوریتم‌های داده‌کاوی بر روی داروهای تجویزی در بیمارستان‌ها اطلاعات ارزشمندی برای ذی‌نفعان فراهم می‌کند. یافته‌های این مطالعه پیامدهای مهمی برای مدیران بیمارستان و مسئولین داروخانه‌ها دارد، از جمله بهبود تأمین، تجویز و مصرف دارو، کاهش تداخلات دارویی، کاهش هزینه‌ها و افزایش کیفیت خدمات دارویی در بیمارستان. در بخش‌های بستری، پزشکان اغلب چندین دارو به صورت هم‌زمان تجویز می‌کنند که کشف ارتباطات بین داروها به منظور شناسایی تداخلات دارویی و کاهش آن‌ها بسیار حیاتی است. از طرف دیگر مدیران بیمارستان‌ها می‌توانند با انجام چنین مطالعاتی میزان مصرف داروها را پیش‌بینی کرده و نیازهای آتی بیمارستان را برای خرید، انبار و نگهداشت دارو تخمین بزنند [۱۹].

داروسازان نیز با شناسایی ارتباطات بین داروها، قادر خواهند بود چیدمان داروها در قفسه‌ها را بهینه‌سازی کرده و داروهای مرتبط را برای سهولت دسترسی فیزیکی در کنار هم قرار دهند [۲۰، ۲۱]. به طور کلی، شناسایی قواعد ارتباطی منجر به افزایش بهره‌وری عملکرد داروخانه بیمارستان و بهبود کیفیت مراقبت و درمان بیماران می‌شود.

از محدودیت‌های این مطالعه بررسی داروهای تجویزی یک بیمارستان عمومی بود که گستردگی و تنوع تجویزی دارو چندان زیاد نبود. توصیه می‌شود برای تحقیقات آینده، به‌منظور شناسایی تداخلات دارویی از این مدل در بیمارستان‌های تخصصی و فوق تخصصی که حجم تراکنش‌های دارویی بیشتری دارند، استفاده شود. همچنین پیشنهاد می‌شود الگوهای تجویز دارویی کشف شده در قالب یک سیستم تصمیم‌یار بالینی تعریف گردند تا بتواند هم‌زمان با تجویز دارو، نسبت به تداخلات دارویی به پزشکان هشدار لازم را ارائه دهند. از محدودیت‌های دیگر این مطالعه تعداد کم پزشکان تجویز کننده دارو در بیمارستان بود که منجر به تجویز داروهای با تشابه بیشتری در طول زمان شد. اگر تعداد پزشکان بیشتری در این بیمارستان به درمان بیماران اشتغال داشتند، امکان داشت هم تنوع تجویزی دارو بیشتر شده و هم قواعد ارتباطی متنوع‌تر و مهم‌تری استخراج گردد.

قواعد ارتباطی استخراج شده در پیاده‌سازی سیستم هستی‌شناسی دارویی و طراحی سیستم‌های تصمیم‌یار پزشکی کاربرد دارند. همچنین با کشف الگوهای تجویز پزشکان، می‌توان به طراحی و توسعه سیستم‌های خبره دارویی پرداخت. داده‌کاوی داروهای تجویزی، این امکان را فراهم می‌کند که سبک تجویز داروی پزشکان مختلف برای بیماران مشابه قابل مقایسه باشد و روش‌های بهینه‌تری برای تجویز دارو شناسایی گردد. در مطالعات آینده حتی می‌توان ارتباط دوزهای دارویی را بر اساس مدل‌های داده‌کاوی استخراج و مقایسه نمود.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

حمایت مالی

هیچ‌گونه حمایت مالی از هیچ مؤسسه‌ای وجود نداشته است.



کد اخلاق

کد اخلاق این مطالعه با شماره IR.KMU.AH.REC.143.122 از دانشگاه علوم پزشکی کرمان گرفته شده است.

سهم مشارکت نویسندگان

دو نویسنده مقاله، سهم یکسانی در نگارش داشته اند.

References

- [1]. Clark M. Management sciences for health. mds-3: Managing access to medicines and health technologies. Arlington, VA: Management Science for Health Drug Supply; 2012.
- [2]. Chen PT, Lin CL, Wu WN. Big data management in healthcare: Adoption challenges and implications. International Journal of Information Management 2020;53:102078. <https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2020.102078>
- [3]. Yoosofan A, Ghajar FG, Ayat S, Hamidi S, Mahini F. Identifying association rules among drugs in prescription of a single drugstore using Apriori method. Intelligent Information Management 2015;7(5):253-9. doi:10.4236/iim.2015.75020
- [4]. Blower P, De Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized?. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2005;55(2):117-42. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.03.007>
- [5]. Smets HL, De Haes JF, De Swaef A, Jorens PG, Verpooten GA. Exposure of the elderly to potential nephrotoxic drug combinations in Belgium. Pharmacoepidemiology and drug safety 2008;17(10):1014-9. <https://doi.org/10.1002/pds.1641>
- [6]. Kass-Bartelmes BL. Reducing and preventing adverse drug events to decrease hospital costs. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.
- [7]. Zhang T, Leng J, Liu Y. Deep learning for drug-drug interaction extraction from the literature: a review. Briefings in Bioinformatics 2020;21(5):1609-27. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz087>
- [8]. Segura-Bedmar I. Application of information extraction techniques to pharmacological domain: extracting drug-drug interactions; 2010.
- [9]. García-Blasco S, Danger Mercaderes R, Rosso P. Drug-Drug interaction detection: A new approach based on maximal frequent sequences; 2010. Available from: <http://hdl.handle.net/10045/85174> [In Spanish]
- [10]. Kuo MH, Kushniruk AW, Borycki EM, Greig D. Application of the Apriori algorithm for adverse drug reaction detection. In: Detection and Prevention of Adverse Drug Events. IOS Press; 2009. p. 95-101.
- [11]. Santos MF, Azevedo CS. Preâmbulo [a] "Data mining: descoberta de conhecimento em bases de dados". FCA-Editora de informática, Lda; 2005.
- [12]. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. (No Title). 1980.
- [13]. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. Oman Med J 2011;26(2):77-83. doi: 10.5001/omj.2011.21
- [14]. Niazkhani Z, Amiri P, Pirnejad H. Drug-Drug Interaction Clinical Decision Support Systems: Advantages, Challenges and Barriers, and Strategies to Overcome Them. Journal of Health and Biomedical Informatics 2020; 6 (4): 333-42. [In Persian]
- [15]. Badwan AA, Nabulsi LN, Al Omari MM, Daraghmeih NH, Ashour MK, Abdoh AM, et al. Pantoprazole sodium. Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients 2002; 29: 213-59. [https://doi.org/10.1016/S1075-6280\(02\)29008-4](https://doi.org/10.1016/S1075-6280(02)29008-4)
- [16]. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Reviews 2006;12(3-4):250-75. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x>
- [17]. David F. The pattern of compounded medicines prescribing for pediatric patients using fp growth analysis in the installation of hospital pharmacy [dissertation]. UKSW: Magister Sistem Informasi Program Pascasarjana FTI-UKSW; 2016.
- [18]. Khader N, Yoon SW. The performance of sequential and parallel implementations of fp-growth in mining a pharmacy database. IISE Annual Conference. Norcross: Institute of Industrial and Systems Engineers (IISE); 2016. p. 2601.
- [19]. Park C, Seo J. Consideration of purchase dependence in inventory management. Computers & Industrial Engineering 2013;66(2):274-85. doi:10.1016/j.cie.2013.06.015
- [20]. Neve BV, Schmidt CP. Point-of-use hospital inventory management with inaccurate usage capture. Health Care Manag Sci 2022;25(1):126-45. doi: 10.1007/s10729-021-09573-1
- [21]. Rosales CR, Magazine MJ, Rao US. Dual sourcing and joint replenishment of hospital supplies. IEEE Transactions on Engineering Management 2019 ;67(3):918-31. doi:10.1109/TEM.2019.2895242