

Phân tích hiệu quả cải thiện lâm sàng của olanzapine trên bệnh nhân tâm thần phân liệt thông qua mô hình dự đoán cây quyết định

Kiều Mai Anh⁴, Nguyễn Thanh Tuyền³,
Nguyễn Hữu Chiên^{2,3}, Nguyễn Thành Hải^{1*}

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Trường Đại học Quốc gia Hà Nội

³Bệnh viện Tâm thần Trung Ương

⁴Trường Đại học Y khoa Vinh

(Ngày gửi đăng: 14/10/2021 - Ngày duyệt đăng: 20/4/2022)

SUMMARY

Olanzapine has been demonstrated efficacy for the treatment of schizophrenia, but there are inconsistencies between previous studies. Its pharmacokinetic profile is complicated and the blood level was relative to many factors such as: gender, age, smoking, co-medication, race, etc. To date the main factors influencing olanzapine's efficacy have not been comprehensively evaluated. In this prospective cohort study, a total of 232 inpatients with schizophrenia between 12/2015 – 06/2019 at Vietnamese National Psychiatric Hospital No1 were included. The multivariate regression model and decision tree model were applied to find out the statistically significant factors. The final results showed the important factors affecting to the response were: the history of patients' response with antipsychotics, the early response at week 2 and olanzapine dosage. The predictive accuracies and other parameters of decision tree model would be better if variable was selected by Bayesian model averaging.

Từ khóa: Hiệu quả, mô hình cây quyết định, olanzapin, tâm thần phân liệt, yếu tố ảnh hưởng.

Đặt vấn đề

Olanzapin (OLZ) là thuốc an thần kinh thể hệ 2 đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt (TTPL), tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng cũng như hiệu quả cải thiện các thang điểm lâm sàng còn dao động nhiều giữa các nghiên cứu [6], [7], [13]. Olanzapin có đặc điểm dược động học khá phức tạp. Thuốc hấp thu khoảng 85 % qua đường uống, 40 % mất tác dụng bởi chuyển hóa lần đầu qua gan. Các enzym chuyển hóa chủ yếu là cytochrom P450 CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, tạo chất chuyển hóa N-desmethyl-OLZ và 2hydroxymethyl-OLZ vẫn còn có hoạt tính nhưng yếu hơn. Khoảng 93 % olanzapin gắn kết protein huyết tương, chủ yếu albumin (90 %) [3]. Các nghiên cứu đã chỉ ra nồng độ thuốc chịu ảnh hưởng của các yếu tố như: liều dùng, tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá, thuốc dùng kèm và chủng tộc [10]. Ngoài ra vấn đề lựa chọn thuốc và hiệu quả của một thuốc an thần kinh phụ thuộc vào tiền sử điều trị và đáp ứng thuốc, đặc điểm và mức độ triệu chứng của bệnh nhân, hay các đặc điểm cá thể khác [15]. Mặc dù vậy cho đến nay các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả của olanzapin trên lâm sàng vẫn chưa được đánh giá một cách toàn diện. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm tìm ra những yếu tố ảnh hưởng có thể tác động đến hiệu quả điều trị olanzapin, đồng thời bước đầu triển khai xây dựng mô hình dự đoán hiệu quả bằng thuật toán cây quyết định trong học máy (machine learning), từ đó góp phần cải thiện tính hiệu quả trong sử dụng thuốc này trên lâm sàng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng là bệnh nhân TTPL được chỉ định dùng olanzapin điều trị nội trú.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán và đang điều trị TTPL theo ICD-10, hoặc được chẩn đoán trong diện theo dõi bệnh TTPL khi vào khoa; Bệnh nhân được chỉ định dùng olanzapin.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mặc bệnh động kinh hoặc có tổn thương thực thể ở não (chấn thương sọ não, u não); Rối loạn tâm thần do rượu, ma túy; Không đánh giá được điểm BPRS; Không đánh giá được tình trạng hội chứng chuyển hóa theo tiêu chuẩn NCEP ATP III; Ngừng dùng olanzapin dưới 4 tuần; Bệnh nhân thuộc diện theo dõi TTPL có chẩn đoán chính xác không phải F20 theo ICD-10.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập tiến cứu (prospective cohort study)

Phương pháp chọn mẫu: Bệnh nhân TTPL nhập viện điều trị thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, thời gian từ 12/2015 – 06/2019, tại các khoa điều trị nội trú của Bệnh viện Tâm thần Trung ương 1. Tổng cộng có 232 bệnh nhân.

Phương pháp đánh giá: Đánh giá điểm lâm sàng BPRS do bác sĩ lâm sàng tiến hành tại các thời điểm ban đầu, 2 tuần, sau 4, 6, 8 tuần và/hoặc lúc ra viện. Bệnh nhân được quy ước có đáp ứng khi giảm ít nhất 40 % tổng điểm BPRS tại thời điểm ra viện, và các triệu chứng đã ổn định. Đáp ứng sớm là đáp ứng giảm ít nhất 20 % điểm BPRS so với ban đầu, tại thời điểm 2 tuần [1], [8].

Tiền sử dùng thuốc (loại thuốc, đáp ứng) có được qua việc bác sĩ khai thác từ bệnh nhân và người nhà. Tình trạng hút thuốc lá thông qua được sĩ trao đổi với điều dưỡng và được xác định theo phân loại của WHO. Với những bệnh nhân đang điều trị thuốc an thần kinh khác sau đó chuyển phác đồ olanzapin, thuốc đã ngừng được tính như thuốc phối hợp trong thời gian 5 lần thời gian bán thải tương ứng.

Nghiên cứu sử dụng 2 mô hình: Mô hình hồi qui đa biến để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến giảm điểm BPRS, và sử dụng mô hình cây quyết định để mô tả một cách trực quan nhất các yếu tố ảnh hưởng đến đầu ra là đáp ứng điều trị (có giảm tối thiểu 40 % điểm BPRS so với ban đầu).

Xử lý số liệu: Số liệu thu thập nhập vào phần mềm excel, được rà soát làm sạch và hiệu chỉnh các sai sót nhập liệu. Sau đó xử lý thống kê bằng phần mềm Rstudio.

Đối với mô hình hồi qui tuyến tính đa biến, nghiên cứu sử dụng phân tích mô hình hợp BMA (*Bayesian model averaging*) để lựa chọn các biến ảnh hưởng, đồng thời tiến hành kiểm định các giả thiết của mô hình hồi qui tuyến tính.

Đối với mô hình cây quyết định, biến phụ thuộc là hiệu quả đáp ứng của bệnh nhân TTPL, được gán nhãn 1 nếu bệnh nhân có đáp ứng điều trị, và nhãn 0 nếu không có đáp ứng điều trị.

Các biến số của nghiên cứu về đặc điểm nhân trắc, tiền sử, đặc điểm bệnh TTPL và sử dụng thuốc của bệnh nhân được đưa vào phân tích hệ số ảnh hưởng trong mô hình cây quyết định thông qua hệ số Gini. Bên cạnh đó, chúng tôi tiến hành đánh giá hiệu suất, cho điểm từng mô hình bằng cách sử dụng phương pháp đánh giá chéo (xác nhận chéo 10 lần – cross validation, fold = 10), đảm bảo độ ổn định của mô hình. Để tối ưu mô hình nghiên cứu sử dụng thuật toán CART thông qua tối ưu tham số.

Mô hình cây quyết định được xây dựng trong hai trường hợp, thứ nhất là tiến hành lựa chọn thuộc tính trước khi đưa vào phân tích mô hình bằng phân tích chọn biến BMA, thứ hai là tất cả các thuộc tính đều được đưa vào phân tích. Các độ đo dùng để so sánh các mô hình bao gồm: accuracy, recall, precision, F1-score. Trong đó, accuracy (độ chính xác) là tỷ lệ giữa các dự đoán đúng trên tổng số dự đoán. Recall là tỷ lệ số điểm nhãn 1 của mô hình dự đoán đúng trên tổng số điểm thật sự là nhãn 1 ban đầu. Precision là tỷ lệ số điểm nhãn 1 mô hình dự đoán đúng trên tổng số điểm mô hình dự đoán là nhãn 1. F1-score là trung bình điều hòa (harmonic mean) của precision và recall (giả sử hai đại lượng này khác 0), F1-score được tính theo công thức: $2/F1$

=1/precision+1/recall.

Nghiên cứu có sử dụng thống kê mô tả: mean $\pm$ SD cho biến có phân bố chuẩn hoặc gần chuẩn; và median (IQR) cho biến phân bố không chuẩn.

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm nhân trắc, tiền sử điều trị, đặc điểm lâm sàng bệnh TTPL và sử dụng thuốc của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được tóm tắt trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm nhân trắc		N=232
Tuổi, mean $\pm$ SD		39,0 $\pm$ 11,0
Giới, nam (%)		190 (81,9)
Hút thuốc lá thường xuyên, n (%)		48 (20,7)
BMI, mean $\pm$ SD		21,1 $\pm$ 2,8
Tiền sử đáp ứng thuốc ATK, n(%)	Có đáp ứng	127 (54,7)
	Không đáp ứng	34 (14,7)
	Không ghi nhận được đặc điểm đáp ứng	71 (30,6)
Tiền sử đã dùng olanzapin, n (%)		90 (38,8)
Đặc điểm lâm sàng bệnh TTPL		
Thời gian mắc bệnh, TV(TPV)		10 (14)
Giai đoạn bệnh, n(%)	Mới mắc	40 (17,2)
	Tái phát	192 (82,8)
Tính chất triệu chứng, n(%)	Cấp tính	143 (61,6)
	Thoái lui	89 (38,4)
Thể bệnh, n(%)	Di chứng	102 (44,0)
	Paranoid	86 (37,1)
	Các thể khác	44 (19,9)
Điểm BPRS ban đầu	Toàn bộ, TV(TPV)	51,1 $\pm$ 6,8
Đặc điểm sử dụng thuốc		
Liều olanzapin, mg/ngày	Liều ban đầu, TV (min-max)	20 (5-30)
	Liều duy trì, TV (min-max)	20 (10-30)
Liều tích lũy các thuốc ATK	TV (min-max)	100,0 (25,0-207,5)
	Liều tích lũy >100%, n (%)	71 (30,6)
Đặc điểm dò liều olanzapin, n(%)	Liều tích lũy $\leq$ 100%, n(%)	161 (69,4)
	có dò liều	55 (23,7)
Khoảng cách đưa liều olanzapin, n(%)	không dò liều	177 (76,3)
	1 lần một ngày	32 (13,4)
Thuốc phối hợp, n(%)	2 lần một ngày	200 (86,6)
	Diazepam	56 (24,1)
	Valproat	95 (40,6)
	Chống trầm cảm	10 (4,3)
	Carbamazepin	2 (0,9)
	1 thuốc ATK	52 (22,4)
	2 thuốc ATK	2 (0,9)
	3 thuốc ATK	1 (0,4)

Liều tích lũy thuốc ATK nói chung = tổng liều tương đương của các thuốc ATK tính theo 100mg chlorpromazin

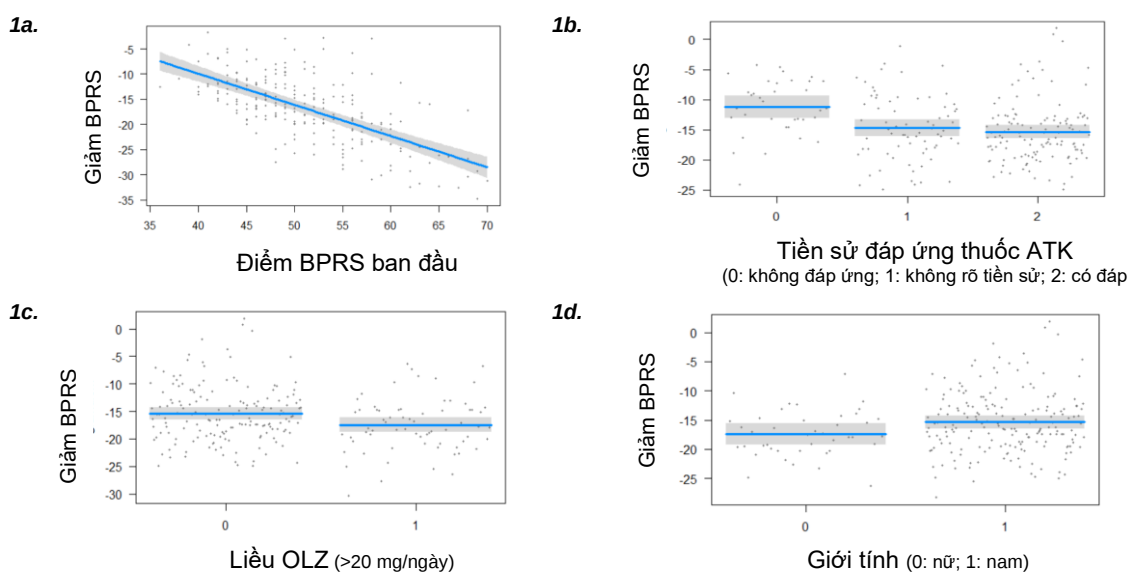
Tuổi trung bình của bệnh nhân là 39,0 $\pm$ 11,0, phần lớn là nam giới. Điểm BPRS ban đầu dao động từ 36-70. Thể di chứng và paranoid chiếm phần lớn thể bệnh trong nghiên cứu. Liều olanzapin duy trì của bệnh nhân dao động từ 10 đến 30 mg/ngày. Phác đồ phối hợp thuốc an thần kinh chiếm 23,7 %, và phối hợp valproat chiếm 40,6 %.

Hiệu quả điều trị của bệnh nhân TTPL sử dụng olanzapain thông qua cải thiện điểm BPRS

Cải thiện điểm lâm sàng BPRS là mức giảm điểm lâm sàng BPRS sau điều trị so với ban đầu. Giảm điểm BPRS trung bình trong toàn nghiên cứu là: $-16,2 \pm 6,9$. Các yếu tố về đặc điểm bệnh nhân, bệnh TTPL, đặc điểm sử dụng thuốc, và tiền sử được đưa vào phân tích BMA để lựa chọn các biến khả dĩ cho phân tích đa biến yếu tố ảnh hưởng tới độ giảm điểm BPRS. Các biến được đề xuất qua phân tích này được lựa chọn để phân tích hồi quy tuyến tính đa biến. Với mục đích tìm hiểu mức độ ảnh hưởng của các yếu tố có ý nghĩa trên lâm sàng, đồng thời có mức độ giải thích độ dao động phương sai cao nhất, chúng tôi chọn mô hình có giá trị BIC cao thứ ba, gồm 4 biến ảnh hưởng (cũng là mô hình giải thích được nhiều nhất phương sai điểm BPRS, $r^2 = 44,8$). Kết quả hồi quy đa biến thu được ở bảng 2., mô hình thu được giải thích 44,3 % dao động giảm điểm BPRS (hình 1.).

Bảng 2. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố ảnh hưởng đến giảm điểm BPRS

	Tần suất xuất hiện	Hệ số ảnh hưởng	OR (95%CI)	P
BPRS ban đầu	100,0	-0,61	0,54 (0,49-0,60)	0,000
Không rõ tiền sử đáp ứng	94,7	-3,47	0,03 (0,00-0,26)	0,001
Tiền sử có đáp ứng	98,1	-4,16	0,02 (0,00-0,11)	0,000
Giới tính (nam)	26,8	2,01	7,46 (1,23-45,3)	0,029
Liều olanzapin > 20 mg/ngày	52,7	-2,09	0,12 (0,03-0,56)	0,007



Hình 1. Ảnh hưởng của các yếu tố lên giảm điểm BPRS sau điều trị
Phân tích mô hình cây quyết định trong dự đoán đáp ứng điều trị với các yếu tố tiềm năng

Xây dựng mô hình cây quyết định

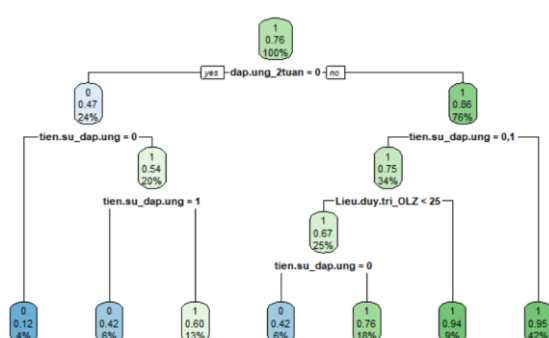
Tỷ lệ đáp ứng chung trong toàn mẫu nghiên cứu là 76,3 %. Chúng tôi tiến hành xây dựng hai mô hình cây quyết định có và không thông qua chọn biến từ phân tích BMA. Từ đó nhận xét lựa chọn ra mô hình có tính ứng dụng và khả năng dự đoán tốt hơn.

Với mô hình thứ nhất, các yếu tố liên quan lên tới quá trình điều trị của bệnh nhân, gồm đặc điểm về nhân trắc, bệnh TTPL, tiền sử, và sử dụng thuốc hiện tại, được đưa vào phân tích BMA để lựa chọn các yếu tố ảnh hưởng tiềm năng cho mô hình cây quyết định. Kết quả của phân tích này là đưa ra 5 mô hình có xác suất hậu định cao nhất.

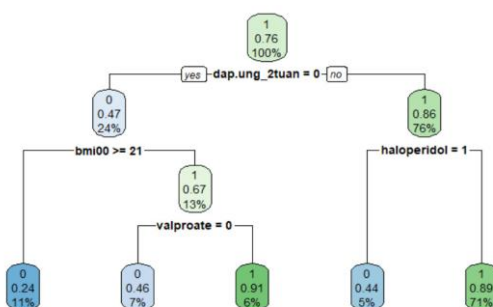
Các biến xuất hiện trong các mô hình này bao gồm: tiền sử đáp ứng, đáp ứng sớm tại thời điểm 2 tuần, sử dụng kết hợp valproat, liều dùng, giới tính và giai đoạn bệnh. Sau đó, các biến này đều được đưa vào phân tích mô hình cây quyết định nhằm khẳng định lại các yếu tố có tính dự báo ổn định hơn cho biến đầu ra là hiệu quả đáp ứng lâm sàng.

Ở đây chúng tôi chia mẫu huấn luyện và mẫu kiểm định theo tỷ lệ 0.8/0.2, sử dụng kỹ thuật tái lấy mẫu chéo (cross-validated resampling, 10-fold), mô hình lần lượt được xây dựng trên 9 phần dữ liệu, để chọn ra mô hình tối ưu nhất, và có tinh chỉnh dữ liệu bằng kỹ thuật cắt tỉa (pruning), cuối cùng thu được kết quả mô hình cây quyết định ở hình 3a. Sau đó, mô hình được thử nghiệm lại trên tập kiểm định thu được ma trận nhầm lẫn (confusion matrix) tương ứng.

Hoàn toàn với thao tác tương tự, mô hình thứ hai được xây dựng, chỉ khác là ở đây tất cả các biến liên quan đều được đưa vào phân tích mô hình cây quyết định không thông qua chọn biến theo BMA, thu được mô hình và ma trận nhầm lẫn ở hình 3b.



3a. Mô hình cây quyết định thông có lựa chọn biến theo BMA



3b. Mô hình cây quyết định không qua lựa chọn biến

		Dự đoán	
		0	1
Quan sát thực	0	8	3
	1	2	33

Ma trận nhầm lẫn mô hình 3a.

		Dự đoán	
		0	1
Quan sát thực	0	6	5
	1	5	30

Ma trận nhầm lẫn mô hình 3b.

Hình 3. Mô hình cây quyết định cho hiệu quả đáp ứng

Đánh giá chất lượng mô hình

Để chọn ra được mô hình ưu thế hơn, về mặt các thông số dự đoán tốt và có ý nghĩa trên thực tế lâm sàng, chúng tôi tiến hành so sánh hai mô hình cây quyết định đã thu được. Các thông số của hai mô hình này thể hiện qua bảng 3.

Bảng 3. So sánh các thông số của hai mô hình cây quyết định

Mô hình cây quyết định	Accuracy	Recall	Precision	F1-score
Có chọn biến theo BMA	0,8913	0,9429	0,9167	0,9296
Không chọn biến theo BMA	0,7826	0,8571	0,8571	0,8571

Kết quả bảng 3. cho thấy, mô hình không chọn biến có thông số dự đoán recall, precision, F1-score đều trên 80 %, riêng độ chính xác chung (accuracy) là dưới 80 %. Với mô hình có chọn biến theo BMA, các đại lượng này đều trên 90 %, và accuracy là

89,1 %. Như vậy, đối với mục đích dự đoán đáp ứng thì mô hình thứ nhất có nhiều ưu điểm hơn, vừa đảm bảo tính khoa học, vừa có tính trực quan cao và có thể ứng dụng trong dự đoán hiệu quả đáp ứng trên thực tế lâm sàng. Trong trường hợp không khai thác được thông tin chính xác về tiền sử đáp ứng thuốc, và đã có sẵn các thông tin về thuốc dùng kèm thì mô hình thứ hai có thể sử dụng thay thế để dự đoán phần nào hiệu quả.

Bàn luận

Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có độ tuổi, thời gian mắc bệnh và điểm thang BPRS₁₋₇ ban đầu trung bình ($51,1 \pm 6,8$), tương tự nghiên cứu của các tác giả khác [13], [14]. Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu phần lớn là nam giới (81,9 %), thấp hơn nghiên cứu của Beasley C. M. Và cộng sự [6], nhưng cao hơn một số nghiên cứu khác [12]. Liều dùng OLZ duy trì là 10 đến 30 mg/ngày, có 28.7 % bệnh nhân được chỉ định liều trên 20 mg/ngày.

Hiệu quả cải thiện điểm BPRS so với mức ban đầu

Giảm điểm BPRS trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $-16,2 \pm 6,9$, phù hợp với công bố của các nghiên cứu trên thế giới [6] [11]. Nghiên cứu cho thấy tuổi, giới, hút thuốc lá, liều dùng olanzapin, chủng tộc là các yếu tố ảnh hưởng tới nồng độ của olanzapin trong huyết tương [10]. Ngoài ra hiệu quả điều trị TTPL có thể ảnh hưởng bởi các yếu tố như: đáp ứng điều trị sớm [8], tiền sử đáp ứng trước đây của người bệnh, loại thuốc an thần kinh dùng kèm [15]. Tuy vậy, mức độ ảnh hưởng của các yếu tố cho đến nay vẫn chưa được làm rõ. Nghiên cứu đã áp dụng mô hình hồi qui tuyến tính đa biến để tìm yếu tố liên quan tới hiệu quả giảm điểm BPRS.

Các yếu tố thuộc về đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc, đặc điểm bệnh và tiền sử được đưa vào phân tích BMA. Các biến khả thi lựa chọn từ các mô hình tối ưu theo BMA, sau khi kiểm tra giả định biến độc lập và có mối quan hệ tuyến tính với biến liên tục được đưa vào phân tích hồi qui tuyến tính đa biến. Kết quả ở bảng 2. cho thấy yếu tố dự đoán có ý nghĩa gồm có: điểm BPRS ban đầu, tiền sử đáp ứng với thuốc an thần kinh, tổng liều olanzapin trong ngày, giới tính. Đại lượng giảm điểm BPRS mặc dù được rất nhiều tác giả nghiên cứu với mục đích so sánh hiệu quả của olanzapin với thuốc an thần kinh khác và giả dược, nhưng không có nhiều ý nghĩa trong thực tế lâm sàng sử dụng thuốc vì nó không xác định được bệnh nhân có đáp ứng thuốc hay không. Khi tiến hành kiểm tra giả định mô hình hồi qui tuyến tính, các biến trong mô hình thỏa mãn cả 5 giả định, ngoại trừ việc lấy mẫu của nghiên cứu là lấy mẫu toàn bộ, chứ không lấy ngẫu nhiên. Đây cũng là một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi. Và như vậy mô hình hồi qui tuyến tính đa biến trong trường hợp này có thể chưa thích hợp trong phiên giải kết quả dự đoán về mặt ý nghĩa lâm sàng, nhưng ưu điểm là đã xác định được một số yếu tố có ý nghĩa và mức độ ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

Hiệu quả đáp ứng giảm ít nhất 40 % điểm BPRS trong mẫu nghiên cứu

Để kết quả nghiên cứu gắn liền với ý nghĩa lâm sàng, đáp ứng điều trị đã được qui ước là giảm ít nhất 40 % điểm BPRS so với ban đầu thông qua tổng hợp các nghiên cứu về hiệu quả olanzapin trong điều trị TTPL [2]. Theo đó, tỷ lệ đáp ứng chung toàn nghiên cứu là 76,3 %, cao hơn nghiên cứu của Beasley C.M. và cộng sự với 66,7 % ở nhóm dùng liều $15 \pm 2,5$ mg/ngày [6]. Tỷ lệ này cũng cao hơn của Bitter I. và cộng sự nghiên cứu trên bệnh nhân TTPL kháng trị, với 62,9 %, ở liều 5-25 mg/ngày [7]. Có sự khác nhau này có thể do nhiều yếu tố. Trong đó đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là người châu Á, không hoàn toàn là bệnh nhân kém đáp ứng thuốc, được sử dụng liều olanzapin là 10-30 mg/ngày. Liều dùng dưới 20 mg/ngày cho thấy có tỷ lệ thuận với đáp ứng qua nghiên cứu của Beasley C.M. và cs [6], cũng như đã được chứng

minh qua phân tích gộp của Davis J.M và cs [9]. Tuy nhiên cho đến nay chưa có công bố nào về tỷ lệ đáp ứng cho mức liều trên 20 mg/ngày. Vì vậy bước tiếp theo chúng tôi phân tích thêm liệu liều dùng có góp phần ảnh hưởng tới tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu hay không.

Hiệu quả khi xác định theo đáp ứng điều trị là biến nhị phân, mô hình cây quyết định qua chọn biến hoặc không qua chọn biến được áp dụng để phân tích yếu tố liên quan.

Ở mô hình thứ nhất, chúng tôi sử dụng phân tích BMA (*Bayesian model averaging*) để chọn ra các biến tiềm năng nhất cho dự đoán hiệu quả đáp ứng, rồi đưa vào mô hình cây. BMA là một trong những phương pháp hiện đại có độ sai sót thấp, dựa trên nguyên lý thống kê của trường phái Bayes. Theo đó mỗi biến dự đoán có một xác suất nhất định, kết hợp dựa vào xác suất hậu định và khả năng triển khai hay tính khả thi của mô hình, người nghiên cứu có thể chọn ra mô hình tối ưu nhất, hay nhận định các yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa [4].

Mô hình cây quyết định là một kỹ thuật phân tích hiện đại, đã được áp dụng trong phân tích quyết định lâm sàng, để khắc phục sự phức tạp và không chắc chắn trong các vấn đề y tế [5].

Ở mô hình cây quyết định thứ nhất, các biến xuất hiện trong 5 mô hình tối ưu từ phân tích BMA với biến đầu ra là hiệu quả đáp ứng, được đưa vào phân tích theo mô hình cây quyết định. Kết quả thu được ở hình 3a. còn lại nút quan trọng là: đáp ứng sớm tại thời điểm 2 tuần, tiền sử đáp ứng điều trị, và liều dùng olanzapin. Trong đó, việc xác định có đáp ứng sớm 20 % giảm điểm BPRS so với ban đầu có ý nghĩa quan trọng nhất. Đặc điểm tiền sử có đáp ứng với thuốc an thần kinh trước đây có ý nghĩa quan trọng kế tiếp. Đối với những bệnh nhân tiền sử kém đáp ứng với thuốc an thần kinh, nhưng lại cho cải thiện điểm BPRS sau 2 tuần giảm ít nhất 20 % so với ban đầu, thì việc sử dụng olanzapin liều cao làm tăng có ý nghĩa tới hiệu quả đáp ứng lâm sàng. Do đó ở những bệnh nhân này có thể cân nhắc tăng liều olanzapin để tăng đáp ứng dựa trên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ. Từ ma trận nhầm lẫn trên 46 mẫu test, thu được accuracy là 0,891, recall là 0,943; precision là 0,9167; F1-score là 0,9296. Các chỉ số này cho thấy mô hình cây quyết định thu được đảm bảo tính khoa học và có thể ứng dụng trong dự báo kết quả trên lâm sàng.

Ở mô hình thứ 2, chúng tôi đưa tất cả biến vào phân tích mô hình cây quyết định, không thông qua chọn biến bằng BMA. Thu được mô hình ở hình 3b. Mô hình này tuy chất lượng dự đoán không cao bằng mô hình thứ nhất, nhưng có thể sử dụng thay thế trong trường hợp không khai thác chính xác yếu tố tiền sử đáp ứng của người bệnh.

Cả hai mô hình đều có gốc chung đó là tình trạng đáp ứng sớm sau hai tuần điều trị. Điều này cũng phù hợp với nhiều công bố trước đây trong dự đoán hiệu quả điều trị TTPL thuốc an thần kinh. Với nút lá là tiền sử đáp ứng của mô hình 3a. hay chỉ số BMI ban đầu ở mô hình 3b là các yếu tố có thể xác định được từ tuần đầu điều trị. Còn lại nút lá là liều duy trì olanzapin, hay việc sử dụng kết hợp haloperidol, valproat là các yếu tố có thể thay đổi trong suốt quá trình điều trị tại viện, phụ thuộc nhiều vào tiền sử dùng thuốc trước đây, kinh nghiệm của bác sĩ, diễn biến hiện tại của bệnh nhân, các triệu chứng đi kèm.

Một hạn chế khác cần chú ý với hai mô hình là tỷ lệ âm tính giả còn cao (3/11 và 5/11 lần lượt ở hai mô hình 3a và 3b), nên trong thực tế, khi mô hình dự đoán không đáp ứng (mã 0), thì chưa nhất thiết phải ngừng thuốc mà cần tiếp tục theo dõi hiệu quả khi độ an toàn đang trong phạm vi chấp nhận được.

Trong nghiên cứu này, lần đầu tiên mô hình thống kê được sử dụng để phân tích, mô hình hồi qui đã xác định được một số yếu tố liên quan đến cải thiện triệu chứng lâm sàng, nhưng chưa có nhiều ý nghĩa trong dự đoán hiệu quả lâm sàng đáp ứng trên bệnh nhân TTPL điều trị olanzapin. Mô hình cây quyết định cho dự đoán hiệu quả đáp ứng khá tốt và có ý nghĩa lâm sàng cao hơn. Các yếu tố cần khai khác hỗ trợ dự đoán hiệu quả là: tiền sử đáp ứng trước đây, đáp ứng giảm 20 % điểm lâm sàng BPRS so với ban đầu tại 2 tuần điều trị, và liều duy trì olanzapine. Ngoài ra BMI ban đầu của bệnh nhân, thuốc kết hợp valproat, haloperidol là các yếu tố có tiếp theo có thể cân nhắc khi muốn tăng hiệu quả nhưng chỉ trong một số trường hợp cụ thể.

Kết luận

Giảm điểm thang lâm sàng BPRS của bệnh nhân TTPL trong điều trị olanzapin chịu ảnh hưởng của: điểm BPRS ban đầu; liều olanzapin; tiền sử đáp ứng thuốc an thần kinh; giới tính. Việc xác định điểm lâm sàng ban đầu và sau đó 2 tuần bằng thang đo BPRS, việc khai thác tiền sử đáp ứng với thuốc ATK, và liều duy trì olanzapin làm tăng có ý nghĩa đáp ứng điều trị TTPL ở nhóm có tiền sử kém đáp ứng với thuốc an thần kinh trước đây. Ba yếu tố này có ý nghĩa dự đoán hiệu quả đáp ứng, chính xác tới 94% nghiêng về mã 1. Ngoài ra, mô hình còn đưa ra một số yếu tố trong quá trình điều trị có thể giúp dự đoán hiệu quả trong một số trường hợp cụ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Correll C. U., Malhotra A. K., et al. (2003), "Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia", *Am J Psychiatry*, 160(11), pp. 2063-5.
2. Anh Kiều Mai, Cần Khánh Linh, et al. (2020), "Tổng quan về hiệu quả và độ an toàn của chế độ liều olanzapin trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt", *Tạp chí Dược học*, pp. 3-9.
3. Bộ Y tế (2015), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, pp. 1079-1080.
4. Tuấn Nguyễn Văn, *Tìm kiếm liên quan đến outcome trong mô hình hồi qui in Phân tích dữ liệu với R - Hỏi và đáp*, Minh NXB Tổng hợp Thành phố Hồ Chí, Editor. 2018. p. 203-23.
5. Bae Jong-Myon (2014), "Clinical Decision Analysis using Decision Tree", *Epidemiology and health*, 36, pp.
6. Beasley C. M., Jr., Tollefson G., et al. (1996), "Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial", *Neuropsychopharmacology*, 14(2), pp. 111-23.
7. Bitter I., Dossenbach M. R., et al. (2004), "Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia", *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(1), pp. 173-80.
8. Chen Y. L., Chen K. P., et al. (2018), "Early predictors of poor treatment response in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics", *BMC Psychiatry*, 18(1), pp. 018-1950.
9. Davis J. M., Chen N., et al. (2003), "A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics", *Arch Gen Psychiatry*, 60(6), pp. 553-64.
10. Deng S. H., Wang Z. Z., et al. (2020), "A Retrospective Analysis of Steady-State Olanzapine Concentrations in Chinese Patients Using Therapeutic Drug Monitoring: Effects of Valproate and Other Factors", *Ther Drug Monit*, 42(4), pp. 636-642.
11. Dossenbach M. R., Folnegovic-Smalc V., et al. (2004), "Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in the long-term

- treatment of schizophrenia", *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(2), pp. 311-8.
12. Kinon B. J., Volavka J., et al. (2008), "Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study", *J Clin Psychopharmacol*, 28(4), pp. 392-400.
 13. Kumra S., Kranzler H., et al. (2008), "Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison", *Biol Psychiatry*, 63(5), pp. 524-9.
 14. Martényi Ferenc, Metcalfe Stephen, et al. (2001), "An efficacy analysis of olanzapine treatment data in schizophrenia patients with catatonic signs and symptoms", *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, pp. 25-27.
 15. Untu Ilinca, Chirita Vasile (2018), "The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry", *Bulletin of Integrative Psychiatry*, 24(3), pp. 119-122.