

Raport z Oceny Klinicznej:

„Bezpieczeństwo i skuteczność
stosowania ekstraktów ziołowych
u osób z chorobą zwyrodnieniową
stawów”

I. Wstęp

Cel badania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Rheumafort stosowanego dwa razy dziennie przez sześć tygodni u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych.

Charakter badania: Badanie IV fazy prowadzone jako sześciotygodniowa, kontrolowana placebo, podwójnie-ślepa, próba kliniczna

Badany suplement diety: Rheumafort jest to preparat w formie kapsułek twardych zawierający standaryzowane, ekstrakty uzyskane z koszyczków rumianku (*Matricaria recutita*), z korzenia arcydzięgla chińskiego (*Angelica sinensis*), z korzenia jeżówki purpurowej (*Echinacea purpurea*), z korzenia traganka błoniastego (*Astragalus membranaceus*), z owocu cytryny (*Citris limonum*) oraz metylosulfonylometan (MSM).

Wprowadzenie i uzasadnienie

Istnieje wyraźne zapotrzebowanie na bezpieczne i skuteczne metody leczenia objawów chorób stawów. Jest to związane z powszechnością tych chorób i faktem, że prowadzą do znacznego pogorszenia jakości życia. Z drugiej strony zaś dotychczasowe formy leczenia obarczone są dużą liczbą objawów ubocznych i niepożądanych, których ilość jest związana z długotrwałością tego leczenia, które powinno być prowadzone praktycznie przez całe życie. Jeśli Rheumafort wykaże się istotną klinicznie skutecznością działania oraz brakiem powodowania objawów niepożądanych może stać się dla chorych ważną alternatywą i uzupełnieniem stosowanych obecnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Badany preparat Rheumafort jest nutraceutykiem, a więc preparatem dietetycznym mającym właściwości terapeutyczne. Preparat ma postać kapsułek twardych zawierających standaryzowane, bio-wzmocnione wyciągi uzyskane z *Anthodium Matricaria recutita* (koszyczek rumianku), *Radix Angelica sinensis* (korzeń arcydzięgla), *Radix Echinacea purpurea* (korzeń jeżówki), *Radix Astragalus membranaceus* (korzeń traganka błoniastego), *Citris limonum* (cytryna) oraz metylosulfonylmetan (MSM).

Ekstrakcja:

Ekstrakty substancji roślinnych użyte w preparacie Rheumafort zostały uzyskane przy pomocy innowacyjnej technologii bio-wzmocnionej ekstrakcji (Bio-Enhanced Extraction). Ekstrakcja B.E.E. (BioEnhanced Extraction) czyli ekstrakcja bio-wzmocnionej to wielostopniowy proces, w którym pierwsza faza to wstępna ekstrakcja i usunięcie wszelkich zanieczyszczeń. Druga faza to selektywna ekstrakcja pożądanych składników. Trzecia faza to właściwe bio-wzmocnienie, które jest złożonym procesem biochemicznym aktywującym cząsteczki ekstraktu. Jest to kluczowy etap procesu. Bio-wzmocniona ekstrakcja zapewnia lepszą szybkość działania i skuteczność preparatu.

Rheumafort dostarcza kompleks aktywnych bioflawonoidów takich, jak matrycyna (zwykle przekształcana do chamazulenu), apigenina, luteolina, kwercetyna oraz szereg innych substancji takich, jak tlenki alfa-bisabololu A i B, poliacetyleny, polisacharydy, glikozydy trójterpenowe.

Działanie:

Z powodu złożonego składu chemicznego Rheumafort nie ma określonych parametrów farmakokinetycznych dla tego preparatu. Wstępne badania jednak po doustnym podaniu, wskazują, że efekt działania stwierdza się szybko, bo już po kilkunastu/kilkudziesięciu minutach od chwili przyjęcia preparatu.

Na podstawie zebranych poszczególnych przypadków klinicznych uważa się, że spożycie Rheumafortu przez osoby z różnymi chorobami stawów jest szczególnie korzystne. Wspomaga zmniejszyć stan zapalny i uśmierzyć ból chorych stawów oraz obniżyć sztywność.

Działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe zewnętrznie stosowanych wyciągów z rumianku znane jest od dawna. Zawierają one eteryczne olejki, które wpływają szczególnie korzystnie w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawów, urazów (skręcenia), zapalenia ścięgien i pochewek ścięgnistych, zapalenia kaletki maziowych oraz zapalenia i obrzęku stawów (bursitis). Zimne okłady z wyciągami z rumianku są stosowane z powodzeniem w przypadku obrzęków tkanek o różnej przyczynie, zaś w przypadku nasilonego bólu mięśni może być stosowany skutecznie w czasie masażu. Wyciągi z kwiatostanu rumianku dostarczają m.in. kompleksy bioflawonoidów takich jak apigenina, luteolina, kwercetyna o silnych właściwościach przeciwutleniających i przeciwzapalnych.

Wyciągi z korzenia traganki oraz jeżówki purpurowej są stosowane od setek lat w medycynie krajów dalekiego wschodu (Chiny, Japonia, Indie, Persja). Wiadomo, że wyciąg z korzenia traganki błoniastego dostarcza liczne glikozydy trójterpenowe o właściwościach immunomodulujących mających według medycyny dalekiego wschodu korzystne działanie różnych chorobach autoimmunologicznych, w tym w przebiegu chorób reumatoidalnych takich jak rzs i SLE.

MSM (metylsulfonilmetan) jest organiczną formą siarki, która znajduje się w owocach, warzywach, mleku, mięsie i owocach morza. Jest niezbędny do tworzenia prawidłowych i zdrowych komórek i procesów reparacyjnych tkanek. Uśmierza ból reumatyczny bez powodowania działań ubocznych.

Zalecany sposób użycia:

Osoby z przeciętną masą ciała (BMI poniżej 26) przyjmują 2 kapsułki dwa razy dziennie, rano i wieczorem popijając szklanką wody.

Rheumafort jest dostępny w 600 mg kapsułkach twardych. Otoczka kapsułki oraz sam preparat są całkowicie pochodzenia roślinnego może być przyjmowany przez weganów i wegetarian.

Jedna kapsułka Rheumafort zawiera składniki czynne: 130 mg ekstraktu z koszyczków rumianku (*Matricaria recutita*), 100 mg ekstraktu z korzenia arcydzięgla chińskiego (*Angelica sinensis*), 100 mg ekstraktu z kielków brokułów (*Brassica oleracea aestivi*), 80 mg ekstraktu z korzenia traganki błoniastego (*Radix Astragalus membranaceus*), 40 mg ekstraktu z owocu cytryny (*Citris limonum*) oraz 50 mg metylosulfonilmetanu (MSM). Substancje nieaktywne: stearynian magnezu (E 470b) - nośnik, hydroksypropyloceluloza (E 464) - otoczka kapsułki:

Rejestracja:

Rheumafort jest suplementem diety dopuszczonym w Polsce decyzją Głównego Inspektora Sanitarnego GIS-HŻ-4433-PD-26/MN/03 z 17 listopada 2003, posiada pozytywną opinię Instytutu Żywności i Żywienia PD-2783/96/MN/03 z 13 listopada 2003.

Cel badania

Celem badania było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa kapsułek Rheumafort zawierających bio-wzmocnione wyciągi roślinne u chorych cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawów.

II. Materiał i Metoda badania

Charakter badania

Badanie IV fazy prowadzone jako sześciotygodniowa, kontrolowana placebo, podwójnie-ślepa, próba kliniczna.

Czas trwania badania

Czas trwania badania dla pojedynczego pacjenta wynosi 7 tygodni (1 tydzień jako okres wypłukania z leków a następnie 6 tygodni leczenia).

Populacja badania

Liczba pacjentów, która ma być objęta badaniem

W sumie badanie obejmie 60 pacjentów. Kryteria włączenia do badania:

Pacjent musi:

- i. Mieć kliniczne rozpoznanie osteoarthritis kolana zdefiniowane jako: Ból kolana (stawowy a nie okołostawowy lub przeniesiony) przez większość dni w ciągu ostatniego miesiąca oraz radiologicznie stwierdzone osteofity na krawędziach stawów. Zmienione chorobowo stawy będą zdefiniowane jako stawy docelowe badania.
- ii. Mieć ≥ 18 lat
- iii. Być w stanie zrozumieć na czym polega badanie i pisemnie wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu.
- iv. Mieć radiologicznie zweryfikowane rozpoznanie osteoarthritis w grupie 2 do 3 wg Kellgren-Lawrence'a¹ (patrz: rozdział 7.1)
- v. Tolerować leczenie samym preparatem paracetamol 500mg.
- vi. Mieć w momencie randomizacji wyjściową ocenę bólu ≥ 40 mm i ≤ 90 mm na Wizualnej Skali Analogowej (VAS) oceniającej ból podczas stania, jaki wystąpił w ciągu ostatnich 24 godzin
- vii. Potrafić zanotować działania niepożądane, doraźne stosowanie „leku ratującego” i stosowanie innych leków w czasie trwania badania

¹ The Kellgren-Lawrence radiographic grading scale is commonly used in epidemiologic and clinical studies to define the presence of and to estimate the severity of osteoarthritis of the tibiofemoral joint. A major criticism of the Kellgren-Lawrence grading scale, however, is its emphasis on osteophytes in the diagnosis of osteoarthritis [12]. The first two grades of osteoarthritis in the Kellgren-Lawrence grading scale are defined exclusively by the presence of osteophytes. For this reason, a patient with joint space narrowing but no associated osteophytes cannot be classified as having osteoarthritis according to the Kellgren-Lawrence system. The grading scale is based on the assumption that joint space loss in individuals with osteoarthritis occurs after osteophyte formation.

Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis

J. H. Kellgren and J. S. Lawrence

Rheumatism Research Centre, University of Manchester

Empire Rheumatism Council Field Unit

Kryteria wyłączenia z badania

Pacjent nie może mieć:

- i. Wywiadu alergii na składniki preparatu Rheumafort
- ii. Wywiadu alergii na paracetamol
- iii. Wywiadu co do aktywnej choroby reumatycznej innej niż choroba zwyrodnieniowa stawów.
- iv. Wywiadu astmy, jeśli są powody, aby sądzić, że pacjent może wymagać leczenia steroidami w czasie trwania badania
- v. Leczenia doustnymi kortykosteroidami w ciągu czterech tygodni poprzedzających skrining
- vi. Leczenia NLPZ, tetracyklinami, MSM, diacereiną, piascelediną, wyciągami imbiru, chondroityną, glukozaminą.
- vii. Leczenia kortykosteroidami podawanymi dostawowo w ciągu trzech miesięcy poprzedzających skrining
- viii. Leczenia dostawowego kwasem hialuronowym w ciągu sześciu miesięcy poprzedzających skrining
- ix. Leczenia lekami immunosupresyjnymi, cytostatycznymi, złotem lub penicylaminą kiedykolwiek w przeszłości
- x. Leczenia innymi lekami pozostającymi na etapie badań w ciągu miesiąca przed skriningiem
- xi. Istotnego urazu w stawie docelowym przebytego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy przed skriningiem
- xii. Artroskopii stawu docelowego w ciągu ostatniego roku przed skriningiem
- xiii. Upośledzenia czynności nerek i czynności wątroby
- xiv. Poważnych schorzeń neurologicznych
- xv. Podwyższonej temperatury ($> 37,7^{\circ}\text{C}$) w momencie skriningu
- xvi. Zajęcia stawu biodrowego przez proces chorobowy w stopniu, który wpływałby na dokonywaną ocenę stawu kolanowego
- xvii. Dny moczanowej
- xviii. Nawracającej lub aktywnej dny rzekomej

Harmonogram badania

Zrekrutowani do badania pacjenci, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu, przejdą przez jednotygodniowy okres wypłukiwania z leków, w ciągu którego odstawione zostaną wszystkie leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (z wyjątkiem preparatu paracetamol 500mg). Umożliwi to wyjściową ocenę bólu i funkcji. Pod koniec tego okresu chorzy otrzymają Rheumafort.

Badanie obejmuje łącznie cztery wizyty każdego pacjenta w przychodni. Wszystkie wizyty danego pacjenta będą zaplanowane na tę samą porę dnia – albo rano (między godziną 8 a 12) albo po południu (między godziną 13 a 17). Ponieważ pacjenci nie mogą przyjmować „leku ratującego” w dniu wizyty (liczonym od północy) preferowane są wizyty poranne.

Wizyty 3 i 4 powinny odbyć się odpowiednio po 3 tygodniach (± 3 dni) i po 6 tygodniach (± 3 dni) od wizyty 2. W okresie między wizytami pacjenci będą zapisywać w dzienniczku objawy niepożądane i jednocześnie przyjmowane leki. Na każdej wizycie pacjenci oddadzą swoje dzienniczki do sprawdzenia.

W czasie trwania badania chorzy mogą doraźnie jako „lek ratujący” przyjmować paracetamol 500mg (acetaminofen o wzmocnionej sile działania). Nie można jednak przyjmować tego leku już

od północy w dniu wizyty. Koordynator badania jest odpowiedzialny za sprawdzanie, w jaki sposób pacjenci stosują „lek ratujący”. Przez cały czas badania strony będą za darmo zaopatrywać pacjentów w paracetamol 500 mg dostarczany przez CRO.

Należy zachęcać pacjentów, aby nie przerywali przyjmowania badanego leku w razie wystąpienia chorób dodatkowych.

Wykres czasowy badania

Tydzień nr	-1	0	1	2	3	4	5	6
Rheumafort								
Wizyta	1	2			3			4
Wywiad lekarski	x							
Pisemna świadoma zgoda	x							
Randomizacja		x						
Dostarczenie badanego leku pacjentowi		x			x			
Rozliczenie leków					x			x
Oceny w przychodni								
Krótkie badanie przedmiotowe	x	x			x			x
Ocena przez pacjenta bólu podczas stania wg VAS	x	x			x			x
Ocena przez pacjenta bólu po przejściu 15m wg VAS		x			x			x
Ocena stanu ogólnego przez pacjenta		x			x			x
Ocena pacjenta wg WOMAC		x			x			x
Zgłaszanie działań niepożądanych i jednocześnie przyjmowanych leków		x			x			x
Kwestionariusz SF 12		x						x
Wyniki badań laboratoryjnych		x						x
Notatki badanego w dzienniczku pacjenta:								
Sprawdzanie dzienniczka					x			x
Działania niepożądane								
Jednocześnie przyjmowane leki								
Przyjmowanie badanego preparatu								

Plan leczenia i metodyka

Wizyta 1 (tydzień -1):

- Przeprowadza się ocenę ostatniego zdjęcia rentgenowskiego. Jeśli nie ma żadnego zdjęcia rentgenowskiego zleca jego wykonanie.
- Lekarz zbiera dokładny wywiad lekarski łącznie z danymi demograficznymi i listą leków stosowanych przez pacjenta w momencie włączenia do badania i w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania.
- Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym przeprowadza się test ciążowy. Patrz: rozdział 7.2.

Przeprowadza na skali VAS ocenę bólu podczas stania, jaki wystąpił w ciągu ostatnich 24 godzin. Aby pacjent został zakwalifikowany do badania, w momencie randomizacji, czyli na wizycie 1, VAS powinno wynosić ≥ 40 mm i ≤ 90 mm. Ponieważ jednak pacjent mógł przyjąć rano leki przeciwbólowe, wyjściową ocenę VAS przed włączeniem do badania należy przeprowadzić na wizycie drugiej.

- Przeprowadza się krótkie badanie przedmiotowe.
- Jeśli pacjent spełnia kryteria włączenia/wyłączenia otrzymuje informacje na temat badania i podpisuje świadomą zgodę.
- Lekarz przekazuje pacjentowi w lek ratujący i wypełnia formularz badania. Lekarz prowadzący badania instruuje chorych, aby brali lek ratujący tylko w razie potrzeby, w maksymalnej dawce dwóch tabletek cztery razy dziennie i aby nie przyjmowali leku ratującego po północy w dniu następnej wizyty.
- Następnie przez okres 7 dni pacjent przechodzi wypłukiwania z leków, w którym zostają odstawione wszystkie leki przeciwzapalne i przeciwbólowe z wyjątkiem leku ratującego. Umożliwi to wyjściową ocenę bólu i funkcji. Jeśli przed wizytą 1 pacjent przyjmował piroxicam i/lub flomoxin okres wypłukiwania należy przedłużyć do dwóch tygodni od ostatniej dawki tych leków ze względu na długi okres półtrwania tego leku.
- Jeśli pacjent nie przyjmował żadnych leków, które muszą być odstawione, wówczas okres wypłukiwania nie jest konieczny i jeśli wszystkie wymagania są spełnione od razu można przeprowadzić wizytę 2.

WIZYTA 2 (TYDZIEŃ 0):

- Jeśli nie zrobiono tego na wizycie 1, teraz dokonuje się oceny zdjęcia rentgenowskiego przed randomizacją.
- Pacjent przeprowadza na skali VAS ocenę bólu, jaki odczuwał stojąc w ciągu ostatnich 24 godzin. Aby pacjent został zakwalifikowany do badania, na wizycie 2 VAS powinno wynosić ≥ 40 mm i ≤ 90 mm.
- Jeśli nadal pacjent spełnia kryteria włączenia/ wyłączenia, zostaje włączony do badania i otrzymuje badany lek i lek ratujący na pierwsze trzy tygodnie leczenia.
- Pacjent zostaje pouczony, aby nie brał preparatu paracetamol 500mg po północy w dniu następnej wizyty (aby uzyskać właściwą ocenę bólu) i aby w dniu tej wizyty rano przyjął badany lek.
- Koordynator badania zapisuje w formularzu rozliczenia leków w CRF liczbę tabletek leku ratującego, którą pacjent zwrócił i odpowiada za wszystkie brakujące tabletki.
- Koordynator badania przekazuje pacjentowi dzienniczek i prosi o zapisywanie objawów niepożądanych, jednocześnie przyjmowanych leków i dokumentowanie przyjmowania leku badanego.
- W czasie wizyty przeprowadza ocenę:
 - Bólu podczas stania, jaki występował w ciągu ostatnich 24 godz. na skali VAS
 - Stanu ogólnego
 - Bólu po przejściu 15 metrów na skali VAS
 - Stanu na skali WOMAC

- Jakości życia według SF 12
- Badań laboratoryjnych

WIZYTA 3 (TYDZIEŃ 3):

- Lekarz zapisuje w formularzu rozliczenia leków w CRF liczbę kapsułek leku badanego i tabletek leku ratującego, którą pacjent zwrócił i odpowiada za wszystkie brakujące tabletki i kapsułki.
- Lekarz przekazuje pacjentowi badany lek i paracetamol 500mg na następny okres leczenia i wypełnia formularz badania. Informuje pacjenta, aby nie brał paracetamolu po północy w dniu następnej wizyty, aby zapewnić uzyskanie właściwej oceny bólu. Lekarz przypomina również pacjentowi, aby przyjął badany lek w dniu następnej wizyty rano.
- Lekarz prosi pacjenta o dokumentowanie objawów niepożądanych, przyjmowania dodatkowych leków i leku badanego.
- W czasie wizyty przeprowadza się ocenę:
 - Bólu podczas stania, jaki występował w ciągu ostatnich 24 godzin na skali VAS
 - Stanu ogólnego
 - Bólu po przejściu 15 metrów na skali VAS
 - Stanu na skali WOMAC
 - Jakości życia według SF 12
 - Badań laboratoryjnych

WIZYTA 4 (TYDZIEŃ 6):

- Lekarz prowadzący badanie zapisuje w formularzu rozliczenia leków w CRF liczbę kapsułek leku badanego i tabletek leku ratującego, które pacjent zwrócił i odpowiada za wszystkie brakujące tabletki i kapsułki.
- Lekarz zabiera dzienniczek chorego z okresu leczenia.
- W czasie wizyty przeprowadza się ocenę:
 - Bólu podczas stania, jaki występował w ciągu ostatnich 24 godzin na skali VAS
 - Stanu ogólnego
 - Bólu po przejściu 15 metrów na skali VAS
 - Stanu na skali WOMAC
 - Jakości życia według SF 12
 - Badań laboratoryjnych

Stosowanie badanego leku

Pacjenci zostaną zrandomizowani i będą otrzymywać leczenie przez okres sześciu tygodni. Badany preparat powinien być połykany w całości i popijany szklanką niegazowanej wody.

Jednoczesne stosowanie innych leków

Leki niedozwolone w trakcie badania

W czasie całego badania nie wolno przyjmować poniższych leków z jakichkolwiek wskazań:

- Leki przeciwbólowe oprócz leku paracetamol 500mg (aspiryna przyjmowana w dawkach kardioprotekcyjnych $\leq 100\text{mg}$ na dobę jest dozwolona).
- Steroidy oprócz aerozolu do nosa, kropli do oczu i maści doodbytniczych.
- Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne

Jeśli w momencie włączenia do badania pacjenci otrzymują niedozwolone w badaniu leki należy je odstawić na wizycie 1 (patrz: rozdział 5.2. kryteriach wyłączenia) przed włączeniem pacjenta do badania. Za decyzję o odstawieniu tych leków jest odpowiedzialny Badacz i musi mieć on pewność, że odstawienie tych leków jest dla pacjenta bezpieczne i nie stanowi żadnego zagrożenia.

Leki dozwolone w trakcie badania

W czasie trwania badania dozwolony jest jako lek ratujący paracetamol 500mg (w dawce maksymalnej 4g na dobę, czyli dwie tabletki cztery razy dziennie). Stosowanie leku ratującego stanowi parametr skuteczności w badaniu. Lekarz prowadzący badanie odpowiada za wszystkie brakujące leki w Formularzu Rozliczenia Leków.

Dozwolone są leki, które pacjent przyjmuje ze względu na inne schorzenia. Należy je zanotować na Formularzu Jednocześnie Przyjmowanych Leków w CRF.

Wszystkie leki przyjmowane w ciągu ostatniego miesiąca przed skринingiem (wizyta 1) oraz w czasie trwania badania będą zapisywane na Formularzu Jednocześnie Przyjmowanych Leków w CRF.

Ocena

Ocena skuteczności (zmienne / punkty końcowe w ocenie skuteczności)

1. Ocena bólu odczuwanego podczas stania w ciągu ostatnich 24 godzin dokonana przez pacjenta na wizualnej skali analogowej (patrz: Załącznik B1)

Na wizytach 1, 2, 3 i 4 pacjent ocenia ból odczuwany w ocenianym stawie podczas stania, który występował w ciągu ostatnich 24 godzin. Pacjent dokonuje tej oceny na skali VAS (brak bólu = 0mm, skrajnie silny ból = 100mm). Jest to pytanie nr 5 w skali WOMAC.

2. Ocena bólu po przejściu 15 metrów dokonana przez pacjenta (patrz: Załącznik B2):

Na wizytach 2, 3 i 4 pacjenci oceniają ból po przejściu 15 metrów. W dniu wizyty od północy pacjenci nie powinni przyjmować leku ratującego. Pacjenci oceniają ból na 100 mm skali VAS.

3. WOMAC (zmodyfikowane) kryteria oceny (patrz: Załącznik C):

Na wizytach 2, 3 i 4 pacjenci oceniają zdolność wykonywania funkcji/ ruchu według (zmodyfikowanej) skali WOMAC.

4. Stosowanie leku ratującego:

W czasie całego badania chorzy mogą w razie potrzeby przyjmować paracetamol 500mg (maksymalnie dwie tabletki cztery razy dziennie) jako lek ratujący. Zużycie leku ratującego będzie traktowane jako miernik skuteczności leczenia. Na wizytach 2, 3 i 4 koordynator badania będzie notował zużycie przez pacjentów paracetamolu w Formularzu.

5. Ocena stanu ogólnego pacjenta (patrz: Załącznik E):

Na wizytach 2, 3 i 4 ocenia się stan ogólny przy pomocy skali Likerta. Zadawane pytanie brzmi: “Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty związane z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego jak czuł się Pan/ czuła się Pani w ciągu ostatnich 24 godzin?”

6. Jakość życia (patrz: Załącznik F):

Na wizytach 2 i 4 pacjenci oceniają jakość życia według SF-12, które stanowi zatwierdzoną skróconą wersję SF-36.

7. Badania laboratoryjne

Na wizytach 2 i 4 przeprowadza się takie badania, jak: pomiar ciśnienia tętniczego krwi, morfologię krwi, stężenia w surowicy glukozy, kreatyniny, transaminaz oraz czas i wskaźnik protrombiny.

Ocena bezpieczeństwa

Pacjenci zapisują objawy niepożądane w dzienniczku. Na wizytach 3 i 4 koordynator badania zbiera dzienniczki i zapisuje wszystkie objawy niepożądane w CRF. Dla każdego objawu niepożądanego trzeba podać datę wystąpienia objawu, nasilenie, sposób postępowania i rezultat postępowania. W przypadku każdego objawu niepożądanego należy ustalić związek z badanym preparatem.

Weryfikacja współpracy pacjenta przy leczeniu

Chorzy są proszeni, aby na każdą wizytę przynieść całą ilość posiadanego badanego preparatu. Lekarz liczy kapsułki i wypełnia Formularz Rozliczenia Preparatów w CRF. Jeśli pacjent nie przyjął ponad 50% badanego preparatu, oznacza to naruszenie protokołu, co opisano w dalszej części tego rozdziału. Pacjent jednak kontynuuje badanie, gdyż dane z następnej wizyty mogą nadawać się do zaakceptowania. Należy, więc nadal zbierać wszystkie dane dla tego pacjenta.

Szczegółne procedury/ocena

Ocena kliniczna

Na pierwszej wizycie przeprowadza się krótkie badanie przedmiotowe. Pacjent musi mieć rozpoznanie choroby zwyrodnieniowej stawów zweryfikowane radiologicznie. Zdjęcie rentgenowskie, wykonane w ciągu ostatnich 12 m-cy należy ocenić według skali Kellgren-Lawrence'a:

Stopień 1: Tworzenie się osteofitów

Stopień 2: Powstawanie osteofitów i sklerotyzacja podchrzęstna

Stopień 3: Sklerotyzacja podchrzęstna i zwężenie szpary stawowej

Stopień 4: Poważne zwężenie szpary stawowej i rozpoczynające się deformacje stawu

Pacjenci muszą mieć co najmniej zmiany drugiego stopnia, aby kwalifikować się do wzięcia udziału w badaniu. Do badania kwalifikują się zmiany od poziomu 2 do poziomu 3, nie ma więc kryterium czasu, kiedy wykonano zdjęcie rentgenowskie.

Badania laboratoryjne

Jeśli kobiety w wieku rozrodczym przed przystąpieniem do badania powinny wykonać test ciążowy. Pacjentki w ciąży mogą być włączone do badania, ale na CRF należy zaznaczyć że w ciąży.

Aby wykazać bezpieczeństwo preparatu Rheumafort, zaleca się przeprowadzenie następujących badań na wizycie 2 i 4:

Ciepłota ciała, ciśnienie tętnicze, morfologia krwi, poziom glukozy w surowicy, kreatynina, enzymy wątrobowe, wskaźnik protrombiny.

Materiały wykorzystywane w badaniu

Badany suplement diety

Badany suplement diety: kapsułki Rheumafort zawierające wyciągi bio-wzmocnione z roślin leczniczych oraz MSM podawane dwa razy dziennie. Lek ratujący do stosowania doraźnego: tabletki paracetamol (500mg). CRO dostarczy badaczom oceniany suplement diety i lek ratujący. Każda strona otrzyma badany preparat w ustalonej ilości dla określonej liczby pacjentów. Dodatkowe ilości badanego preparatu będą dosyłane w razie potrzeby w miarę postępu rekrutacji pacjentów.

Opakowanie i oznakowanie badanego suplementu diety

Badany suplement diety będzie pakowany w opakowania bezpośrednie po 60 kapsułek. Pacjenci otrzymają jedno opakowanie (60 kapsułek) na wizycie 2 i jedno na wizycie 3. Każde pudełko jest oznaczone numerem pudełka, numerem pacjenta i wizyty. Chorzy powinni przyjmować 1 kapsułkę 2 razy dziennie.

Etykiety będą zawierały następujące informacje:

Badany Suplement Diety		
Rheumafort Trial ART-60		
Opakowanie nr: _____	42 kapsułki	Pacjent nr: _____
Wizyta nr: _____	Inicjały pacjenta: _____	Data wydania: _____ 2005
Przyjmować po jednej kapsułce rano i wieczorem popijając szklanką wody.		
PHYTOMEDICA POLSKA	SERIA #: _____	
	DATA WAŻNOŚCI: __/__/__	

Lekarz prowadzący badania wpisze na etykiecie inicjały pacjenta i datę wydania preparatu pacjentowi. Lek ratujący do fazy podwójnie ślepej będzie dostępny w opakowaniach po 20 tabletek. Pacjent otrzyma po jednym opakowaniu na wizycie 1, 2 i 3. Chorym wolno przyjmować lek w ilości do dwóch tabletek cztery razy dziennie.

Opakowania z lekiem ratującym będą zaopatrzone w etykietę fabryczną zawierającą informacje na temat leku paracetamol 500mg.

Przechowywanie i wydawanie badanego suplementu diety

Preparat należy przechowywać w temperaturze pokojowej. Nie wolno stosować preparatu po upływie daty ważności podanej na opakowaniu. Po zakończeniu badania niewykorzystany preparat należy zwrócić Koordynatorowi badania.

Rozliczenie preparatów

Pacjenci muszą przynosić wszystkie opakowania z badanym preparatem na każdą wizytę.

Lekarz prowadzący badanie zapisuje w Formularzu Oceny Klinicznej numer opakowania i liczbę kapsułek/tabletek w każdym opakowaniu zwróconym przez pacjenta. Należy odnotować wszystkie brakujące kapsułki/ tabletki.

Odpowiedzialny za to Główny Badacz będzie sprawdzał rozliczenie preparatów. Jest to element weryfikacji danych źródłowych.

Inne materiały wykorzystywane w badaniu

Koordynator badania będzie odpowiedzialny za dostarczenie badaczom Formularzy Oceny Klinicznej i dzienników pacjenta.

Bezpieczeństwo

Znane objawy niepożądane

Rheumafort

Jedynym objawem niepożądanym, jaki opisywano w związku ze przyjmowaniem Rheumafortu, są niewielkie odbijania i wzdęcia.

Acetaminofen (Paracetamol)

Objawy niepożądane związane ze stosowaniem leku paracetamol 500mg w dawkach terapeutycznych występują niezwykle rzadko. Opisano kilka przypadków hipoglikemii i dyskrazji krwi.

Środki ostrożności, przeciwwskazania, przedawkowanie

Rheumafort

Środki ostrożności: nie ma

Przeciwwskazania: wywiad uczulenia na składniki

Przedawkowanie: dawki do 8 kapsułek/dobę przez 14 dni były dobrze tolerowane i nie powodowały działań niepożądanych.

Paracetamol (acteaminophen)

Środki ostrożności: nie należy przyjmować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym, z wyjątkiem dawek kardioprotekcyjnych.

Przeciwwskazania: uczulenie na acetaminofen (paracetamol) w wywiadach.

Nie kwalifikować w przypadku niewydolności wątroby lub nerek.

Przedawkowanie: Wymioty, nudności, obfite pocenie się, złe samopoczucie. W razie masowego przedawkowania paracetamolu może u niektórych pacjentów spowodować toksyczne uszkodzenie wątroby. U dorosłych po przyjęciu jednorazowych dawek poniżej 10 g toksyczność wątrobową spotyka się rzadko. Przypadki śmiertelne są nieliczne (mniej niż 3-4% przypadków nieleczonych) i rzadko występują przy przyjęciu mniej niż 15 g u dorosłych. Dokładniejsze informacje można znaleźć w farminkach lekarskich.

Definicje objawów niepożądanych

Objaw niepożądany: Każda niepożądana reakcja występująca u pacjenta bez względu na jej ewentualny związek z badanym preparatem.

Grożne objawy niepożądane/reakcje na preparat: objawy niepożądane/reakcje na preparat, które prowadzą do zgonu, stanowią zagrożenie życia, prowadzą do kalectwa, powodują konieczność hospitalizacji lub przedłużenia trwającej hospitalizacji.

Zgłaszanie objawów niepożądanych

Wszystkie objawy niepożądane i groźne działania niepożądane muszą być odnotowane w formularzu CRF.

Wszystkie groźne działania niepożądane muszą być w ciągu 24 godzin zgłoszone Głównemu Badaczowi na specjalnym Formularzu Groźnych Działań Niepożądanych.

Główny Badacz: Prof. dr hab. med. Włodzimierz Samborski

Procedura ujawniania

Tylko Główny Badacz każdej strony badania ma prawo złamać kod pacjenta w trakcie badania. Może to uczynić w przypadku wystąpienia u pacjenta groźnych działań niepożądanych. Jeśli kod pacjenta ma być złamany należy jak najszybciej poinformować o tym CRO. Po złamaniu kodu pacjent będzie wykluczony z oceny skuteczności, ale może uczestniczyć w ocenie bezpieczeństwa.

Przedterminowe wycofanie pacjenta z badania

Na formularzu świadomej zgody znajduje się informacja, że pacjenci mają prawo wycofać się z badania w dowolnym momencie bez żadnego uprzedzenia. Ponadto o wycofaniu pacjenta z badania może w dowolnym momencie zdecydować Główny Badacz. O wycofaniu pacjenta z badania w związku z jego dodatkową chorobą decyduje w indywidualnych przypadkach lekarz badający po porozumieniu z Głównym Badaczem.

Konieczność wycofania pacjenta z badania zachodzi tylko wtedy, gdy inne stosowane leki powodują naruszenie protokołu (np. zastosowanie steroidów) lub, gdy nie można u pacjenta przeprowadzić planowanych badań, itp.

W przypadku, gdy pacjent wypada z badania lub z jakiegoś powodu zostaje wycofany z badania należy wypełnić Formularz Zakończenia Badania.

- A. *Pacjenci mogą zostać wycofani z badania przez Badacza z powodu:*
Objawów niepożądanych, jeśli Badacz uzna, że kontynuowanie badania może nie być bezpieczne dla pacjenta
Naruszenia protokołu np. niewłaściwe dawkowanie, niedopełnienie planu wizyt w przychodni
Wystąpienia dodatkowej choroby, która uniemożliwia utrzymanie warunków badania
Istotnego pogorszenia stanu chorego
Złej tolerancji stosowanego suplementu diety
Innych przyczyn
- B. *Wycofanie z badania na prośbę pacjenta może wynikać z:*
Objawów niepożądanych, mimo których Lekarz Badający nie uznał, że wycofanie z badania jest konieczne
Poczucia braku skuteczności badanego suplementu diety
Złej tolerancji stosowanego suplementu diety
Dodatkowej choroby, która uniemożliwia utrzymanie warunków badania
Innych przyczyn
- C. *Zgon pacjenta*

Zbieranie danych

Formularz Oceny Klinicznej (CRF)

Wszystkie formularze CRF należy wypełniać na bieżąco. Wszelkich poprawki w Formularz Oceny Klinicznej (CRF) należy dokonywać w taki sposób, aby poprzedni zapis pozostawał czytelny. Przy wszystkich poprawkach należy wpisać datę dokonania poprawki oraz inicjały pracownika dokonującego poprawki. Jest to bardzo ważne, aby wypełnić wszystkie części formularza CRF. Na koniec badania Główny Badacz podpisuje formularz CRF.

Zgłaszanie rekrutacji pacjentów

Za każdym razem, gdy zostaje zrekrutowany nowy pacjent, lekarz badający poinformuje o tym Koordynatora Badania. Przez cały okres trwania badania lekarz badający będzie informować Koordynatora Badania o jego postępie. Należy tego dokonywać w każdy poniedziałek podając informacje o liczbie zbadanych, włączonych do badania oraz informacje o pacjentach wyłączonych z badania od czasu poprzedniego raportu.

Monitorowanie badania

Monitoring

Monitorowanie badania polegać będzie na regularne sprawdzanie formularzy CRF i danych źródłowych. Osoba monitorująca badanie musi mieć zapewniony dostęp do danych źródłowych, między innymi do prowadzonej dokumentacji. Osoba monitorująca badanie może sprawdzić warunki badania w danym ośrodku. Częstość wizyt kontrolnych w czasie badania może być różna w czasie prowadzenia badania tzn. że wizyty te mogą być częstsze na początku badania, co ma na celu potwierdzenie, że badanie prowadzone jest zgodnie z protokołem. Osoba monitorująca ustala częstość wizyt we współpracy z Głównym Badaczem.

Opracowanie danych

Sprawdzenie CRF przed wprowadzeniem danych

Osoba monitorująca jest odpowiedzialna za sprawdzenie danych źródłowych na miejscu (porównaj: rozdział 12.1) Jest również odpowiedzialna za czytelność tekstu i liczb podanych na formularzach CRF, wiarygodność danych oraz zgodność danych z kryteriami włączenia i wyłączenia z badania. Monitorujący badanie odpowiada również za to, aby rozpoznania, działania niepożądane oraz jednocześnie stosowane leki (nazwy handlowe) były podane w sposób jednoznaczny, niebudzący wątpliwości i zgodny odpowiednio z klasyfikacją WHO

ICD-10, WHO-ART i Spisem Leków WHO. Przed rozpoczęciem wprowadzania danych formularze CRF zostaną sprawdzone pod kątem spełniania powyższych warunków.

Wprowadzenie danych

Dane będą wprowadzane do bazy danych przez dwóch niezależnych operatorów za pomocą modułów wprowadzania danych autoryzowanych przez CRO (Koordynatora Badania). Następnie te dwa zestawy danych zostaną porównane. Wszelkie niezgodności będą sprawdzane w oparciu o oryginalne formularze CRF a w przypadku wątpliwości zostaną wysłane prośby o wyjaśnienie na miejscu.

Walidacja i sprawdzenie danych oraz raport z opracowaniem danych

Dane będą zatwierdzane przez CRO po sprawdzeniu wiarygodności, spójności i logiki. Naruszenie protokołu ujawnione na podstawie danych będzie możliwe do zidentyfikowania. W razie problematycznych danych będą kierowane prośby o wyjaśnienie. Po otrzymaniu wyjaśnień bazy danych będą aktualizowane.

Następnie zostanie przygotowany raport z danych zawierający wszelkie informacje dotyczące opracowywania danych od ich wprowadzenia do sporządzenia ostatecznego pliku.

Ostateczny plik danych i ostateczny raport z opracowaniem danych zostaną przekazane statystykowi badania. Jeśli konieczne będą jakieś poprawki po tym etapie dokumentowania badania w związku z podejrzeniem błędu przez statystyka i nadesłaniem na nie wyjaśnień, zostaną one sprawdzone i uwzględnione w ostatecznym raporcie z badania.

Aspekty etyczne

Uzasadnienie etyczne

Istnieje wyraźne zapotrzebowanie na lepsze metody leczenia chorych cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawów. Obecnie dostępne skuteczniejsze metody terapii są obciążone szeregiem groźnych działań niepożądanych ujawniających się u dużej części leczonych pacjentów. Właściwości farmakologiczne bio-wzmocnionych wyciągów roślinnych oraz MSM posiadają pewne cechy, które są pożądane w terapii osteoarthritis. Szczególnie obiecujący jest wpływ na leukotrien-B4 i tym samym na chemotaksję związaną z zapaleniem. Jednocześnie są one dobrze znane i dobrze tolerowanymi roślinami, szeroko stosowanymi jako suplementy diety, nawet w wysokich dawkach.

Jeśli Rheumafort wykaże się wysoką skutecznością i niską częstością powodowania objawów niepożądanych w leczeniu osteoarthritis może stać się dla chorych na osteoarthritis prawdziwą alternatywą wobec niesteroidowych leków przeciwbólowych.

Aby ocenić działanie suplementu diety Rheumafort u chorych z chorobą zwyrodnieniową zaplanowano kontrolę przy pomocy placebo. Grupa opracowująca projekt jest świadoma, że badanie z okresem podawania placebo może stanowić dylemat etyczny w przypadku grupy chorych stale leczonych lekami przeciwbólowymi. Aby uniknąć takiego dylematu w trakcie całego badania dozwolony jest do stosowania doraźnego paracetamol 500mg (maksymalna dawka 4 g na dobę). Poza tym chorzy, którzy wymagają leczenia silnymi lekami przeciwbólowymi są wykluczeni z udziału w badaniu.

Pisemna świadoma zgoda

Do obowiązków Badacza należy uzyskanie pisemnej świadomej zgody od pacjentów zanim przystąpią oni do badania. Wszyscy pacjenci muszą otrzymać zarówno ustne jak i pisemne informacje o badaniu. Chorzy zostaną poproszeni o podpisanie świadomej zgody zanim rozpoczną się jakiekolwiek działania związane z badaniem i każdy z nich otrzyma kopię świadomej zgody.

Zgodę na udział w badaniu pacjenci muszą wyrazić z własnej nieprzymuszonej woli a treść formularza świadomej zgody musi być zgodna z lokalnymi regulacjami prawnymi IRB (komisji etycznych), z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) i Deklaracją Helsińską (patrz: Załącznik G).

Poufność danych o pacjentach

Chorzy są powiadomieni, że upoważniony personel i sponsor mają prawo wglądu do związanej z badaniem dokumentacji chorych przez okres do pięciu lat od chwili ogłoszenia badania.

We wszystkich dokumentach/ danych związanych z badaniem występują tylko numery i inicjały pacjentów.

Wymagania prawne / Obowiązki sponsora/ badacza

Obowiązki

Badanie będzie prowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) oraz obowiązującymi regulacjami prawnymi bioetycznymi. Aby zapewnić przestrzeganie zasad GCP badanie może zostać poddane kontroli przez niezależnego przedstawiciela sponsora lub władz.

Podpisując protokół Główny Badacz potwierdza, że będzie prowadzić badanie zgodnie z zasadami protokołu i wyraża zgodę na ścisłą współpracę przy sprawdzaniu zgodności przebiegu badania z protokołem poprzez udostępnienie uprawnionym do tego osobom pełnej dokumentacji i dokumentów źródłowych.

Dokumentacja i przechowywanie danych

Całą korespondencję dotyczącą tego badania należy przechowywać w teczkach.

Należy przechowywać wszelkie informacje dotyczące chorych, dokumentacji, formularzy CRF, formularzy rozliczenia leków, Komisji Bioetycznej oraz korespondencję ze sponsorem/CRO. Jeśli Główny Badacz wycofa się z badania odpowiedzialność za przechowywanie danych może przejść na inną osobę/ Badacza, który ją zaakceptuje. W każdym wypadku CRO musi zostać powiadomione i zaakceptować zmianę.

Wszystkie dane należy przechowywać przez co najmniej pięć lat po zakończeniu badania. Do obowiązków Głównego Badacza należy dopilnowanie, aby protokół badania, wszystkie poprawki do protokołu, podania i raporty/ korespondencja wysyłana i otrzymywana były właściwie składane i przechowywane. Przez pięć lat należy przechowywać również wszystkie podpisane formularze świadomej zgody i CRF, kopie list randomizacji i danych źródłowych.

Raport z badania klinicznego

Do obowiązków Koordynatora Badania (CRO) należy przygotowanie raportu z badania klinicznego. Raport musi zawierać omówienie celów badania i metodologii, obserwacje kliniczne i wnioski z ustosunkowaniem się do celów badania. Raport z badania należy przygotować w ciągu dwóch miesięcy po uzyskaniu raportu z opracowaniem statystycznym.

Publikacja

Sponsor ma prawo opublikować wyniki badania. Projekt publikacji przygotowuje CRO. Przed opublikowaniem pisemny projekt pracy zostanie przedstawiony autorom do sprawdzenia. Autorzy będą mieć cztery tygodnie na sprawdzenie i ustosunkowanie się do projektu.

Główny Badacz (Badacze) będzie (będą) pierwszym (pierwszymi) autorem (autorami) we wszystkich publikacjach przedstawiających wyniki badania. Pozostali badacze, jeśli zechcą, będą wymienieni w kolejności zależnej od liczby pacjentów włączonych do badania w danym ośrodku. Również inne osoby, które wniosą naukowy wkład do publikacji, zostaną wymienione jako współautorzy.

Jeśli jakiś badacz będzie chciał indywidualnie opublikować wyniki badania, może to zrobić wyłącznie po publikacji całego badania i tylko po wcześniejszym uzyskaniu zgody CRO.

Odszkodowanie za uszkodzenie zdrowia w wyniku stosowania suplementu diety i sposób dochodzenia odszkodowania

Wszyscy pacjenci włączeni do badania są objęci ubezpieczeniem przez sponsora zapewniającym odszkodowanie z ograniczeniami określonymi w umowach badaczy.

Poufność danych

Wszelkie informacje przekazane badaczom, w tym broszury dla badaczy, protokoły, formularze CRF i świadomej zgody, korespondencja i informacje ustne (z wyjątkiem informacji udostępnionych do wiadomości publicznej bez winy badacza) oraz wszystkie informacje pochodzące z badania pozostają ściśle poufne a dostęp do nich jest ograniczony tylko dla personelu biorącego udział w badaniu. Informacji tych nie można wykorzystywać w celach innych niż prowadzenie badania.

Przedterminowe zakończenie badania

Almedica zachowuje prawo do przerywania badania w dowolnym momencie w przypadku nie uzyskania zakładanego poziomu rekrutacji lub z innych przyczyn administracyjnych takich jak:

- Naruszenie protokołu
- Niedokładne lub niepełne dane
- Ryzykowne lub nieetyczne praktyki instytucji lub badacza klinicznego
- Wątpliwe bezpieczeństwo badanego preparatu
- Podejrzenie braku skuteczności badanego preparatu

W przypadku przedterminowego zakończenia badania CRO powiadomi strony badania o terminie i przyczynie przerwania badania. Jeśli Główny Badacz zakończy badanie przed terminem zwróci sponsorowi wszystkie materiały związane z badaniem i formularze opisu przypadku oraz przedstawi pisemne oświadczenie z wyjaśnieniem, dlaczego badanie zostało zakończone przedwcześnie.

Poprawki do protokołu

Należy dokładnie przestrzegać wszystkich punktów niniejszego protokołu. Zmian protokołu można dokonać wyłącznie za zgodą Badacza i Sponsora. Jeśli potrzebne będą zmiany protokołu zmiany te będą wprowadzane poprzez formalną procedurę dołączania poprawek do protokołu i muszą uzyskać akceptację Komisji Bioetycznej.

Przykłady zmian protokołu wymagających formalnej poprawki do protokołu obejmują zmiany w zakresie: dawkowania, okresu leczenia, liczby pacjentów, charakteru badania, kryteriów włączenia/wyłączenia, ocen skuteczności i procedur badania oraz badanego preparatu.

Poprawki do protokołu zostaną dostarczone do wszystkich, którzy otrzymali protokół, z poleceniem dołączenia ich do protokołu.

Wyniki

Spis treści

Wstęp	19
I. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – Ból stawów w ciągu ostatnich 24 godzin	19
II. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – Ból po 15 m.....	26
III. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – WOMAC ból	34
IV. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – WOMAC sztywność.....	41
V. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – WOMAC funkcja	48
VI. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – WOMAC ogółem	56
VII. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – Skala Likerta ..	63

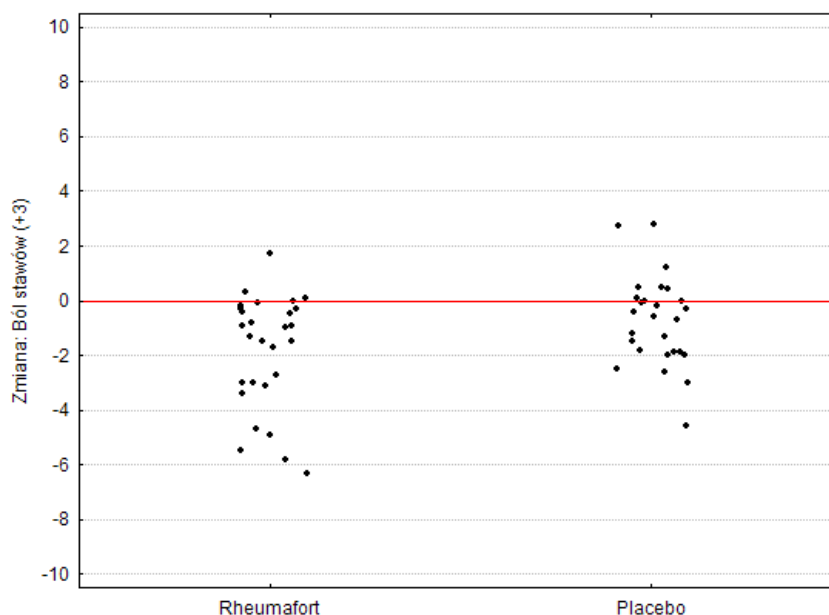
Wstęp

Raport zawiera opis opracowania wyników badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Rheumafort u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów. Przy sporządzaniu Raportu korzystano ze szczegółowego opisu metodyki badania i stosowanych procedur, który został zamieszczony w dostarczonego przez zleciennodawcę „Protokole Oceny Klinicznej”.

I. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – Ból stawów w ciągu ostatnich 24 godzin

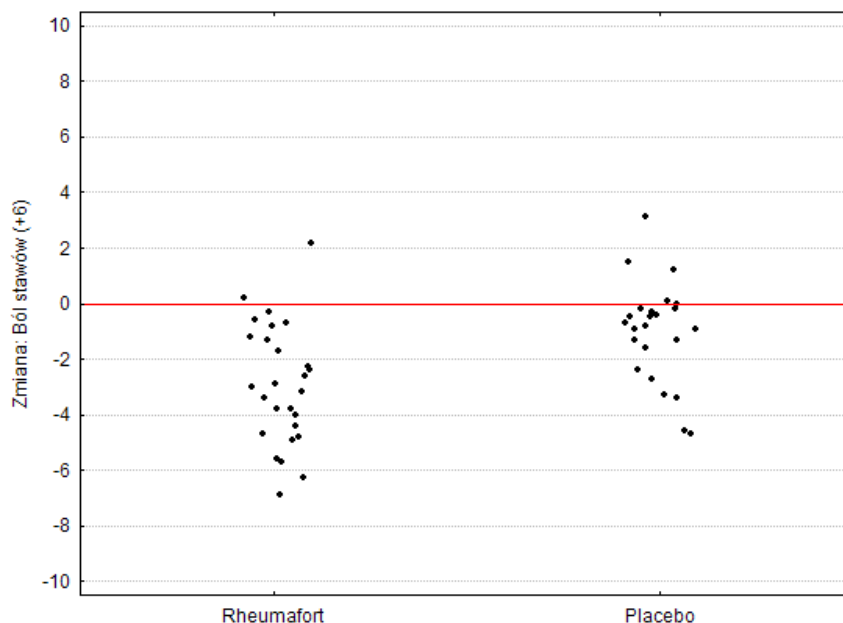
Ocena rozkładu zmian wartości zmiennej **Zmiana: Ból stawów** (w odniesieniu do momentu rozpoczęcia podawania preparatu; tydzień 0) w grupach: **Rheumafort** i **Placebo**

Dla wizualnej oceny rozkładu zmian wartości analizowanej zmiennej utworzono wykresy dla dwóch momentów przeprowadzania oceny: po trzech tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana: Ból stawów (+3)** oraz po sześciu tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana: Ból stawów (+6)**. Poniżej zamieszczono po kolei odpowiednie wykresy.



Wykres bardzo dobrze pokazuje rozkłady wartości badanej zmiennej w porównywanych grupach osób. Po upływie trzech tygodni od momentu rozpoczęcia podawania preparatu można zauważyć, że u zdecydowanej większości badanych osób z grupy **Rheumafort** nastąpiło obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jedynie u trzech pacjentów można zaobserwować wzrost poziomu bólu. Jak widać na wykresie również u znacznej części pacjentów otrzymujących **Placebo** zarejestrowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jednocześnie u 7 pacjentów poziom bólu się

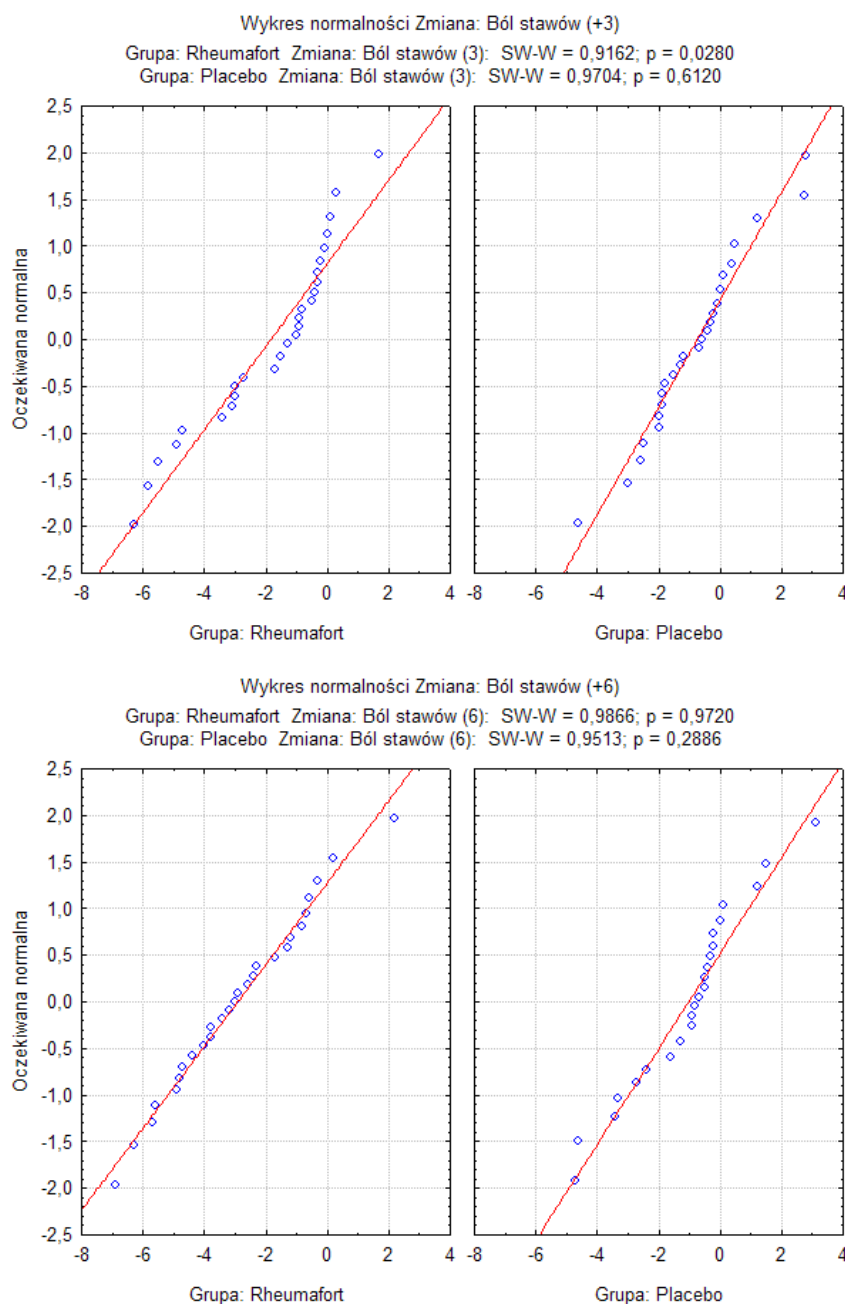
podwyższył. Poniżej zamieszczono analogiczny wykres dla zmian w poziomie odczuwanego bólu zarejestrowanych po upływie sześciu tygodni podawania preparatu.



Po sześciu tygodniach zróżnicowanie rozkładu wartości zmiennej **Zmiana: Ból stawów** pomiędzy porównywanymi grupami jest już zdecydowanie większe. W grupie pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** widać dalsze zdecydowane obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jedynie u dwóch pacjentów poziom bólu w stosunku do początku badań się podwyższył. U badanych z grupy **Placebo** charakter zmian jest bardzo podobny do tego, który zarejestrowano po upływie trzech tygodni podawania preparatu.

Ocena zróżnicowania przeciętnego poziomu zmian bólu stawów w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Po wstępnej analizie rozkładu indywidualnych zmian oceny bólu w obu porównywanych grupach w następnej kolejności trzeba ocenić efekt podawania preparatu dla całych grup. W tym celu należy scharakteryzować rozkłady zmian za pomocą odpowiednich statystycznych miar położenia (tendencji centralnej) rozkładu. W praktyce stosuje się średnią arytmetyczną lub medianę, w zależności od charakteru rozkładu. Jeśli rozkład empiryczny nie odbiega od rozkładu normalnego, wówczas do opisu przeciętnego poziomu analizowanej zmiennej stosuje się średnią arytmetyczną, natomiast jeśli rozkład rzeczywistych danych odbiega od rozkładu normalnego, wówczas stosuje się medianę. W związku z tym sprawdzono charakter rozkładu analizowanych zmiennych. Do tego celu utworzono wykresy normalności rozkładu oraz przeprowadzono analityczny test normalności rozkładu Shapiro-Wilka. Odpowiednie wykresy zamieszczono poniżej.



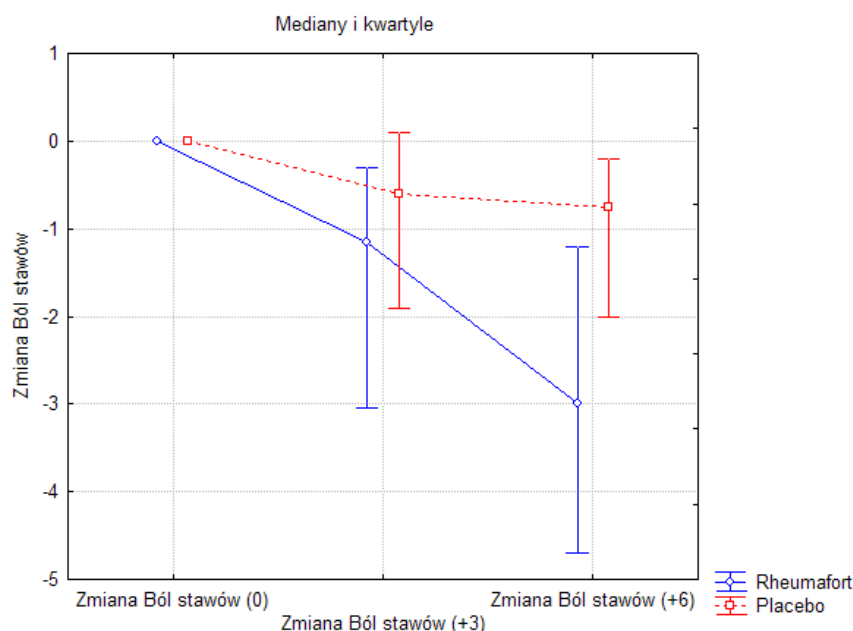
Na podstawie zamieszczonych powyżej wykresów oraz wyników testu normalności widać, że w przypadku wyników analizowanej zmiennej w grupie **Rheumafort** po upływie trzech tygodni podawania preparatu rozkład odbiega od normalnego ($p=0,0280$). W takim przypadku dla poprawnego scharakteryzowania przeciętnego poziomu zmian analizowanej zmiennej powinno się brać pod uwagę wartości median, natomiast dla oceny rozproszenia wartości kwartyli: Q_{25} i Q_{75} . W związku z tym dla zachowania porównywalności wielkości zmian również dla pozostałych zmiennych stosowano mediany i kwartale.

W zamieszczonych poniżej tabelach obok wartości median i kwartyli zamieszczono również średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe oraz błędy standardowe średniej.

Grupa	Zmiana: Ból stawów (3) N	Zmiana: Ból stawów (3) Mediana	Zmiana: Ból stawów (3) Q25	Zmiana: Ból stawów (3) Q75	Zmiana: Ból stawów (3) Średnie	Zmiana: Ból stawów (3) Odch.std.	Zmiana: Ból stawów (3) Bł. std.
Rheumafort	28	-1,15	-3,05	-0,30	-1,85	2,08	0,39
Placebo	27	-0,60	-1,90	0,10	-0,75	1,64	0,32
Ogół grp.	55	-0,90	-2,50	-0,10	-1,31	1,94	0,26

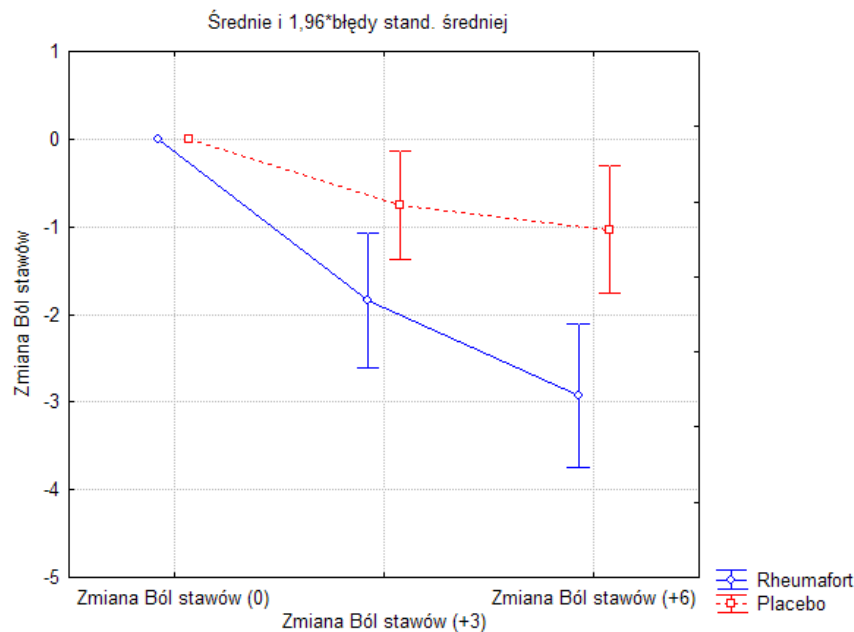
Grupa	Zmiana: Ból stawów (6) N	Zmiana: Ból stawów (6) Mediana	Zmiana: Ból stawów (6) Q25	Zmiana: Ból stawów (6) Q75	Zmiana: Ból stawów (6) Średnie	Zmiana: Ból stawów (6) Odch.std.	Zmiana: Ból stawów (6) Bł. std.
Rheumafort	27	-3,00	-4,70	-1,20	-2,92	2,18	0,42
Placebo	24	-0,75	-2,00	-0,20	-1,03	1,82	0,37
Ogół grp.	51	-1,60	-3,80	-0,50	-2,03	2,21	0,31

Dla wygodnego porównania przeciętnego poziomu zmian reakcji pacjentów obu grup na leczenie wartości median i kwartyli dla zmiennych **Zmiana: Ból stawów (+3)** i **Zmiana: Ból stawów (+6)** przedstawiono na poniższym wykresie.



Przedstawiony wykres pozwala ocenić charakter zmian przeciętnego poziomu badanej zmiennej w kolejnych momentach badania w obu porównywanych grupach. Jak widać po trzech tygodniach podawania preparatu można zaobserwować spadek przeciętnego poziomu odczuwanego bólu, około dwukrotnie mocniejszy w grupie **Rheumafort**. Po upływie sześciu tygodni podawania preparatu w grupie **Rheumafort** zarejestrowany dalszy, jeszcze mocniejszy spadek przeciętnego poziomu odczuwanego bólu, natomiast w grupie **Placebo** zmiany utrzymały się na zbliżonym poziomie.

Nieco inny obraz zmian otrzymujemy, w sytuacji gdy za miary przeciętnego poziomu analizowanych zmiennych przyjmiemy wartości średnich arytmetycznych.



Gdyby za miarę przeciętnego poziomu zmian przyjmować średnie, wówczas powyższy rysunek sugeruje, że po sześciu tygodniach podawania preparatu w grupie **Rheumafort** nastąpiło dalsze obniżenie przeciętnego poziomu odczuwanego bólu, jednak tempo spadku jest nieco niższe.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **Zmiana: Ból stawów** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitneya. Wyniki testowania przedstawia poniższa tabela.

zmienna	Test U Manna-Whitneya Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$						
	Sum.rang Rheumafort	Sum.rang Placebo	U	Z	poziom p	N ważn. Rheumafort	N ważn. Placebo
Zmiana: Ból stawów (3)	677,5000	862,5000	271,5000	-1,79302	0,072971	28	27
Zmiana: Ból stawów (6)	538,0000	788,0000	160,0000	-3,09489	0,001969	27	24

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że po upływie trzech tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana: Ból stawów** okazała się nieistotna statystycznie ($p=0,07297$). Natomiast po upływie sześciu tygodni podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana: Ból stawów** okazała się statystycznie istotna przy $p=0,00197$.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **Ból stawów** w obrębie grup **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Wilcoxona. Wyniki testowania dla grupy **Rheumafort** przedstawia poniższa tabela.

		Test kolejności par Wilcoxona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$ Włącz warunek: v1=Rheumafort		
Para zmiennych	N Ważnych	T	Z	poziom p
Ból stawów (0) & Ból stawów (+3)	28	24,00000	3,964125	0,000074
Ból stawów (0) & Ból stawów (+6)	27	10,00000	4,300475	0,000017

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Rheumafort** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Ból stawów** okazała się statystycznie istotna (odpowiednio $p=0,000074$ i $p=0,000017$).

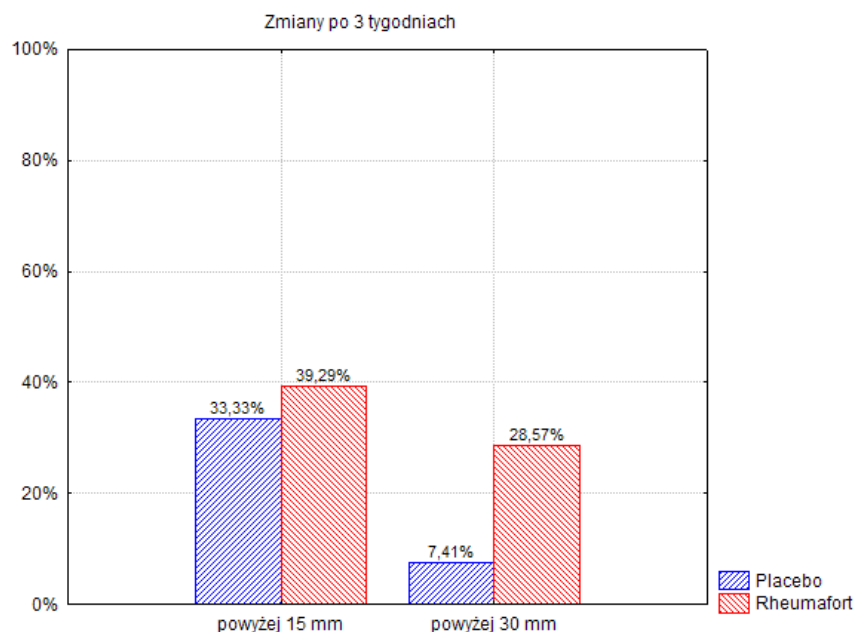
Poniżej zamieszczono również wyniki testowania dla grupy **Placebo**.

		Test kolejności par Wilcoxona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: v1=Placebo		
Para zmiennych	N Ważnych	T	Z	poziom p
Ból stawów (0) & Ból stawów (+3)	27	78,50000	2,260181	0,023811
Ból stawów (0) & Ból stawów (+6)	24	47,00000	2,767761	0,005645

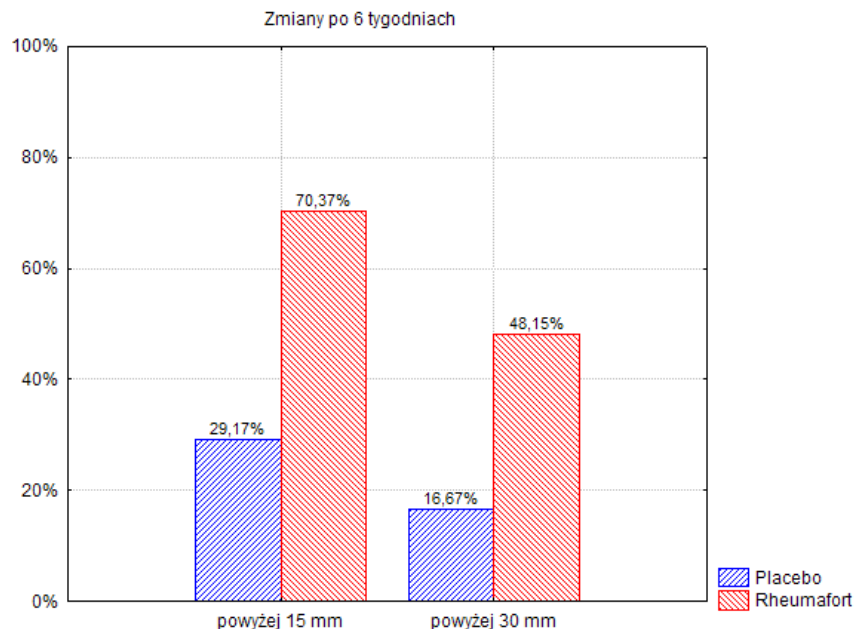
Na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że również w grupie **Placebo** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Ból stawów** okazała się statystycznie istotna (odpowiednio $p=0,023811$ i $p=0,005645$).

Ocena efektu stosowanych preparatów

Przy ocenie wielkości efektu stosowanych preparatów można posłużyć się również zestawieniem odsetków pacjentów u których wystąpiła zmiana o określonej wielkości. Zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami w niniejszym opracowaniu przyjęto dwa poziomy wielkości zmian: co najmniej 15 mm oraz co najmniej 30 mm. Na zamieszczonych poniżej wykresach przedstawiono wyniki zarejestrowane po trzech i sześciu tygodniach podawania preparatu.



Po trzech tygodniach podawania preparatu u 1/3 pacjentów, którzy otrzymywali **Placebo** zanotowano zmniejszenie poziomu odczuwanego bólu co najmniej o 15 mm. Jednocześnie u około 7,5% pacjentów z tej grupy nastąpiło obniżenie poziomu odczuwanego bólu o co najmniej 30 mm. W grupie **Rheumafort** u blisko 40% badanych zarejestrowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu o co najmniej 15 mm, natomiast u blisko 29% obniżenie wyniosło przynajmniej 30 mm.

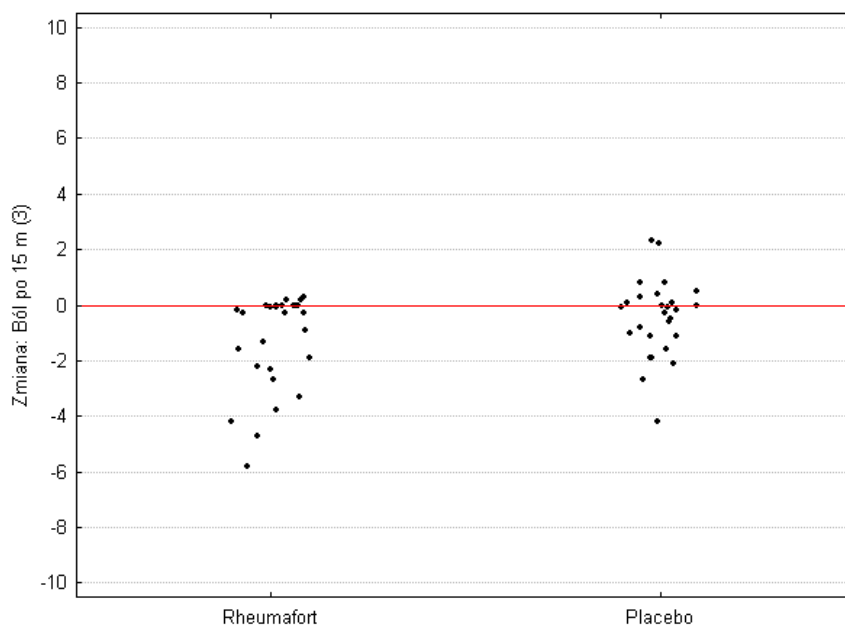


Po sześciu tygodniach podawania preparatu u niecałych 30% pacjentów otrzymujących **Placebo** zaobserwowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu o przynajmniej 15 mm, natomiast u niecałych 17% pacjentów obniżenie wyniosło przynajmniej 30 mm. Z kolei u ponad 70% pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** zanotowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu przynajmniej o 15 mm, natomiast u ponad 48% badanych z tej grupy redukcja bólu wynosiła co najmniej 30 mm.

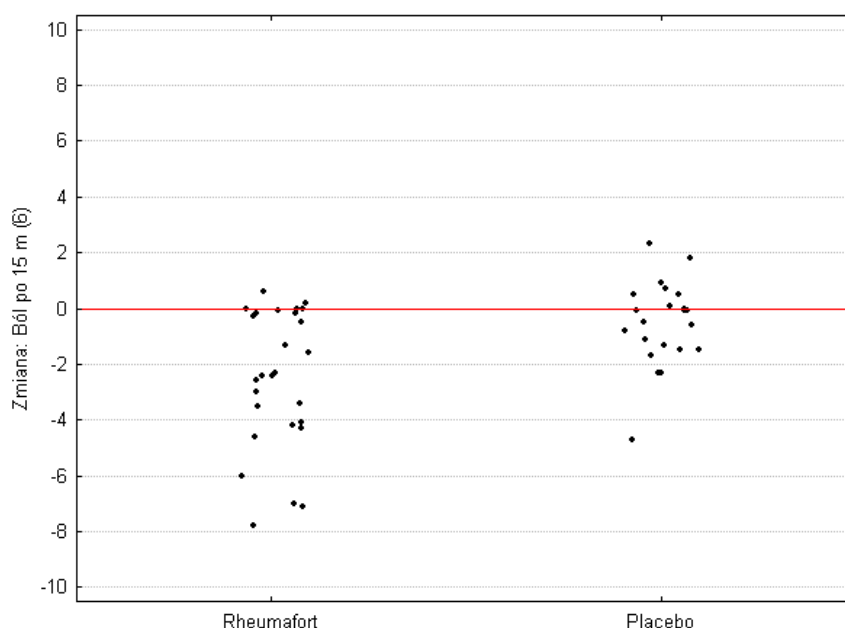
II. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – Ból po 15 m

Ocena rozkładu zmian wartości zmiennej **Zmiana: Ból po 15 m** (w odniesieniu do momentu rozpoczęcia podawania preparatu; tydzień 0) w grupach: **Rheumafort** i **Placebo**

Dla wizualnej oceny rozkładu zmian wartości analizowanej zmiennej, tak jak poprzednio, utworzono wykresy dla dwóch momentów przeprowadzania oceny: po trzech tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana Ból po 15 m (+3)** oraz po sześciu tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana Ból po 15 m (+6)**. Poniżej zamieszczono po kolei odpowiednie wykresy.



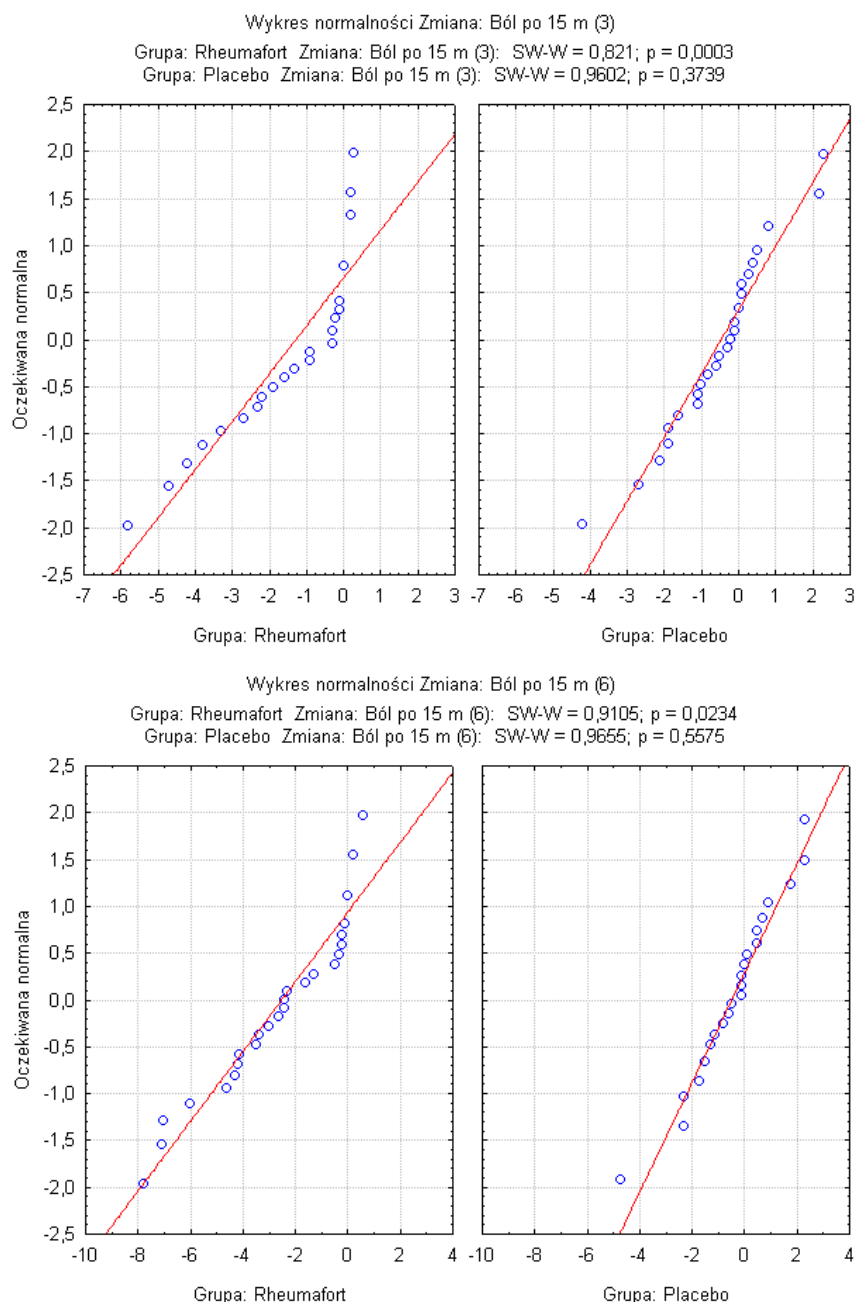
Wykres bardzo dobrze pokazuje rozkłady wartości zmian w porównywanych grupach badanych osób. Po upływie trzech tygodni od momentu rozpoczęcia podawania preparatu można zauważyć, że u zdecydowanej większości badanych osób z grupy **Rheumafort** nastąpiło obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jedynie u trzech pacjentów można zaobserwować nieznaczny wzrost poziomu bólu. Jak widać na wykresie również u znacznej części pacjentów otrzymujących **Placebo** zarejestrowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jednocześnie u 9 pacjentów poziom bólu się podwyższył. Poniżej zamieszczono analogiczny wykres dla zmian w poziomie odczuwanego bólu zarejestrowanych po upływie sześciu tygodni podawania preparatu.



Po sześciu tygodniach różnicowanie rozkładu zmian wartości zmiennej **Ból po 15 m** pomiędzy porównywanymi grupami jest już zdecydowanie większe. W grupie pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** widać dalsze zdecydowane obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jedynie u dwóch pacjentów poziom bólu w stosunku do początku badań nieznacznie się podwyższył. U badanych z grupy **Placebo** charakter zmian jest bardzo podobny do tego, który zarejestrowano po upływie trzech tygodni podawania preparatu.

Ocena zróżnicowania przeciętnego poziomu zmian wartości zmiennej **Zmiana ból po 15 m** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Tak jak w przypadku poprzednio analizowanych zmiennych przy wyborze statystyk kierowano się charakterem rozkładu zmiennych. Do tego celu utworzono wykresy normalności rozkładu oraz przeprowadzono test normalności rozkładu Shapiro-Wilka. Otrzymano następujące wyniki:



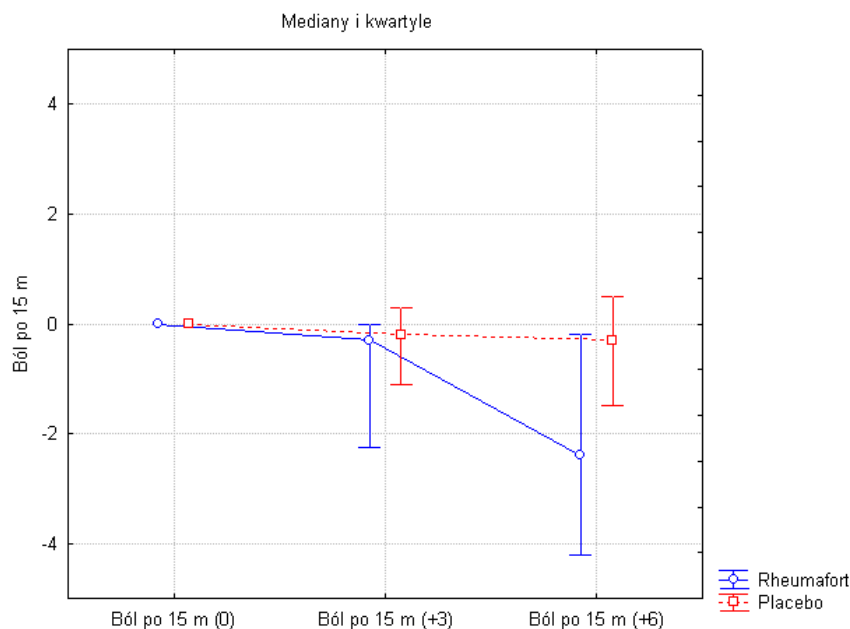
Z powyższych wykresów oraz wyników testu normalności widać, że w przypadku wyników analizowanej zmiennej w grupie **Rheumafort** już po upływie trzech tygodni podawania preparatu rozkład odbiega od normalnego (dla trzech tygodni $p=0,0003$, a dla sześciu tygodni $p=0,0234$). W takim przypadku dla scharakteryzowania przeciętnego poziomu zmian analizowanej zmiennej wzięto pod uwagę wartości median, natomiast dla oceny rozproszenia wartości kwartyli: Q_{25} i Q_{75} . W związku z tym dla zachowania porównywalności wielkości zmian również dla pozostałych zmiennych stosowano mediany i kwartale.

W zamieszczonych poniżej tabelach obok wartości median i kwartyli zamieszczono również średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe oraz błędy standardowe średniej.

Grupa	Zmiana: Ból po 15 m (3) N	Zmiana: Ból po 15 m (3) Mediana	Zmiana: Ból po 15 m (3) Q25	Zmiana: Ból po 15 m (3) Q75	Zmiana: Ból po 15 m (3) Średnie	Zmiana: Ból po 15 m (3) Błąd std.
Rheumafort	28	-0,30	-2,25	0,00	-1,29	0,63
Placebo	27	-0,20	-1,10	0,30	-0,47	0,52
Ogół grp.	55	-0,30	-1,90	0,00	-0,89	0,42

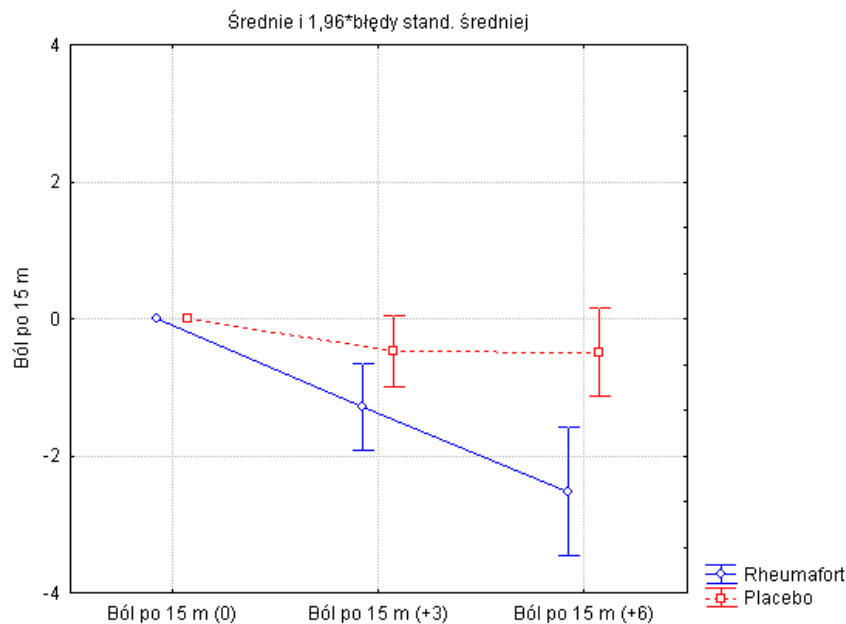
Grupa	Zmiana: Ból po 15 m (6) N	Zmiana: Ból po 15 m (6) Mediana	Zmiana: Ból po 15 m (6) Q25	Zmiana: Ból po 15 m (6) Q75	Zmiana: Ból po 15 m (6) Średnie	Zmiana: Ból po 15 m (6) Błąd std.
Rheumafort	27	-2,40	-4,20	-0,20	-2,52	0,94
Placebo	24	-0,30	-1,50	0,50	-0,49	0,64
Ogół grp.	51	-1,10	-2,60	0,00	-1,57	0,64

Wyniki z powyższych tabel, wartości median i kwartyli, zilustrowano także na wykresie pozwalającym ocenić charakter zmian przeciętnego poziomu badanej zmiennej w kolejnych momentach badania w obu porównywalnych grupach.



Jak można zaobserwować na powyższym wykresie median i kwartyli po trzech tygodniach podawania preparatu zanotowano niewielki spadek przeciętnego poziomu odczuwanego bólu po przejściu 15 m. Przeciętna wartość zmian w obu grupach jest porównywalna. Po upływie sześciu tygodni podawania preparatu w grupie **Rheumafort** zarejestrowano znaczną poprawę, natomiast w grupie **Placebo** zmiany utrzymały się na tym samym poziomie.

Nieco inny obraz zmian otrzymujemy, w sytuacji gdy za miary przeciętnego poziomu analizowanych zmiennych przyjmiemy wartości średnich arytmetycznych.



Gdyby za miarę przeciętnego poziomu zmian przyjmować średnie, wówczas powyższy rysunek sugeruje, że w okresie podawania preparatu w grupie **Rheumafort** występował stały spadek (znaczące zmiany następowały w stałym tempie). Natomiast w grupie **Placebo** zmiany nastąpiły jedynie w okresie pierwszych trzech tygodni.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **Zmiana: Ból po 15 m** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano ponownie nieparametryczny test Manna-Whitneya. Wyniki testowania przedstawia poniższa tabela.

zmienna	Test U Manna-Whitneya Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$						
	Sum.rang Rheumafort	Sum.rang Placebo	U	Z	poziom p	N ważn. Rheumafort	N ważn. Placebo
Zmiana: Ból po 15 m (3)	689,5000	850,5000	283,5000	-1,59099	0,111613	28	27
Zmiana: Ból po 15 m (6)	548,0000	778,0000	170,0000	-2,90618	0,003659	27	24

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że po upływie trzech tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana: Ból po 15 m** okazała się nieistotna statystycznie ($p=0,111613$). Natomiast po upływie sześciu tygodni podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana: Ból po 15 m** okazała się statystycznie istotna przy $p=0,003659$.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **Ból stawów po 15 m** w obrębie grup **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Wilcoxona. Wyniki testowania dla grupy **Rheumafort** przedstawia poniższa tabela.

	Test kolejności par Wilcoxona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: $v1=Rheumafort$			
Para zmiennych	N Ważnych	T	Z	poziom p
Ból po 15 m (0) & Ból po 15 m (+3)	28	17,00000	3,554989	0,000378
Ból po 15 m (0) & Ból po 15 m (+6)	27	9,50000	4,014286	0,000060

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Rheumafort** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Ból stawów po 15 m** okazała się statystycznie istotna (odpowiednio $p=0,000378$ i $p=0,000060$).

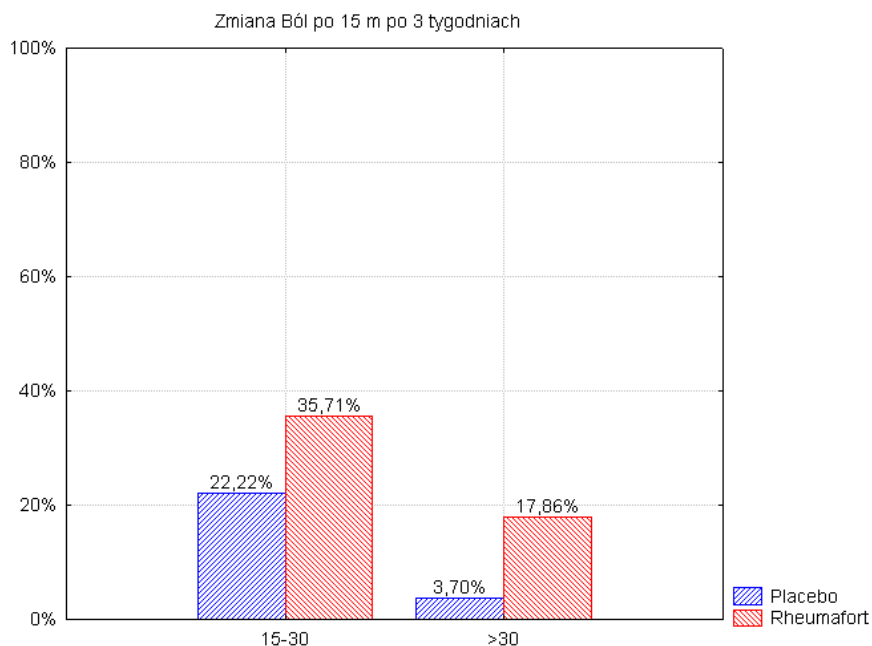
Poniżej zamieszczono również wyniki testowania dla grupy **Placebo**.

		Test kolejności par Wilcoxona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: $v1=Placebo$			
Para zmiennych		N Ważnych	T	Z	poziom p
Ból po 15 m (0) & Ból po 15 m (+3)		27	100,0000	1,681682	0,092631
Ból po 15 m (0) & Ból po 15 m (+6)		24	92,0000	1,399088	0,161788

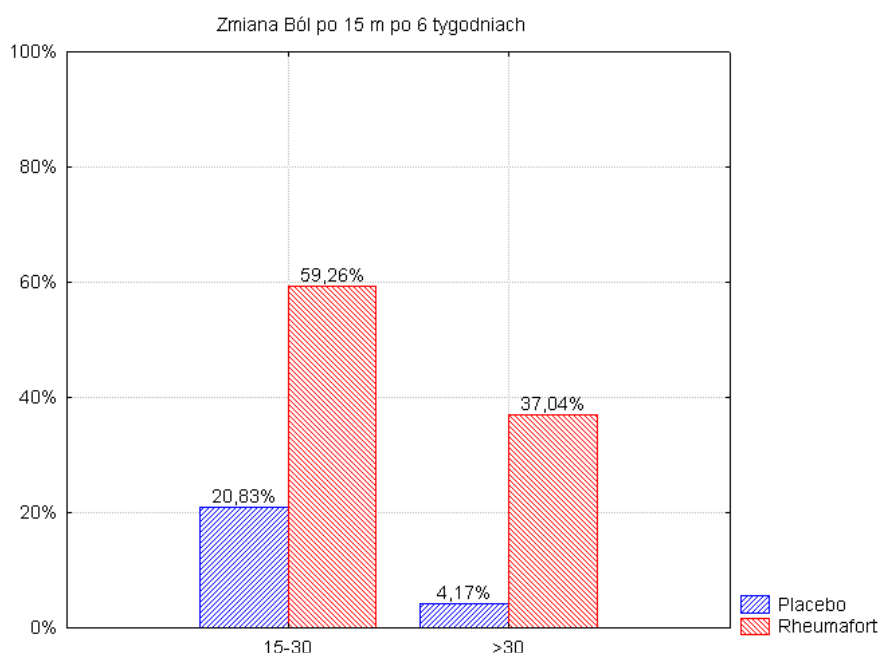
Na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Placebo** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Ból stawów po 15 m** okazała się statystycznie nieistotna (odpowiednio $p=0,092631$ i $p=0,161788$).

Ocena efektu stosowanych preparatów

Przy ocenie wielkości efektu stosowanych preparatów można posłużyć się tak jak w poprzednich przypadkach zestawieniem odsetków pacjentów u których wystąpiła zmiana o określonej wielkości. Tak jak wcześniej przyjmujemy dwa poziomy wielkości zmian: co najmniej 15 mm oraz co najmniej 30 mm. Na zamieszczonych poniżej wykresach przedstawiono wyniki zarejestrowane po trzech i sześciu tygodniach podawania preparatu.



Po trzech tygodniach podawania preparatu u około 1/5 pacjentów, którzy otrzymywali **Placebo** zanotowano zmniejszenie poziomu odczuwanego bólu co najmniej o 15 mm. Jednocześnie u około 3,7% pacjentów z tej grupy nastąpiło obniżenie poziomu odczuwanego bólu o co najmniej 30 mm. W grupie **Rheumafort** u blisko 36% badanych zarejestrowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu o co najmniej 15 mm, natomiast u blisko 18% obniżenie wyniosło przynajmniej 30 mm.



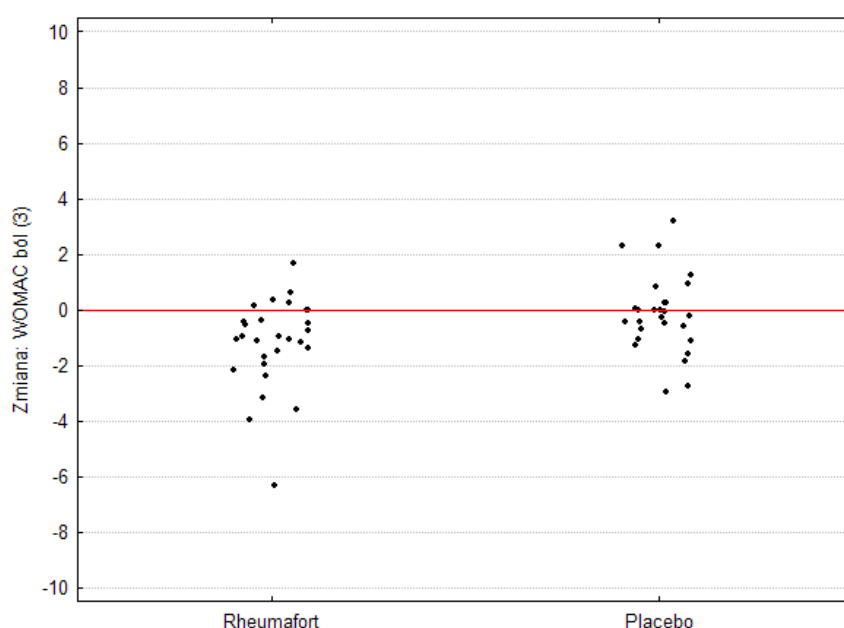
Po sześciu tygodniach podawania preparatu u niecałych 21% pacjentów otrzymujących **Placebo** zaobserwowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu o przynajmniej 15 mm, natomiast u 4% pacjentów obniżenie wyniosło przynajmniej 30 mm. Z kolei u niemal 60% pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** zanotowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu po przejściu 15 m przynajmniej o 15 mm,

natomiast u ponad 37% badanych z tej grupy redukcja bólu wynosiła co najmniej 30 mm.

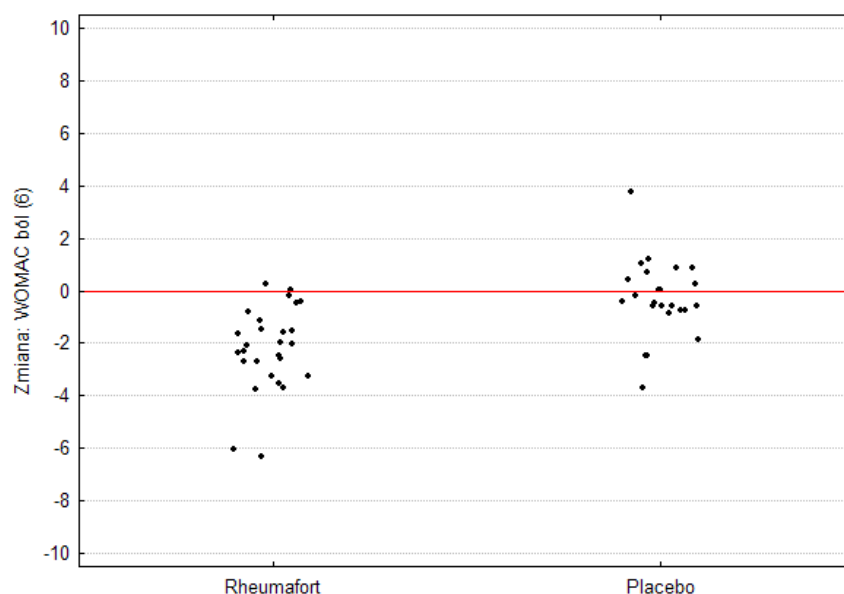
III. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – WOMAC ból

Ocena rozkładu zmian wartości zmiennej **Zmiana: WOMAC ból** (w odniesieniu do momentu rozpoczęcia podawania preparatu; tydzień 0) w grupach: **Rheumafort** i **Placebo**

Tak jak poprzednio dla wizualnej oceny rozkładu zmian wartości analizowanej zmiennej utworzono wykresy dla dwóch momentów przeprowadzania oceny: po trzech tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana WOMAC ból (+3)** oraz po sześciu tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana: WOMAC ból (+6)**. Poniżej zamieszczono po kolei odpowiednie wykresy.



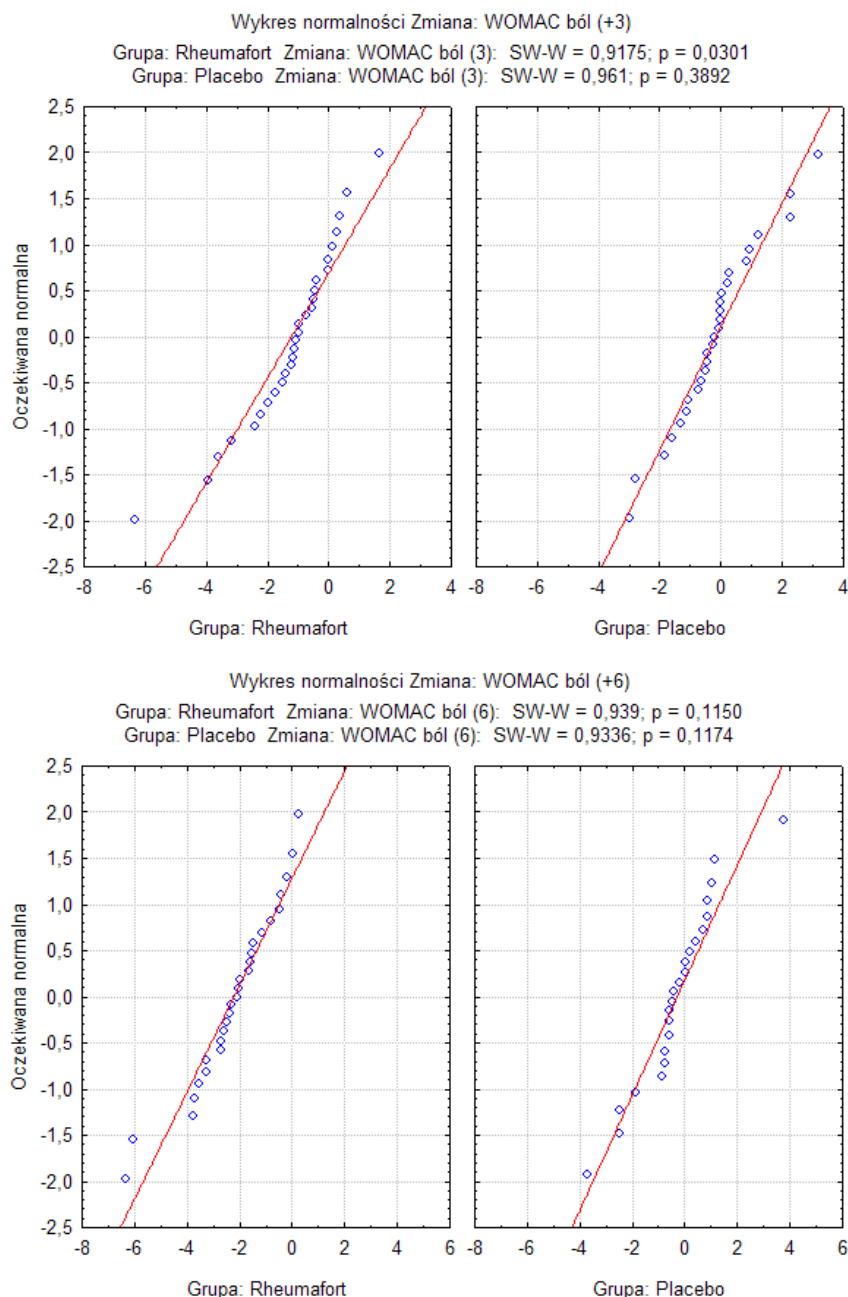
Na podstawie wykresu można zauważyć, że po upływie trzech tygodni od momentu rozpoczęcia podawania preparatu u zdecydowanej większości badanych osób z grupy **Rheumafort** nastąpiło obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jedynie u pięciu pacjentów można zaobserwować wzrost poziomu bólu. Jak widać na wykresie również u znacznej części pacjentów otrzymujących **Placebo** zarejestrowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jednocześnie u 8 pacjentów poziom bólu się podwyższył. Poniżej zamieszczono analogiczny wykres dla zmian w poziomie odczuwanego bólu zarejestrowanych po upływie sześciu tygodni podawania preparatu.



Po sześciu tygodniach zróżnicowanie rozkładu zmian wartości zmiennej **Zmiana: WOMAC ból** pomiędzy porównywanymi grupami jest już zdecydowanie większe. W grupie pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** widać dalsze zdecydowane obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jedynie u jednego pacjenta poziom bólu w stosunku do początku badań się podwyższył. U badanych z grupy **Placebo** charakter zmian jest bardzo podobny do tego, który zarejestrowano po upływie trzech tygodni podawania preparatu.

Ocena zróżnicowania przeciętnego poziomu zmian wartości zmiennej **Zmiana: WOMAC ból** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

W kolejnej części opracowania scharakteryzowano rozkłady zmian za pomocą odpowiednich statystycznych miar położenia (tendencji centralnej) rozkładu. Tak jak w przypadku poprzednio analizowanych zmiennych przy wyborze statystyk kierowano się charakterem rozkładu zmiennych. Do tego celu utworzono wykresy normalności rozkładu oraz przeprowadzono test normalności rozkładu Shapiro-Wilka. Odpowiednie wykresy zamieszczono poniżej.



Na podstawie zamieszczonych powyżej wykresów oraz wyników testu normalności widać, że w przypadku wyników analizowanej zmiennej w grupie **Rheumafort** po upływie trzech tygodni podawania preparatu rozkład odbiega od normalnego ($p=0,0301$). W takim przypadku dla poprawnego scharakteryzowania przeciętnego poziomu zmian analizowanej zmiennej powinno się brać pod uwagę wartości median, natomiast dla oceny rozproszenia wartości kwartyli: Q_{25} i Q_{75} . Dla zachowania porównywalności wielkości zmian również dla pozostałych zmiennych stosowano mediany i kwartale.

W zamieszczonych poniżej tabelach obok wartości median i kwartyli zamieszczono również średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe oraz błędy standardowe średniej.

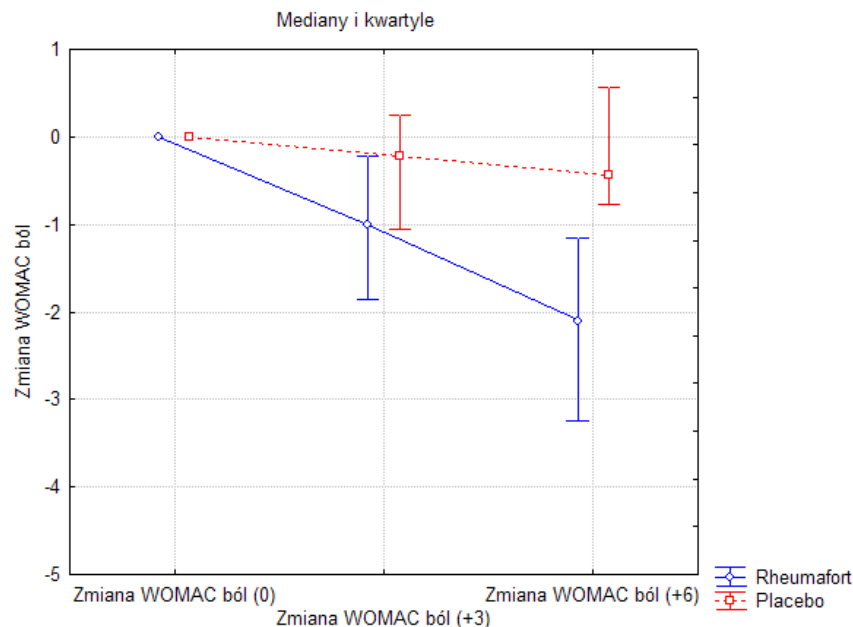
Tabela przekrojów statystyk opisowych

Grupa	Zmiana: WOMAC ból (3) N	Zmiana: WOMAC ból (3) Mediana	Zmiana: WOMAC ból (3) Q25	Zmiana: WOMAC ból (3) Q75	Zmiana: WOMAC ból (3) Średnie	Zmiana: WOMAC ból (3) Błąd std.
Rheumafort	28	-1,01	-1,85	-0,21	-1,23	0,60
Placebo	27	-0,23	-1,05	0,25	-0,17	0,53
Ogół grp.	55	-0,50	-1,40	0,05	-0,71	0,42

Tabela przekrojów statystyk opisowych

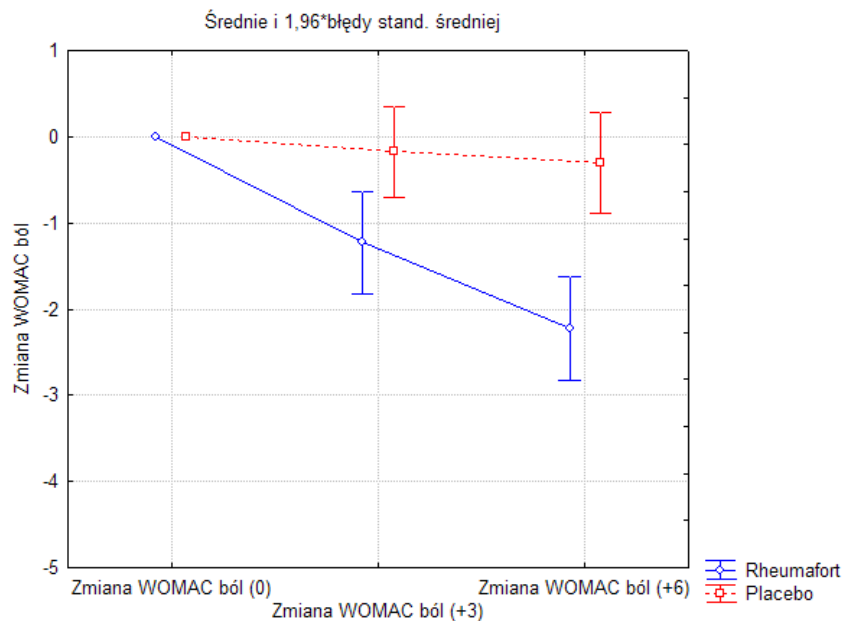
Grupa	Zmiana: WOMAC ból (6) N	Zmiana: WOMAC ból (6) Mediana	Zmiana: WOMAC ból (6) Q25	Zmiana: WOMAC ból (6) Q75	Zmiana: WOMAC ból (6) Średnie	Zmiana: WOMAC ból (6) Błąd std.
Rheumafort	27	-2,10	-3,25	-1,15	-2,23	0,61
Placebo	24	-0,44	-0,76	0,57	-0,30	0,59
Ogół grp.	51	-0,85	-2,45	-0,17	-1,32	0,50

Dla wygodnego porównania przeciętnego poziomu zmian reakcji pacjentów obu grup na leczenie wartości median i kwartyle dla zmiennych **Zmiana: WOMAC ból (+3)** i **Zmiana: WOMAC ból (+6)** przedstawiono na poniższym wykresie.



Wykres pokazuje, że po trzech tygodniach podawania preparatu obserwuje się spadek przeciętnego poziomu odczuwanego bólu, zdecydowanie mocniejszy w grupie **Rheumafort**. Po upływie sześciu tygodni podawania preparatu w obu grupach tempo zmian zostało utrzymane. W związku z tym po zakończeniu badań przeciętna wielkość zmian w grupie **Rheumafort** jest około czterokrotnie większa w stosunku do grupy **Placebo**.

Podobny obraz zmian otrzymujemy, w sytuacji gdy za miary przeciętnego poziomu analizowanych zmiennych przyjmujemy wartości średnich arytmetycznych.



Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **Zmiana: WOMAC ból** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitneya. Wyniki testowania przedstawia poniższa tabela.

Test U Manna-Whitneya Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$							
zmienna	Sum.rang Rheumafort	Sum.rang Placebo	U	Z	poziom p	N ważn. Rheumafort	N ważn. Placebo
Zmiana: WOMAC ból (3)	645,0000	895,0000	239,0000	-2,34019	0,019275	28	27
Zmiana: WOMAC ból (6)	496,0000	830,0000	118,0000	-3,88748	0,000101	27	24

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana WOMAC ból** okazała się statystycznie istotna.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **WOMAC ból** w obrębie grup **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Wilcoxona. Wyniki testowania dla grupy **Rheumafort** przedstawia poniższa tabela.

Test kolejności par Wilcoxona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: v1=Rheumafort				
Para zmiennych	N Ważnych	T	Z	poziom p
WOMAC ból (0) & WOMAC ból (+3)	28	42,00000	3,666199	0,000246
WOMAC ból (0) & WOMAC ból (+6)	27	4,00000	4,444625	0,000009

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Rheumafort** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni

od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **WOMAC ból** okazała się statystycznie istotna (odpowiednio $p=0,000246$ i $p=0,000009$).

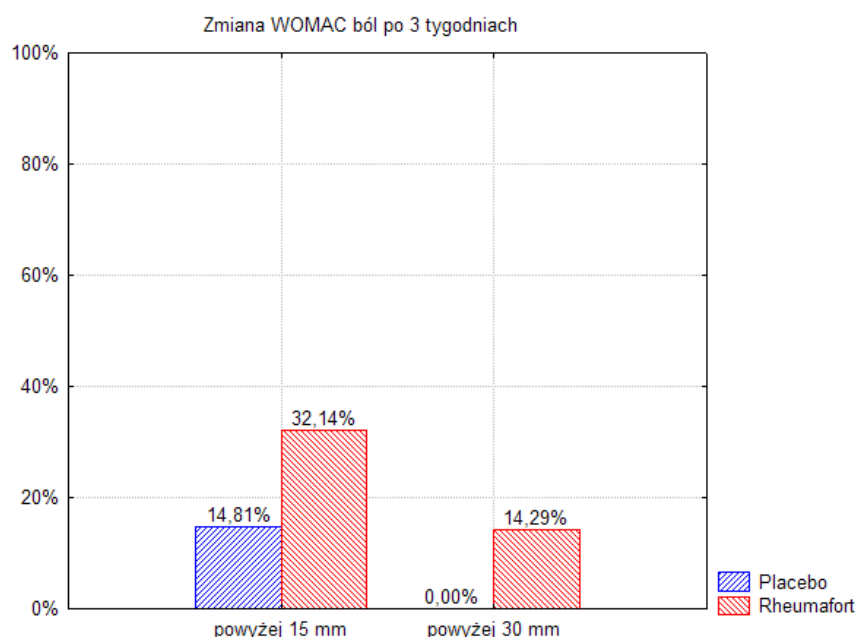
Poniżej zamieszczono również wyniki testowania dla grupy **Placebo**.

		Test kolejności par Wilcoxon (Hamida Pharma dane)		
		Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$		
		Włącz warunek: v1=Placebo		
Para zmiennych	N Ważnych	T	Z	poziom p
WOMAC ból (0) & WOMAC ból (+3)	27	133,0000	1,079414	0,280404
WOMAC ból (0) & WOMAC ból (+6)	24	116,5000	0,957143	0,338496

Na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Placebo** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **WOMAC ból** okazała się statystycznie nieistotna (odpowiednio $p=0,280404$ i $p=0,338496$).

Ocena efektu stosowanych preparatów

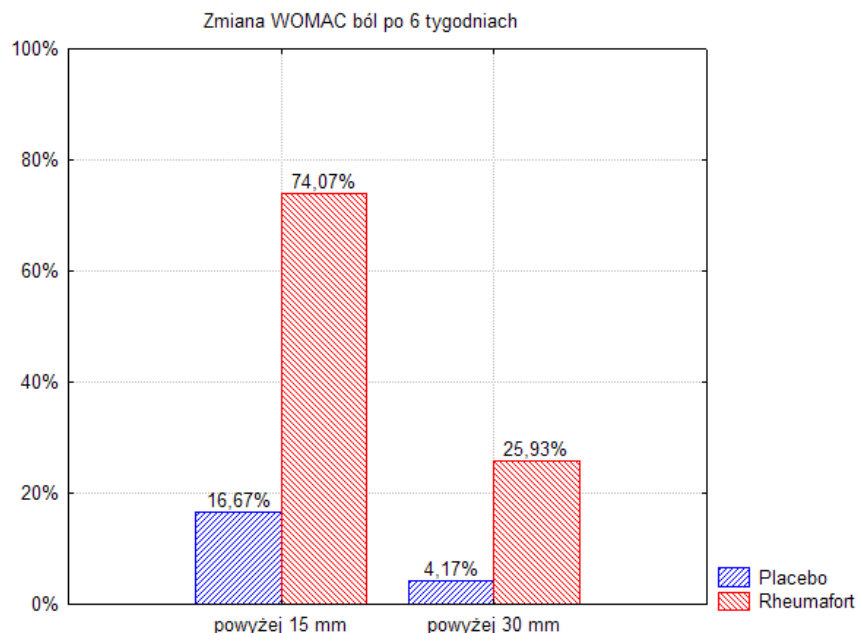
Przy ocenie wielkości efektu stosowanych preparatów można posłużyć się również zestawieniem odsetków pacjentów u których wystąpiła zmiana o określonej wielkości. W niniejszym opracowaniu przyjęto dwa poziomy wielkości zmian: od 15 do 30 mm (włącznie z 15 mm) oraz powyżej 30 mm (włącznie z 30 mm). Na zamieszczonych poniżej wykresach przedstawiono odsetki pacjentów o określonej wielkości zmian po trzech i sześciu tygodniach podawania preparatu.



Po trzech tygodniach podawania preparatu u blisko 15% pacjentów, którzy otrzymywali **Placebo** zanotowano zmniejszenie poziomu odczuwanego bólu co najmniej o 15 mm. Jednocześnie nie było pacjentów z tej grupy u których nastąpiłoby obniżenie poziomu odczuwanego bólu o co najmniej 30 mm. W grupie **Rheumafort** u ponad 32% badanych zarejestrowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu o co

najmniej 15 mm, natomiast u nieco ponad 14% obniżenie wyniosło przynajmniej 30 mm.

Poniżej zamieszczono analogiczny wykres otrzymany dla danych zebranych po upływie sześciu tygodni podawania preparatu.

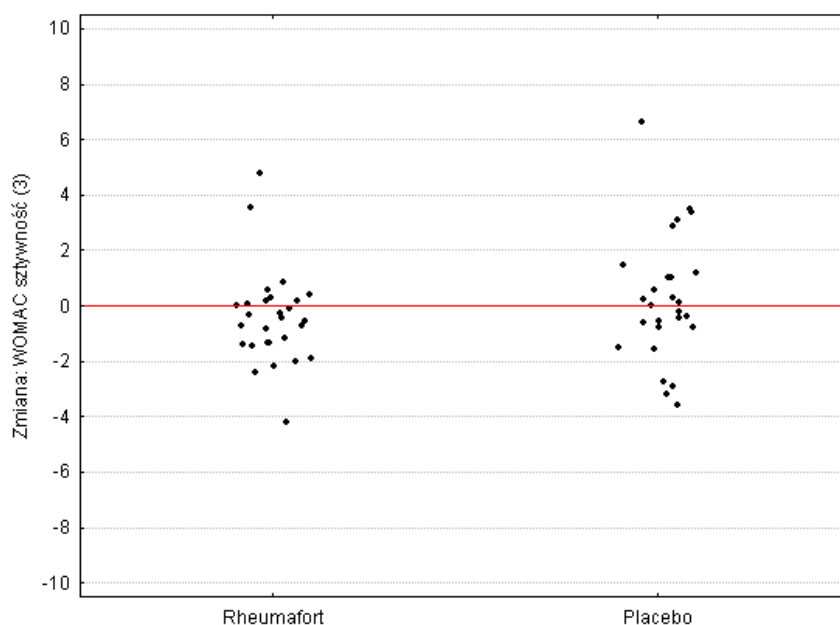


Po sześciu tygodniach podawania preparatu u niemal 17% pacjentów otrzymujących **Placebo** zaobserwowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu o przynajmniej 15 mm, natomiast u nieco ponad 4% pacjentów obniżenie wyniosło przynajmniej 30 mm. Z kolei u ponad 74% pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** zanotowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu przynajmniej o 15 mm, natomiast u blisko 26% badanych z tej grupy redukcja bólu wynosiła co najmniej 30 mm.

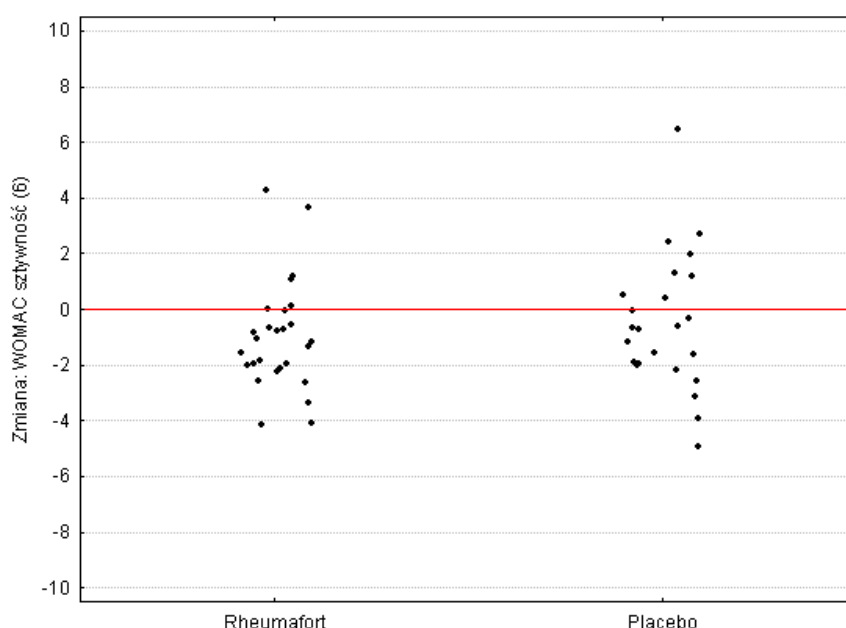
IV. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – WOMAC sztywność

Ocena rozkładu zmian wartości zmiennej **Zmiana: WOMAC sztywność 15 m** (w odniesieniu do momentu rozpoczęcia podawania preparatu; tydzień 0) w grupach: **Rheumafort i Placebo**

Pierwszym krokiem analizy była wizualna ocena rozkładu zmian wartości analizowanej zmiennej. W tym celu utworzono wykresy dla dwóch momentów przeprowadzania oceny: po trzech tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana: WOMAC sztywność (+3)** oraz po sześciu tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana: WOMAC sztywność (+6)**. Poniżej zamieszczono po kolei odpowiednie wykresy.



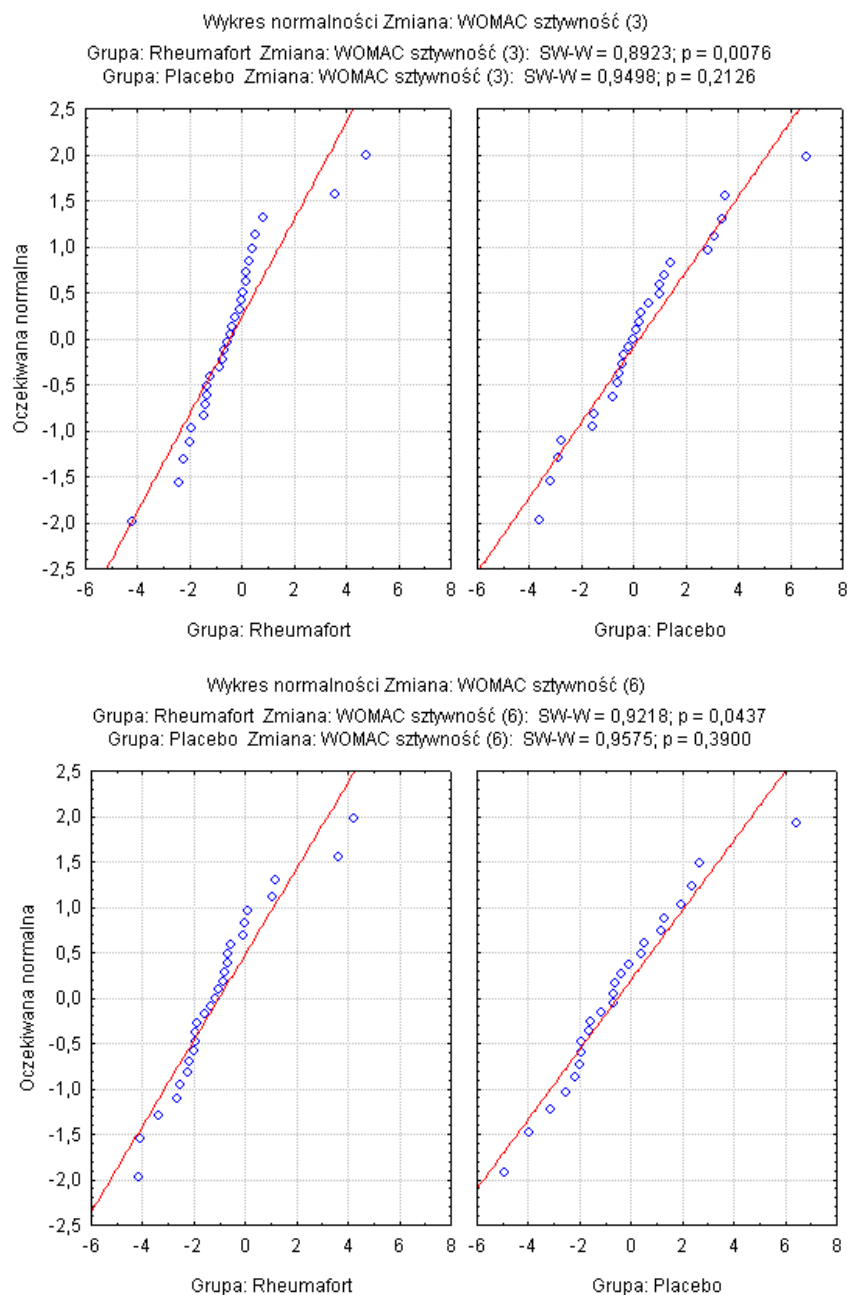
Wykres bardzo dobrze pokazuje rozkłady wartości zmian w porównywanych grupach badanych osób. Po upływie trzech tygodni od momentu rozpoczęcia podawania preparatu można zauważyć, że u większości badanych osób z grupy **Rheumafort** nastąpiło obniżenie poziomu wskaźnika **WOMAC sztywność**. Jak widać na wykresie u pacjentów otrzymujących **Placebo** nie ma aż tak wyraźnej tendencji. Poniżej zamieszczono analogiczny wykres dla zmian w poziomie badanej zmiennej zarejestrowanych po upływie sześciu tygodni podawania preparatu.



Po sześciu tygodniach zróżnicowanie rozkładu zmian wartości zmiennej **Zmiana: WOMAC sztywność** pomiędzy porównywanymi grupami jest podobne. W grupie pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** widać dalsze zdecydowane obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jedynie u pięciu pacjentów poziom bólu w stosunku do początku badań się podwyższył.

Ocena zróżnicowania przeciętnego poziomu zmian wartości zmiennej **Zmiana: WOMAC sztywność** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Po wstępnej analizie rozkładu indywidualnych zmian badanego wskaźnika dokonano oceny efektu podawania preparatu dla całych grup, czyli scharakteryzowano rozkłady zmian za pomocą odpowiednich statystycznych miar położenia (tendencji centralnej) rozkładu. Aby wybrać między medianą a średnią oceniono czy rozkład empiryczny nie odbiega od rozkładu normalnego. W związku z tym sprawdzono charakter rozkładu analizowanych zmiennych. Do tego celu utworzono wykresy normalności rozkładu oraz przeprowadzono analityczny test normalności rozkładu Shapiro-Wilka. Odpowiednie wykresy zamieszczono poniżej.



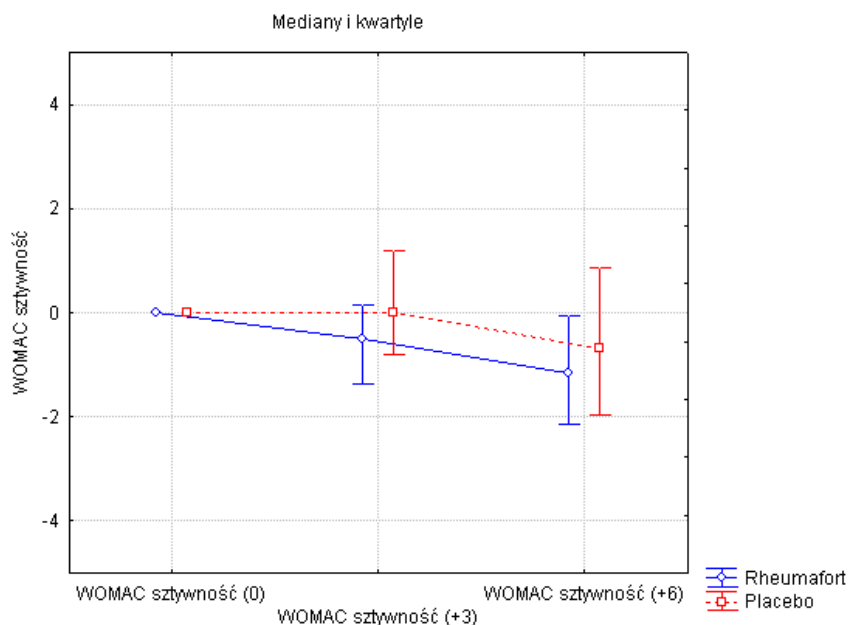
Na podstawie zamieszczonych powyżej wykresów oraz wyników testu normalności widać, że w przypadku wyników analizowanej zmiennej w grupie **Rheumafort** po upływie trzech jak i sześciu tygodni podawania preparatu rozkład odbiega od normalnego (poziom istotności odpowiednio 0,0076 oraz 0,0437). W takim przypadku dla poprawnego scharakteryzowania przeciętnego poziomu zmian analizowanej zmiennej powinno się brać pod uwagę wartości median, natomiast dla oceny rozproszenia wartości kwartyli: Q_{25} i Q_{75} . W związku z tym dla zachowania porównywalności wielkości zmian również dla pozostałych zmiennych stosowano mediany i kwartale.

W zamieszczonych poniżej tabelach obok wartości median i kwartyli zamieszczono również średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe oraz błędy standardowe średniej.

Grupa	Zmiana: WOMAC sztywność (3) N	Zmiana: WOMAC sztywność (3) Mediana	Zmiana: WOMAC sztywność (3) Q25	Zmiana: WOMAC sztywność (3) Q75	Zmiana: WOMAC sztywność (3) Średnie	Zmiana: WOMAC sztywność (3) Błąd std.
Rheumafort	28	-0,50	-1,38	0,15	-0,45	0,63
Placebo	27	0,00	-0,80	1,20	0,22	0,86
Ogół grp.	55	-0,35	-1,35	0,55	-0,12	0,53

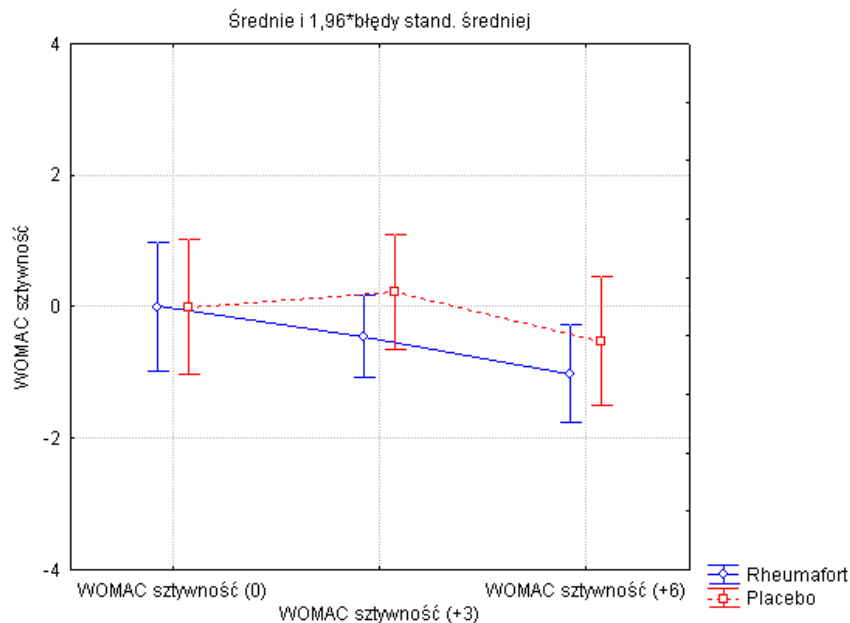
Grupa	Zmiana: WOMAC sztywność (6) N	Zmiana: WOMAC sztywność (6) Mediana	Zmiana: WOMAC sztywność (6) Q25	Zmiana: WOMAC sztywność (6) Q75	Zmiana: WOMAC sztywność (6) Średnie	Zmiana: WOMAC sztywność (6) Błąd std.
Rheumafort	27	-1,15	-2,15	-0,05	-1,01	0,74
Placebo	24	-0,68	-1,97	0,85	-0,52	0,97
Ogół grp.	51	-1,05	-2,00	0,10	-0,78	0,60

Dla wygodnego porównania przeciętnego poziomu zmian reakcji pacjentów obu grup na leczenie wartości median i kwartyli dla zmiennych **Zmiana: WOMAC sztywność (+3)** i **Zmiana: WOMAC sztywność (+6)** przedstawiono na poniższym wykresie.



Wykres median i kwartyli pozwala ocenić charakter zmian przeciętnego poziomu badanej zmiennej w kolejnych momentach badania w obu porównywanych grupach. Jak widać po trzech tygodniach podawania preparatu można zaobserwować spadek przeciętnego poziomu zmian wartości zmiennej **Zmiana: WOMAC sztywność** w grupie **Rheumafort**. W grupie **Placebo** w okresie pierwszych trzech tygodni brak zmiany przeciętnego poziomu wskaźnika **WOMAC sztywność**. Po upływie sześciu tygodni podawania preparatu w obu grupach zarejestrowano dalszy spadek przeciętnej wartości badanej zmiennej.

Nieco inny obraz zmian otrzymujemy, w sytuacji gdy za miary przeciętnego poziomu analizowanych zmiennych przyjmujemy wartości średnich arytmetycznych.



Gdyby za miarę przeciętnego poziomu zmian przyjmować średnie, wówczas z powyższego rysunku wynika, że w okresie sześciu tygodni podawania preparatu w grupie **Rheumafort** następuje obniżenie przeciętnego poziomu odczuwanego bólu w stałym tempie. W grupie **Placebo** można natomiast zaobserwować po trzech tygodniach nawet podniesienie się średniego poziomu wskaźnika **WOMAC sztywność**.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **Zmiana: WOMAC sztywność** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitneya. Wyniki testowania przedstawia poniższa tabela.

zmienna	Test U Manna-Whitneya Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$						
	Sum.rang Rheumafort	Sum.rang Placebo	U	Z	poziom p	N ważn. Rheumafort	N ważn. Placebo
Zmiana: WOMAC sztywność (3)	709,0000	831,0000	303,0000	-1,26269	0,206701	28	27
Zmiana: WOMAC sztywność (6)	654,5000	671,5000	276,5000	-0,89639	0,370047	27	24

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że zarówno po upływie trzech jak i sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana WOMAC sztywność** okazała się nieistotna statystycznie (po upływie trzech tygodni $p=0,206701$, a po upływie sześciu $p=0,370047$).

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **WOMAC sztywność** w obrębie grup **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Wilcoxona. Wyniki testowania dla grupy **Rheumafort** przedstawia poniższa tabela.

		Test kolejności par Wilcoxona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: v1=Rheumafort		
Para zmiennych	N	T	Z	poziom p
Ważnych				
WOMAC sztywność (0) & WOMAC sztywność (+3)	28	99,00000	2,162250	0,030600
WOMAC sztywność (0) & WOMAC sztywność (+6)	27	70,50000	2,666788	0,007658

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Rheumafort** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **WOMAC sztywność** okazała się statystycznie istotna (odpowiednio $p=0,03060$ i $p=0,007658$).

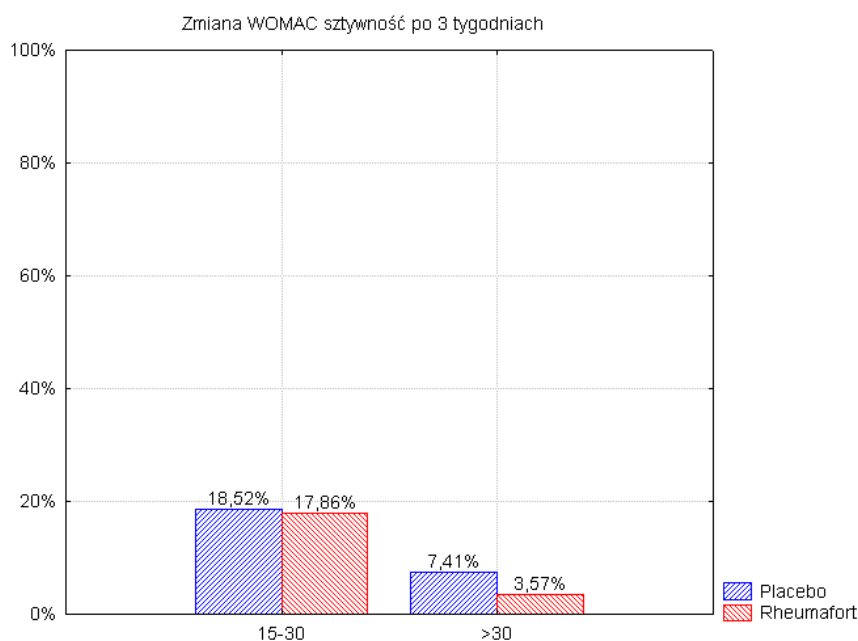
Poniżej zamieszczono również wyniki testowania dla grupy **Placebo**.

		Test kolejności par Wilcoxona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: v1=Placebo		
Para zmiennych	N	T	Z	poziom p
Ważnych				
WOMAC sztywność (0) & WOMAC sztywność (+3)	27	168,0000	0,190485	0,848929
WOMAC sztywność (0) & WOMAC sztywność (+6)	24	103,0000	1,342857	0,179319

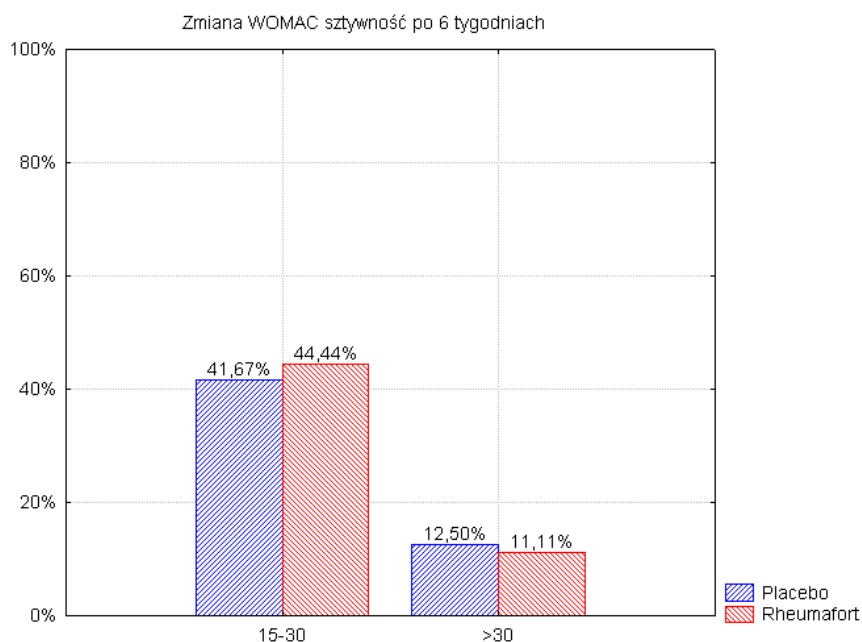
Na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Placebo** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **WOMAC sztywność** okazała się statystycznie nieistotna (odpowiednio $p=0,848929$ i $p=0,179319$).

Ocena efektu stosowanych preparatów

Ocenę wielkości efektu stosowanych preparatów zilustrujemy zestawieniem odsetków pacjentów, u których wystąpiła zmiana o określonej wielkości. Porównujemy wyniki zarejestrowane po trzech i sześciu tygodniach podawania preparatu.



Po trzech tygodniach podawania preparatu u około 18% pacjentów, zarówno tych z grupy otrzymujących *Placebo* jak i *Rheumafort* zanotowano zmniejszenie poziomu wskaźnika **WOMAC sztywność** o co najmniej 15 mm. Jednocześnie u około 7,4% pacjentów z grupy *Placebo* nastąpiło obniżenie poziomu odczuwanego bólu o co najmniej 30 mm, natomiast w grupie *Rheumafort* u blisko 4% badanych.

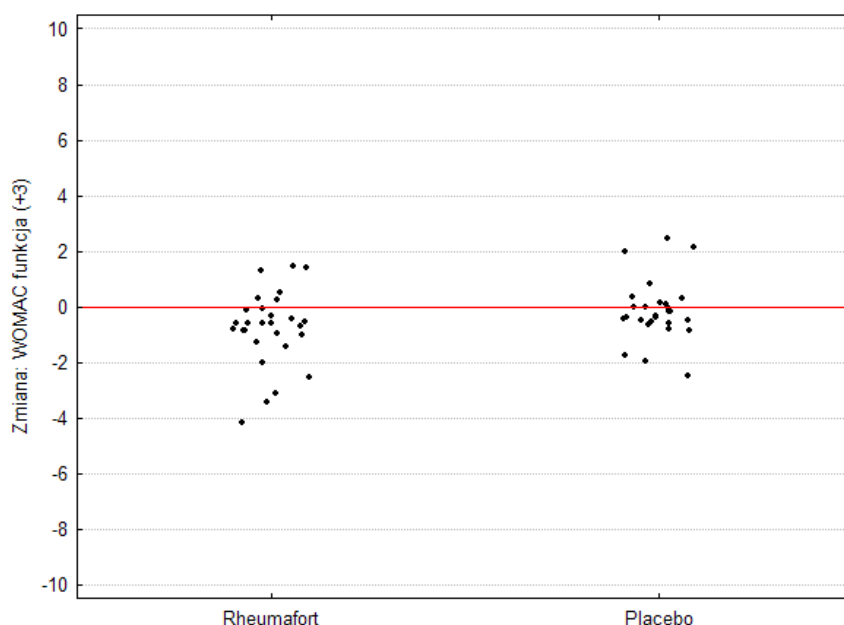


Po sześciu tygodniach podawania preparatu zmiany wskaźnika **WOMAC sztywność** w obu grupach były nadal porównywalne, u ponad 40% pacjentów zaobserwowano obniżenie poziomu wskaźnika o przynajmniej 15 mm, natomiast u około 12% pacjentów obniżenie wyniosło przynajmniej 30 mm.

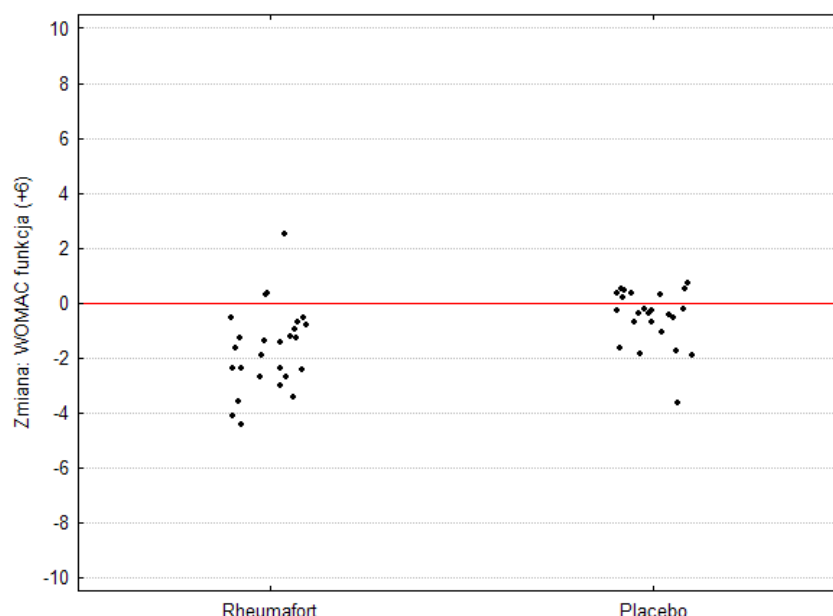
V. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – WOMAC funkcja

Ocena rozkładu zmian wartości zmiennej *Zmiana: WOMAC funkcja* (w odniesieniu do momentu rozpoczęcia podawania preparatu; tydzień 0) w grupach: *Rheumafort* i *Placebo*

Tak jak poprzednio dla wizualnej oceny rozkładu zmian wartości analizowanej zmiennej utworzono wykresy dla dwóch momentów przeprowadzania oceny: po trzech tygodniach podawania preparatu; zmienna *Zmiana: WOMAC funkcja (+3)* oraz po sześciu tygodniach podawania preparatu; zmienna *Zmiana: WOMAC funkcja (+6)*. Poniżej zamieszczono po kolei odpowiednie wykresy.



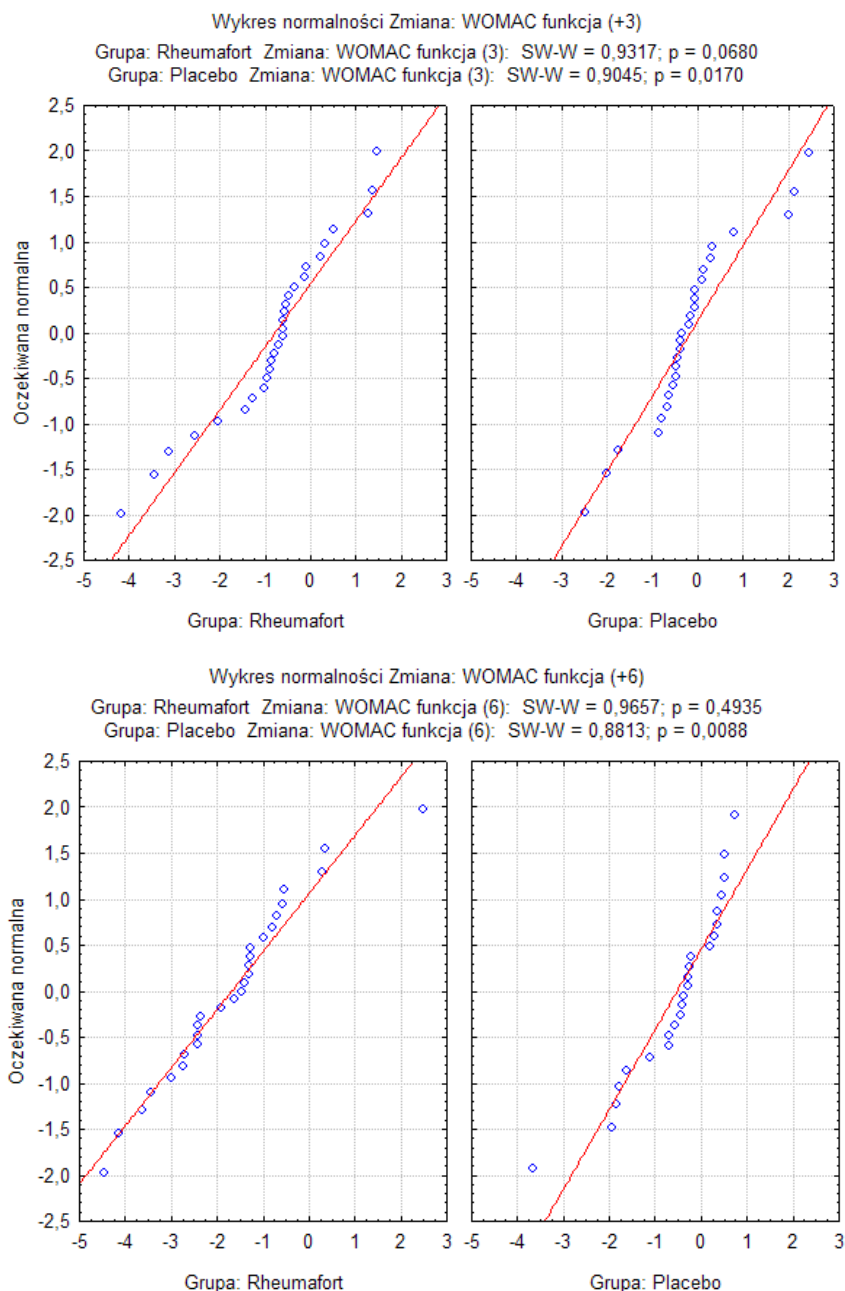
Na podstawie wykresu można zauważyć, że po upływie trzech tygodni od momentu rozpoczęcia podawania preparatu u zdecydowanej większości badanych osób z grupy *Rheumafort* nastąpiło obniżenie poziomu badanej zmiennej. Jedynie u sześciu pacjentów można zaobserwować wzrost poziomu. Jak widać na wykresie również u znacznej części pacjentów otrzymujących *Placebo* zarejestrowano obniżenie poziomu badanej zmiennej. Jednocześnie u 8 pacjentów poziom się podwyższył. Poniżej zamieszczono analogiczny wykres dla zmian w poziomie analizowanej zmiennej po upływie sześciu tygodni podawania preparatu.



Po sześciu tygodniach zróżnicowanie rozkładu zmian wartości zmiennej **Zmiana WOMAC funkcja** pomiędzy porównywanymi grupami jest już zdecydowanie większe. W grupie pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** widać dalsze zdecydowane obniżenie poziomu badanej zmiennej. Jedynie u trzech pacjentów poziom w stosunku do początku badań się podwyższył. U badanych z grupy **Placebo** także u części badanych nastąpiło obniżenie poziomu badanej zmiennej, jednak słabsze niż u pacjentów z grupy **Rheumafort**.

Ocena zróżnicowania przeciętnego poziomu zmian wartości zmiennej **Zmiana WOMAC funkcja** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Tak jak w przypadku poprzednio analizowanych zmiennych przy wyborze statystyk kierowano się charakterem rozkładu zmiennych. Do tego celu utworzono wykresy normalności rozkładu oraz przeprowadzono test normalności rozkładu Shapiro-Wilka. Odpowiednie wykresy zamieszczono poniżej.



Na podstawie zamieszczonych powyżej wykresów oraz wyników testu normalności widać, że tylko w przypadku wyników analizowanej zmiennej w grupie **Rheumafort** po upływie sześciu tygodni podawania preparatu rozkład nie odbiega od normalnego ($p=0,4935$). W związku z tym dla poprawnego scharakteryzowania przeciętnego poziomu zmian analizowanej zmiennej powinno się brać pod uwagę wartości median, natomiast dla oceny rozproszenia wartości kwartyli: Q_{25} i Q_{75} . Dla zachowania porównywalności wielkości zmian również dla pozostałych zmiennych stosowano mediany i kwartale.

W zamieszczonych poniżej tabelach obok wartości median i kwartyli zamieszczono również średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe oraz błędy standardowe średniej.

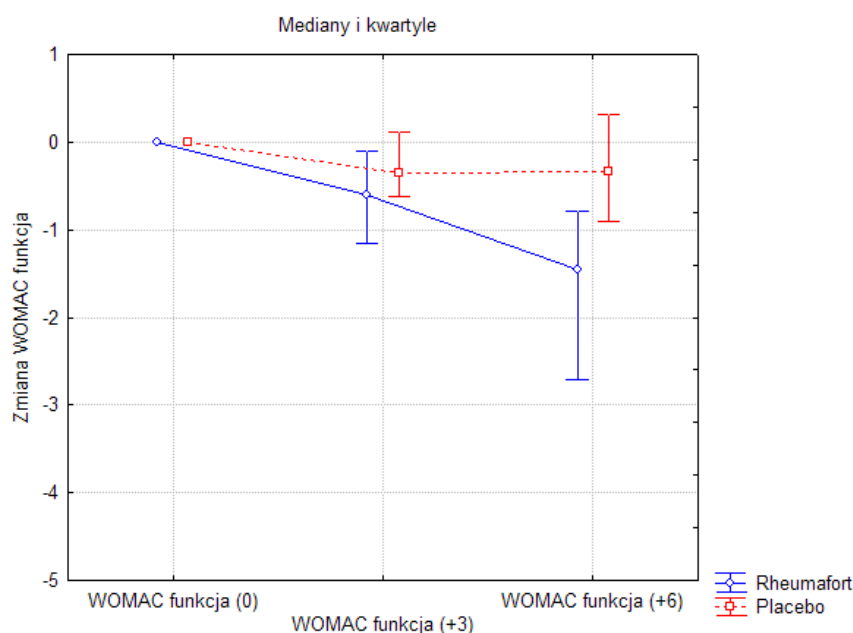
Tabela przekrojów statystyk opisowych

Grupa	Zmiana: WOMAC funkcja (3) N	Zmiana: WOMAC funkcja (3) Mediana	Zmiana: WOMAC funkcja (3) Q25	Zmiana: WOMAC funkcja (3) Q75	Zmiana: WOMAC funkcja (3) Średnie	Zmiana: WOMAC funkcja (3) Błąd std.
Rheumafort	28	-0,61	-1,16	-0,10	-0,78	0,50
Placebo	27	-0,35	-0,62	0,12	-0,17	0,42
Ogół grp.	55	-0,48	-0,87	0,09	-0,48	0,33

Tabela przekrojów statystyk opisowych

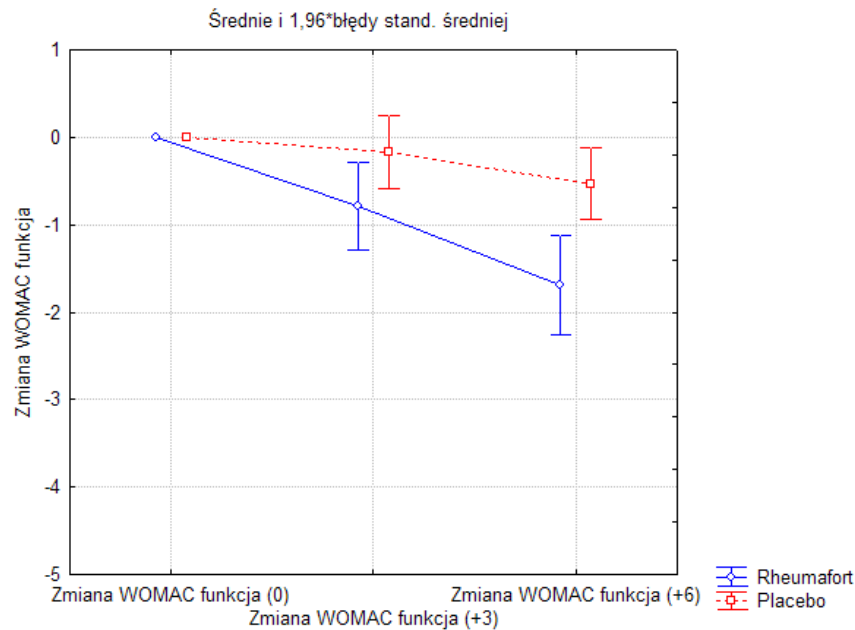
Grupa	Zmiana: WOMAC funkcja (6) N	Zmiana: WOMAC funkcja (6) Mediana	Zmiana: WOMAC funkcja (6) Q25	Zmiana: WOMAC funkcja (6) Q75	Zmiana: WOMAC funkcja (6) Średnie	Zmiana: WOMAC funkcja (6) Błąd std.
Rheumafort	27	-1,45	-2,70	-0,79	-1,69	0,56
Placebo	24	-0,34	-0,90	0,32	-0,53	0,41
Ogół grp.	51	-0,97	-1,94	-0,25	-1,14	0,39

Dla wygodnego porównania przeciętnego poziomu zmian reakcji pacjentów obu grup na leczenie wartości median i kwartyli dla zmiennych *Zmiana: WOMAC funkcja (+3)* i *Zmiana: WOMAC funkcja (+6)* przedstawiono na poniższym wykresie.



Wykres pokazuje, że po trzech tygodniach podawania preparatu obserwuje się spadek przeciętnego poziomu analizowanej zmiennej, około dwukrotnie mocniejszy w grupie **Rheumafort**. Po upływie sześciu tygodni podawania preparatu w grupie **Rheumafort** nieznacznie wzrosło tempo spadku przeciętnego poziomu analizowanej zmiennej. W grupie **Placebo** nie odnotowano dalszego spadku przeciętnego poziomu analizowanej zmiennej.

Nieco inny obraz zmian otrzymujemy, w sytuacji gdy za miary przeciętnego poziomu analizowanych zmiennych przyjmiemy wartości średnich arytmetycznych.



Gdyby za miarę przeciętnego poziomu zmian przyjmować średnie, wówczas powyższy rysunek sugeruje, że po sześciu tygodniach podawania preparatu w grupie **Placebo** nastąpiło dalsze obniżenie przeciętnego poziomu analizowanej zmiennej.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **Zmiana WOMAC funkcja** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitneya. Wyniki testowania przedstawia poniższa tabela.

Test U Manna-Whitneya Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$							
zmienna	Sum.rang Rheumafort	Sum.rang Placebo	U	Z	poziom p	N ważn. Rheumafort	N ważn. Placebo
Zmiana: WOMAC funkcja (3)	665,0000	875,0000	259,0000	-2,00347	0,045128	28	27
Zmiana: WOMAC funkcja (6)	522,0000	804,0000	144,0000	-3,39683	0,000682	27	24

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana: WOMAC funkcja** okazała się statystycznie istotna.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **WOMAC funkcja** w obrębie grup **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Wilcoxona. Wyniki testowania dla grupy **Rheumafort** przedstawia poniższa tabela.

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcozona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: v1=Rheumafort			
	N	T	Z	poziom p
	Ważnych			
WOMAC funkcja (0) & WOMAC funkcja (+3)	28	77,00000	2,869199	0,004115
WOMAC funkcja (0) & WOMAC funkcja (+6)	27	23,00000	3,988150	0,000067

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Rheumafort** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **WOMAC funkcja** okazała się statystycznie istotna (odpowiednio $p=0,004115$ i $p=0,000067$).

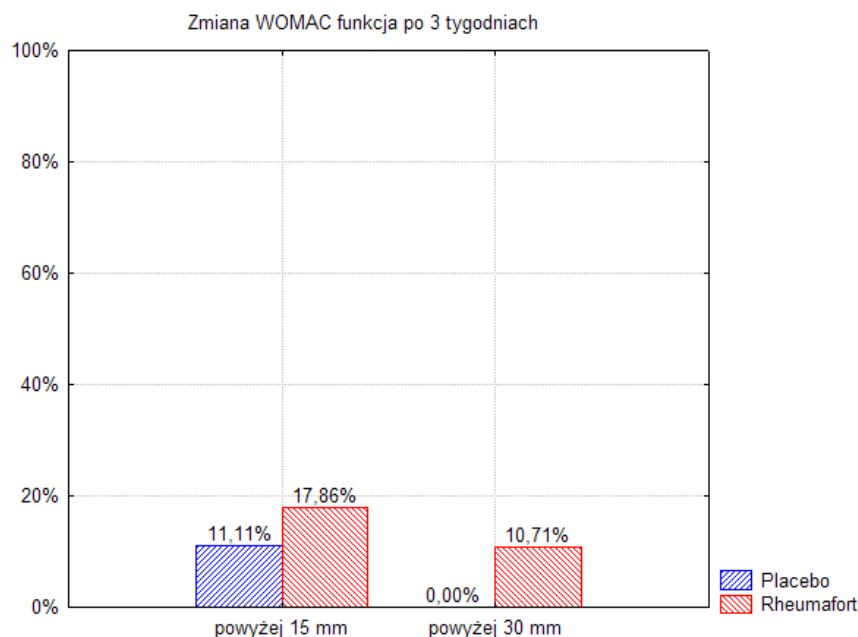
Poniżej zamieszczono również wyniki testowania dla grupy **Placebo**.

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcozona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: v1=Placebo			
	N	T	Z	poziom p
	Ważnych			
WOMAC funkcja (0) & WOMAC funkcja (+3)	27	120,0000	1,657725	0,097374
WOMAC funkcja (0) & WOMAC funkcja (+6)	24	79,0000	2,028571	0,042503

Na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Placebo** po upływie trzech tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **WOMAC funkcja** okazała się statystycznie nieistotna ($p=0,097374$). Istotną okazała się natomiast różnica po upływie sześciu tygodni ($p=0,042503$).

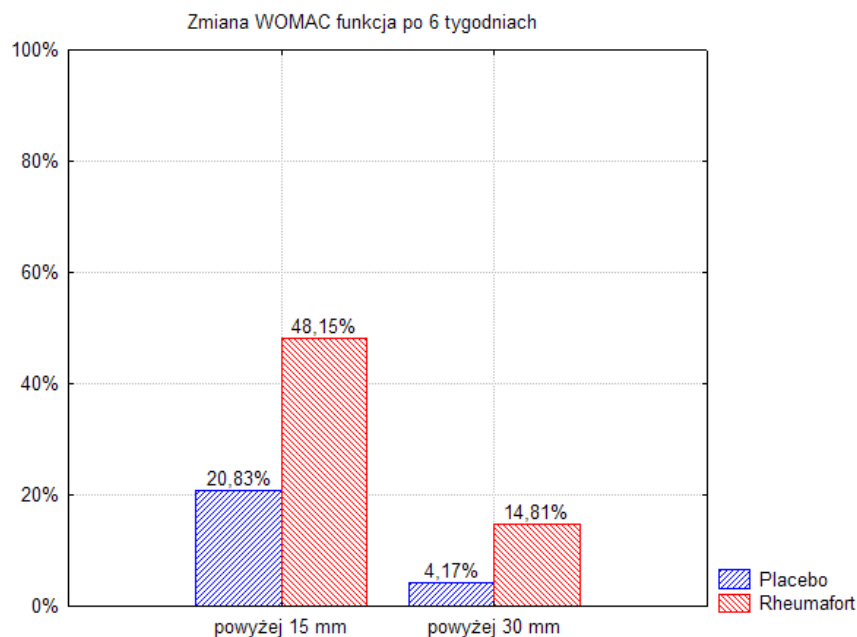
Ocena efektu stosowanych preparatów

Przy ocenie wielkości efektu stosowanych preparatów można posłużyć się również zestawieniem odsetków pacjentów u których wystąpiła zmiana o określonej wielkości. W niniejszym opracowaniu przyjęto dwa poziomy wielkości zmian: od 15 do 30 mm (włącznie z 15 mm) oraz powyżej 30 mm (włącznie z 30 mm). Na zamieszczonych poniżej wykresach przedstawiono odsetki pacjentów o określonej wielkości zmian po trzech i sześciu tygodniach podawania preparatu.



Po trzech tygodniach podawania preparatu u nieco ponad 11% pacjentów, którzy otrzymywali **Placebo** zanotowano zmniejszenie poziomu analizowanej zmiennej co najmniej o 15 mm. Jednocześnie nie było pacjentów z tej grupy u których nastąpiłoby obniżenie poziomu analizowanej zmiennej o co najmniej 30 mm. W grupie **Rheumafort** u blisko 18% badanych zarejestrowano obniżenie poziomu analizowanej zmiennej o co najmniej 15 mm, natomiast u ponad 10,5% obniżenie wyniosło przynajmniej 30 mm.

Poniżej zamieszczono analogiczny wykres otrzymany dla danych zebranych po upływie sześciu tygodni podawania preparatu.



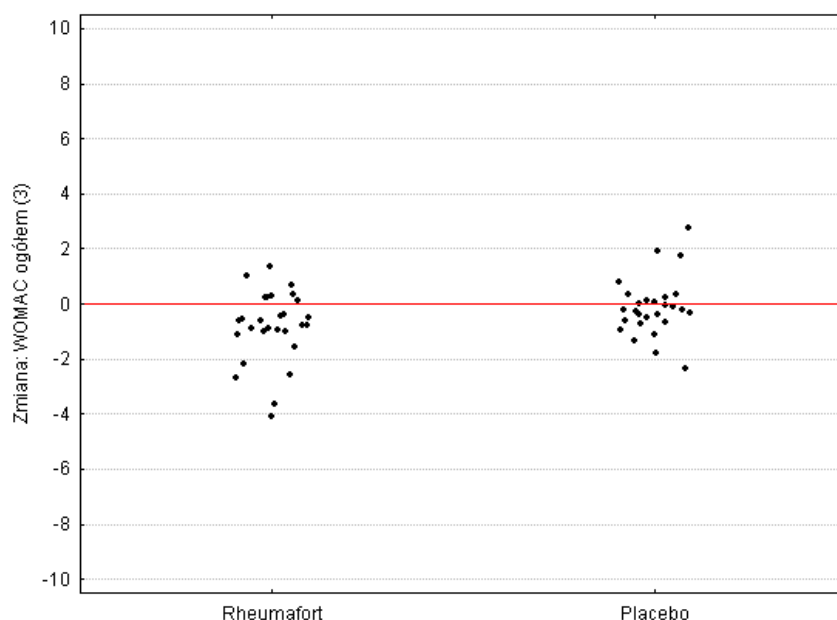
Po sześciu tygodniach podawania preparatu u niemal 21% pacjentów otrzymujących **Placebo** zaobserwowano obniżenie poziomu analizowanej zmiennej o przynajmniej 15 mm, natomiast u nieco ponad 4% pacjentów obniżenie wyniosło przynajmniej 30

mm. Z kolei u ponad 48% pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** zanotowano obniżenie poziomu analizowanej zmiennej przynajmniej o 15 mm, natomiast u blisko 15% badanych z tej grupy redukcja analizowanej zmiennej wynosiła co najmniej 30 mm.

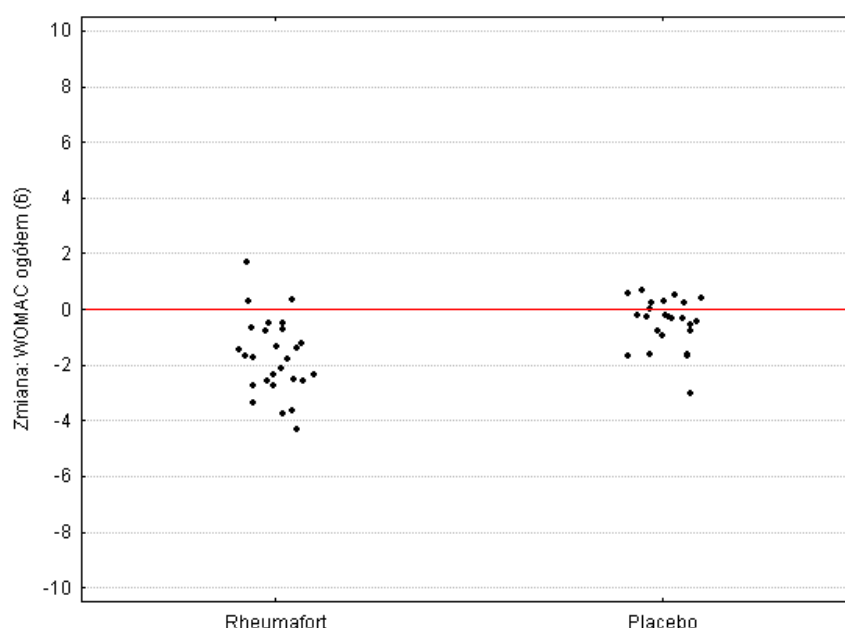
VI. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – WOMAC ogółem

Ocena rozkładu zmian wartości zmiennej **Zmiana: WOMAC ogółem** (w odniesieniu do momentu rozpoczęcia podawania preparatu; tydzień 0) w grupach: **Rheumafort** i **Placebo**

Dla wizualnej oceny rozkładu zmian wartości analizowanej zmiennej utworzono wykresy dla dwóch momentów przeprowadzania oceny: po trzech tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana: WOMAC ogółem (+3)** oraz po sześciu tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana: WOMAC ogółem (+6)**. Poniżej zamieszczono po kolei odpowiednie wykresy.



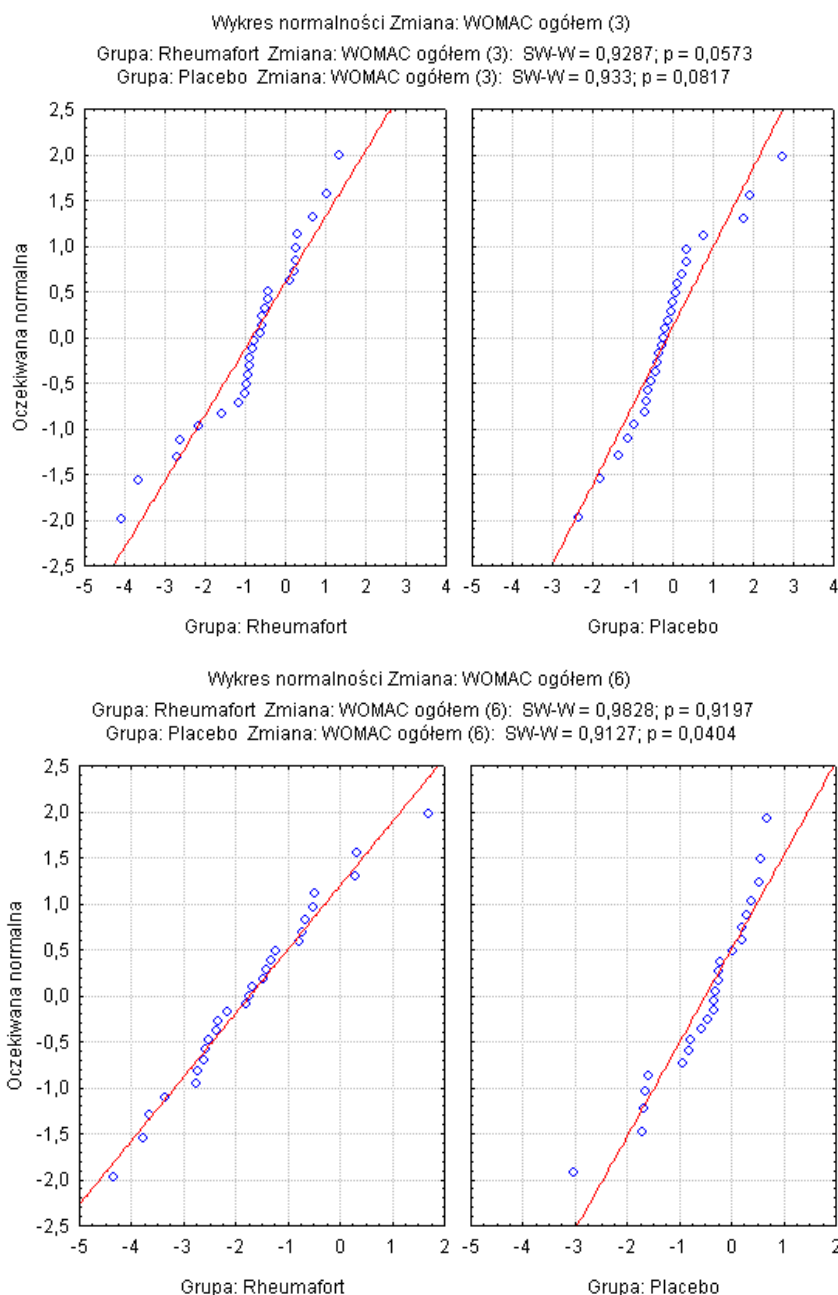
Wykres bardzo dobrze pokazuje rozkłady wartości zmian w porównywanych grupach badanych osób. Po upływie trzech tygodni od momentu rozpoczęcia podawania preparatu można zauważyć, że u zdecydowanej większości badanych osób z grupy **Rheumafort** nastąpiło obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jak widać na wykresie również u dość znacznej części pacjentów otrzymujących **Placebo** zarejestrowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jednocześnie u 10 pacjentów poziom bólu się podwyższył. Poniżej zamieszczono analogiczny wykres dla zmian w poziomie odczuwanego bólu zarejestrowanych po upływie sześciu tygodni podawania preparatu.



Po sześciu tygodniach zróżnicowanie rozkładu zmian wartości zmiennej **Zmiana: WOMAC ogółem** pomiędzy porównywanymi grupami jest już zdecydowanie większe. W grupie pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** widać dalsze zdecydowane obniżenie poziomu odczuwanego bólu. Jedynie u trzech pacjentów poziom bólu w stosunku do początku badań się podwyższył. U badanych z grupy **Placebo** charakter zmian jest podobny, jednak zmiany są mniej wyraźne.

Ocena zróżnicowania przeciętnego poziomu zmian wskaźnika **WOMAC ogółem** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Po wstępnej analizie rozkładu indywidualnych zmian badanego wskaźnika, tak jak w poprzednich przypadkach, dokonano oceny efektu podawania preparatu dla całych grup, czyli scharakteryzowano rozkłady zmian za pomocą odpowiednich statystycznych miar położenia (tendencji centralnej) rozkładu. Aby wybrać między medianą a średnią oceniono, czy rozkład empiryczny nie odbiega od rozkładu normalnego. W związku z tym sprawdzono charakter rozkładu analizowanych zmiennych. Do tego celu utworzono wykresy normalności rozkładu oraz przeprowadzono analityczny test normalności rozkładu Shapiro-Wilka. Odpowiednie wykresy zamieszczono poniżej.



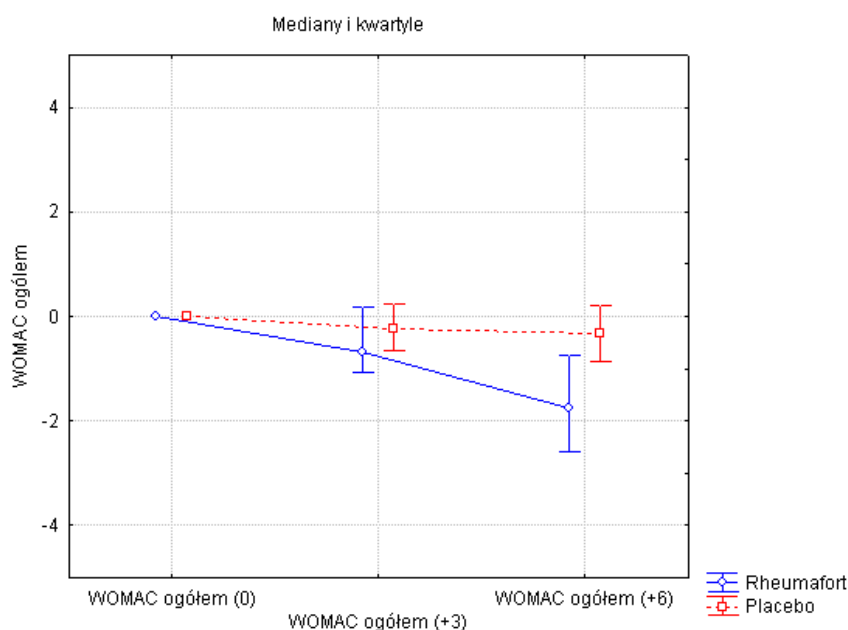
Na podstawie zamieszczonych powyżej wykresów oraz wyników testu normalności widać, że jedynie w przypadku grupy Rheumafort po upływie 6 tygodni rozkład wyników nie odbiega od normalnego. W związku z tym dla poprawnego scharakteryzowania przeciętnego poziomu zmian analizowanej zmiennej powinno się brać pod uwagę wartości median, natomiast dla oceny rozproszenia wartości kwartyli: Q_{25} i Q_{75} .

W zamieszczonych poniżej tabelach obok wartości median i kwartyli zamieszczono również średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe oraz błędy standardowe średniej.

Grupa	Zmiana: WOMAC ogółem (3) N	Zmiana: WOMAC ogółem (3) Mediana	Zmiana: WOMAC ogółem (3) Q25	Zmiana: WOMAC ogółem (3) Q75	Zmiana: WOMAC ogółem (3) Średnie	Zmiana: WOMAC ogółem (3) Błąd std.
Rheumafort	28	-0,69	-1,07	0,17	-0,82	0,47
Placebo	27	-0,24	-0,67	0,23	-0,14	0,40
Ogół grp.	55	-0,44	-0,94	0,22	-0,49	0,32

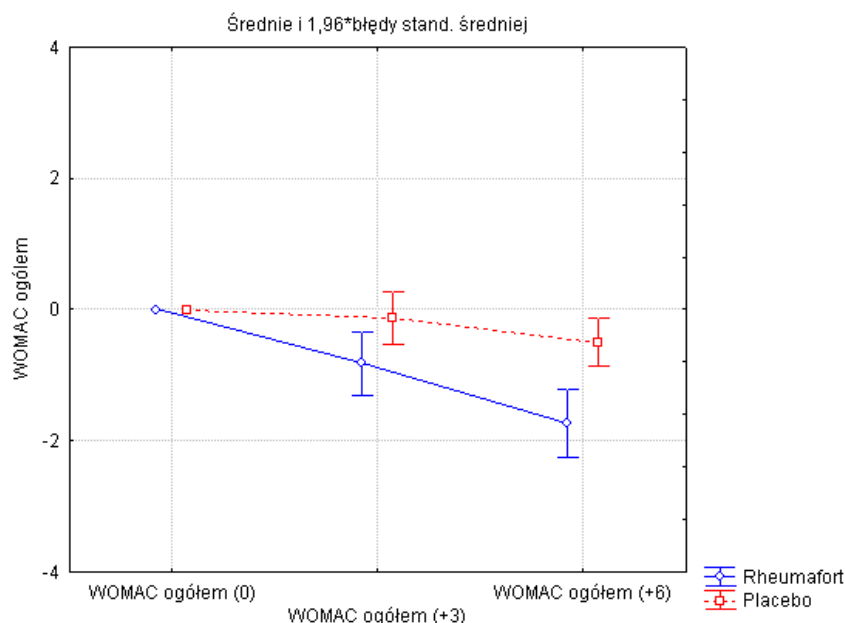
Grupa	Zmiana: WOMAC ogółem (6) N	Zmiana: WOMAC ogółem (6) Mediana	Zmiana: WOMAC ogółem (6) Q25	Zmiana: WOMAC ogółem (6) Q75	Zmiana: WOMAC ogółem (6) Średnie	Zmiana: WOMAC ogółem (6) Błąd std.
Rheumafort	27	-1,75	-2,60	-0,73	-1,73	0,52
Placebo	24	-0,32	-0,86	0,21	-0,50	0,36
Ogół grp.	51	-0,80	-2,16	-0,24	-1,15	0,36

Dla wygodnego porównania przeciętnego poziomu zmian reakcji pacjentów obu grup na leczenie wartości median i kwartyli dla zmiennych **Zmiana: WOMAC ogółem (+3)** i **Zmiana: WOMAC ogółem (+6)** przedstawiono na poniższym wykresie.



Przedstawiony wykres pozwala ocenić charakter zmian przeciętnego poziomu badanej zmiennej w kolejnych momentach badania w obu porównywanych grupach. Jak widać po trzech tygodniach podawania preparatu można zaobserwować spadek przeciętnego poziomu odczuwanego bólu, około dwukrotnie mocniejszy w grupie **Rheumafort**. Po upływie sześciu tygodni podawania preparatu w grupie **Rheumafort** zarejestrowany dalszy, jeszcze mocniejszy spadek przeciętnego poziomu odczuwanego bólu, natomiast w grupie **Placebo** praktycznie zmiany utrzymały się na tym samym poziomie.

Nieco inny obraz zmian otrzymujemy, w sytuacji gdy za miary przeciętnego poziomu analizowanych zmiennych przyjmujemy wartości średnich arytmetycznych.



Gdyby za miarę przeciętnego poziomu zmian przyjmować średnie, wówczas powyższy rysunek sugeruje, że również w grupie pacjentów, którzy otrzymywali placebo po upływie sześciu tygodni nastąpił dalszy spadek poziomu zmiennej WOMAC ogółem.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **Zmiana WOMAC ogółem** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitneya. Wyniki testowania przedstawia poniższa tabela.

Test U Manna-Whitneya Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$							
zmienna	Sum.rang Rheumafort	Sum.rang Placebo	U	Z	poziom p	N ważn. Rheumafort	N ważn. Placebo
Zmiana: WOMAC ogółem (3)	671,0000	869,0000	265,0000	-1,90245	0,057113	28	27
Zmiana: WOMAC ogółem (6)	515,0000	811,0000	137,0000	-3,52893	0,000417	27	24

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że po upływie trzech tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana WOMAC ogółem** okazała się bliska istotności ($p=0,057113$). Natomiast po upływie sześciu tygodni podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana: WOMAC ogółem** okazała się statystycznie istotna przy $p=0,000417$.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **WOMAC ogółem** w obrębie grup **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Wilcoxona. Wyniki testowania dla grupy **Rheumafort** przedstawia poniższa tabela.

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcozona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: v1=Rheumafort			
	N	T	Z	poziom p
	Ważnych			
WOMAC ogółem (0) & WOMAC ogółem (+3)	28	69,00000	3,051371	0,002278
WOMAC ogółem (0) & WOMAC ogółem (+6)	27	16,00000	4,156325	0,000032

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Rheumafort** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **WOMAC ogółem** okazała się statystycznie istotna (odpowiednio $p=0,002278$ i $p=0,000032$).

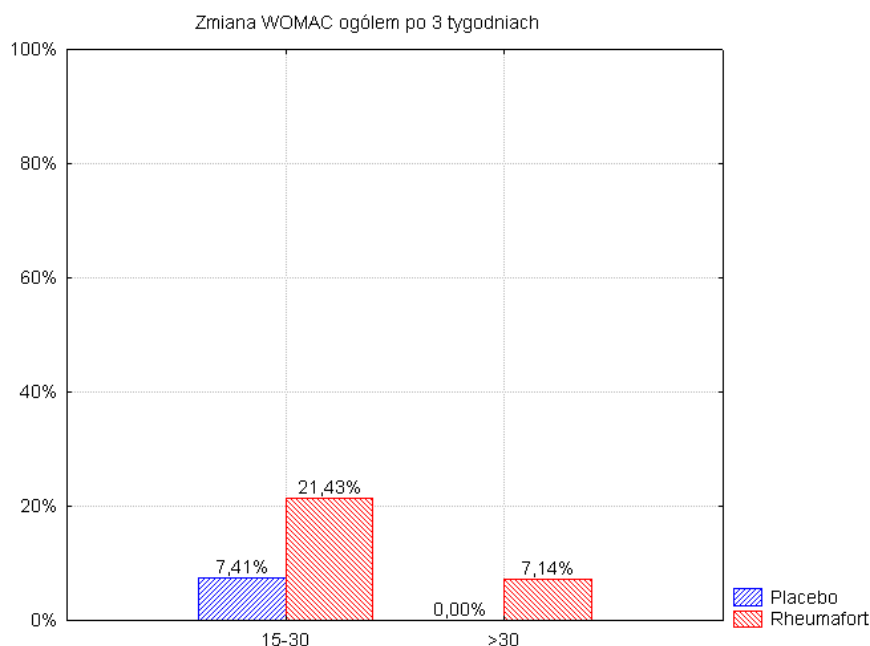
Poniżej zamieszczono również wyniki testowania dla grupy **Placebo**.

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcozona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: v1=Placebo			
	N	T	Z	poziom p
	Ważnych			
WOMAC ogółem (0) & WOMAC ogółem (+3)	27	131,0000	1,393450	0,163485
WOMAC ogółem (0) & WOMAC ogółem (+6)	24	67,0000	2,371429	0,017720

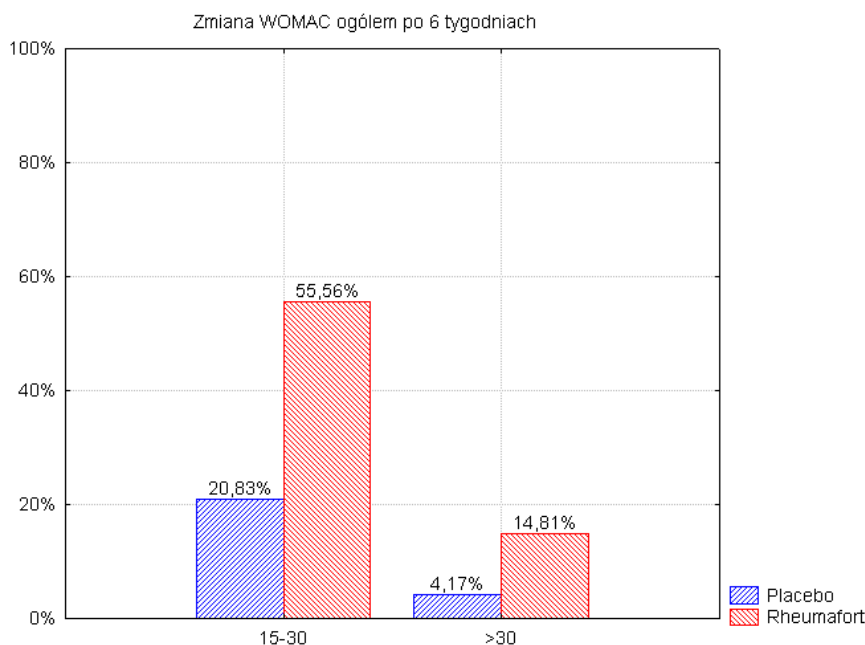
Na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Placebo** po upływie trzech tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **WOMAC ogółem** okazała się statystycznie nieistotna ($p=0,163485$). Istotną okazała się natomiast różnica po upływie sześciu tygodni ($p=0,017720$).

Ocena efektu stosowanych preparatów

Przy ocenie wielkości efektu stosowanych preparatów można posłużyć się również zestawieniem odsetków pacjentów u których wystąpiła zmiana o określonej wielkości. Zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami w niniejszym opracowaniu przyjęto dwa poziomy wielkości zmian: co najmniej 15 mm oraz co najmniej 30 mm. Na zamieszczonych poniżej wykresach przedstawiono wyniki zarejestrowane po trzech i sześciu tygodniach podawania preparatu.



Po trzech tygodniach podawania preparatu u około 1/5 pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** zanotowano zmniejszenie poziomu odczuwanego bólu co najmniej o 15 mm. Jednocześnie u około 7% pacjentów z tej grupy nastąpiło obniżenie poziomu odczuwanego bólu o co najmniej 30 mm. W grupie **Placebo** tylko u blisko 75% badanych zarejestrowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu o co najmniej 15 mm, przy całkowitym braku pacjentów u których nastąpiło obniżenie poziomu odczuwanego bólu o co najmniej 30 mm.



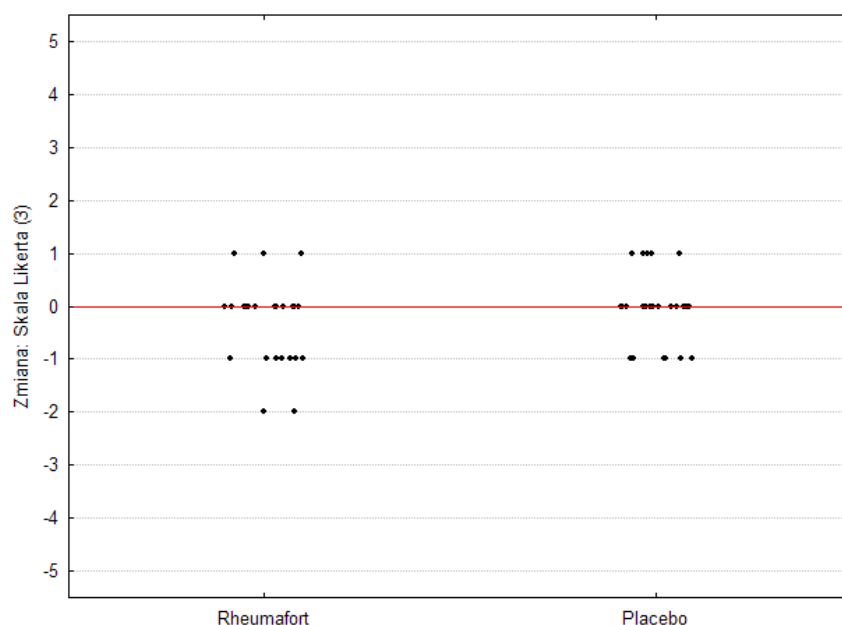
Po sześciu tygodniach podawania preparatu u niecałych 21% pacjentów otrzymujących **Placebo** zaobserwowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu o przynajmniej 15 mm, natomiast tylko u około 4% pacjentów obniżenie wyniosło przynajmniej 30 mm. Z kolei u ponad 55% pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort**

zanotowano obniżenie poziomu odczuwanego bólu przynajmniej o 15 mm, natomiast u blisko 15% badanych z tej grupy redukcja bólu wynosiła co najmniej 30 mm.

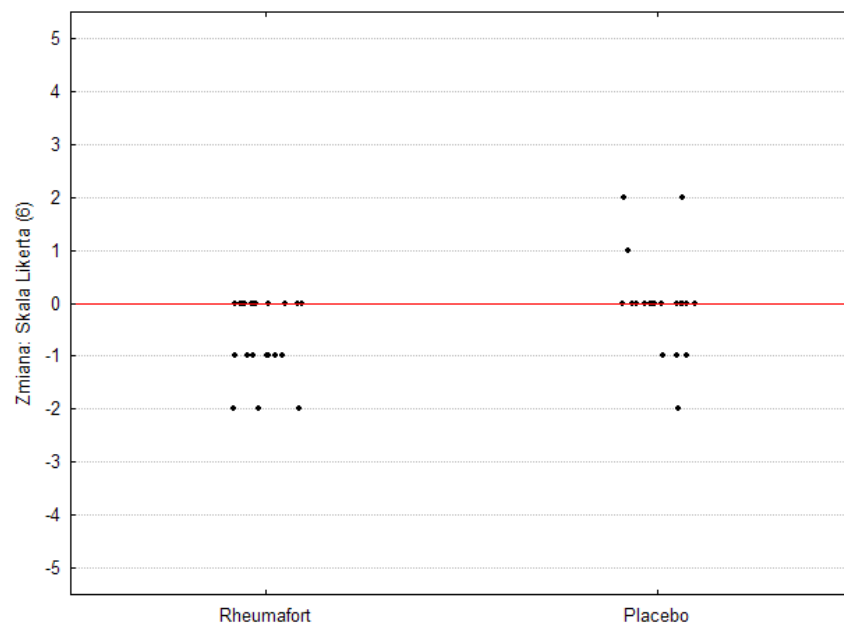
VII. Ocena zmian nasilenia choroby zwyrodnieniowej – Skala Likerta

Ocena rozkładu zmian wartości zmiennej **Skala Likerta** (w odniesieniu do momentu rozpoczęcia podawania preparatu; tydzień 0) w grupach: **Rheumafort** i **Placebo**

Dla wizualnej oceny rozkładu zmian wartości analizowanej zmiennej utworzono wykresy dla dwóch momentów przeprowadzania oceny: po trzech tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana Skala Likerta (+3)** oraz po sześciu tygodniach podawania preparatu; zmienna **Zmiana Skala Likerta (+6)**. Poniżej zamieszczono po kolei odpowiednie wykresy.



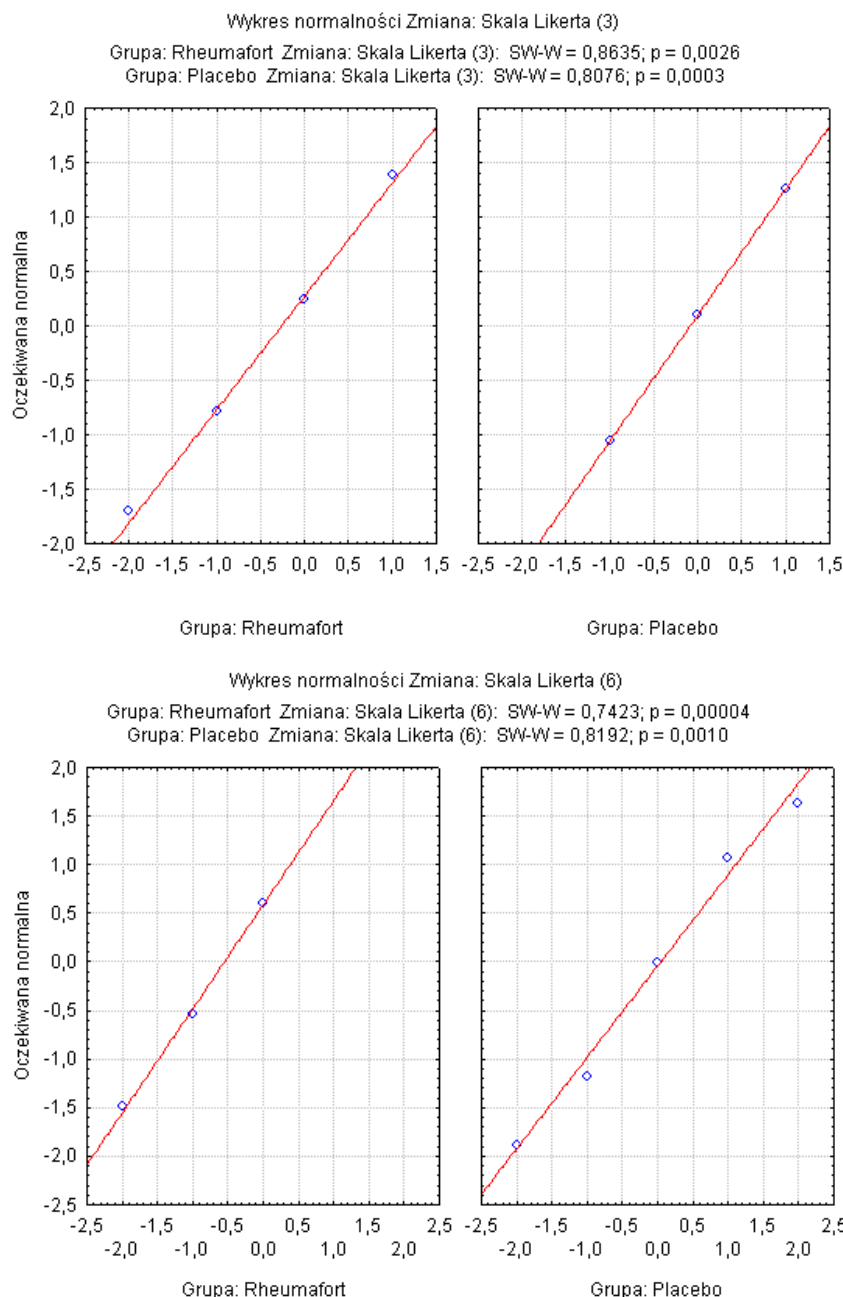
Wykres pozwala ocenić rozkłady wartości zmian w porównywanych grupach badanych osób. Po upływie trzech tygodni od momentu rozpoczęcia podawania preparatu można zauważyć, że u większości badanych osób z grupy **Rheumafort** nastąpiła poprawa oceny stanu ogólnego. Jedynie u czterech pacjentów można zaobserwować pogorszenie oceny. Jak widać na wykresie również u pewnej części pacjentów otrzymujących **Placebo** zarejestrowano poprawę oceny. Jednocześnie u 5 pacjentów ocenę się pogorszyła. Poniżej zamieszczono analogiczny wykres dla zmian w poziomie odczuwanego bólu zarejestrowanych po upływie sześciu tygodni podawania preparatu.



Po sześciu tygodniach różnicowanie rozkładu zmian wartości zmiennej **Skala Likerta** pomiędzy porównywanymi grupami jest już zdecydowanie większe. W grupie pacjentów, którzy otrzymywali **Rheumafort** widać dalszą zdecydowaną poprawę oceny stanu ogólnego. U badanych z grupy **Placebo** charakter zmian jest podobny do tego, który zarejestrowano po upływie trzech tygodni podawania preparatu.

Ocena zróżnicowania przeciętnego poziomu zmian wskaźnika *Skala Likerta* w grupach *Rheumafort* i *Placebo*

Po wstępnej analizie rozkładu indywidualnych ocen stanu ogólnego w obu porównywanych grupach w następnej kolejności trzeba ocenić efekt podawania preparatu dla całych grup. W tym celu należy scharakteryzować rozkłady zmian za pomocą odpowiednich statystycznych miar położenia (tendencji centralnej) rozkładu. W praktyce stosuje się średnią arytmetyczną lub medianę, w zależności od charakteru rozkładu. Jeśli rozkład empiryczny nie odbiega od rozkładu normalnego, wówczas do opisu przeciętnego poziomu analizowanej zmiennej stosuje się średnią arytmetyczną, natomiast jeśli rozkład rzeczywistych danych odbiega od rozkładu normalnego, wówczas stosuje się medianę. W związku z tym sprawdzono charakter rozkładu analizowanych zmiennych. Do tego celu utworzono wykresy normalności rozkładu oraz przeprowadzono analityczny test normalności rozkładu Shapiro-Wilka. Odpowiednie wykresy zamieszczono poniżej.



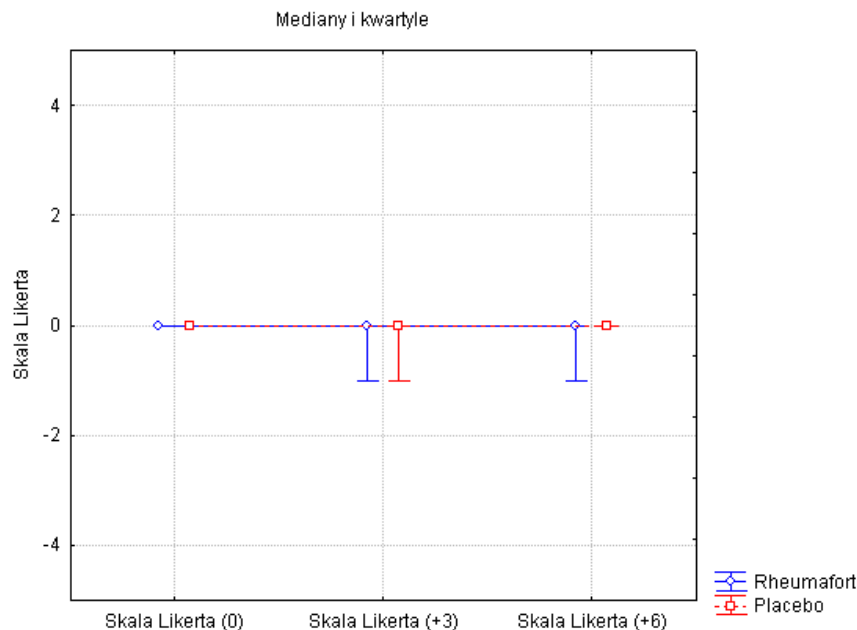
Na podstawie zamieszczonych powyżej wykresów oraz wyników testu normalności widać, że rozkład wyników analizowanej zmiennej odbiega od normalnego.

W zamieszczonych poniżej tabelach obok wartości median i kwartyli zamieszczono również średnie arytmetyczne, odchylenia standardowe oraz błędy standardowe średniej.

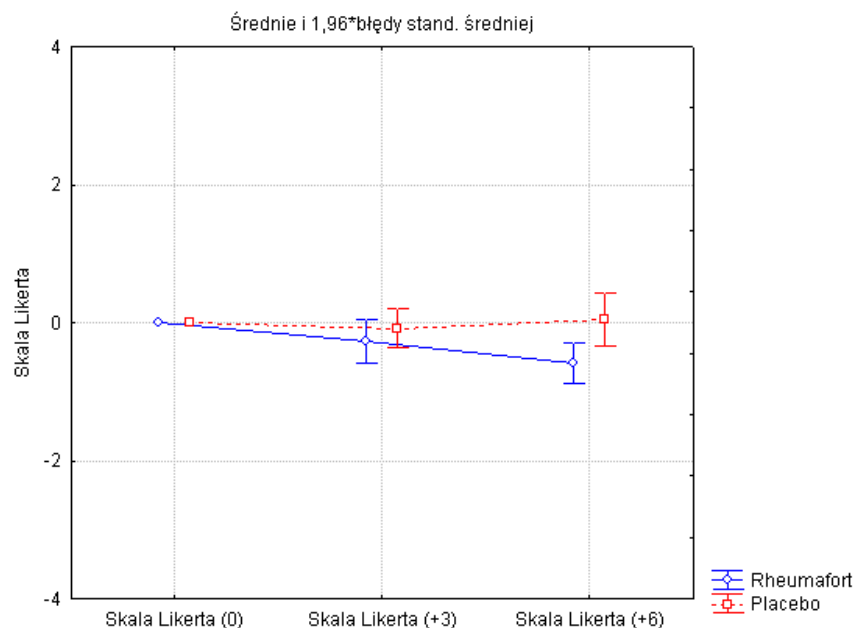
Tabela przekrojów statystyk opisowych						
Grupa	Zmiana: Skala Likerta (3) N	Zmiana: Skala Likerta (3) Mediana	Zmiana: Skala Likerta (3) Q25	Zmiana: Skala Likerta (3) Q75	Zmiana: Skala Likerta (3) Średnie	Zmiana: Skala Likerta (3) Błąd std.
Rheumafort	26	0,00	-1,00	0,00	-0,27	0,32
Placebo	25	0,00	-1,00	0,00	-0,08	0,28
Ogół grp.	51	0,00	-1,00	0,00	-0,18	0,21

Tabela przekrojów statystyk opisowych						
Grupa	Zmiana: Skala Likerta (6) N	Zmiana: Skala Likerta (6) Mediana	Zmiana: Skala Likerta (6) Q25	Zmiana: Skala Likerta (6) Q75	Zmiana: Skala Likerta (6) Średnie	Zmiana: Skala Likerta (6) Błąd std.
Rheumafort	24	0,00	-1,00	0,00	-0,58	0,29
Placebo	22	0,00	0,00	0,00	0,05	0,38
Ogół. grp.	46	0,00	-1,00	0,00	-0,28	0,25

Dla próby porównania przeciętnego poziomu zmian reakcji pacjentów obu grup na leczenie wartości median i kwartyli dla zmiennych **Zmiana Skala Likerta (+3)** i **Zmiana Skala Likerta (+6)** przedstawiono na poniższym wykresie.



Ze względu na charakter zastosowanej skali oraz rozkład wyników powyższy wykres nie daje możliwości czytelnego porównania zróżnicowania przeciętnego poziomu badanej zmiennej w obu grupach. Możliwość taką sugeruje zamieszczony poniżej wykres średnich, ale ze względu na wspomniany rozkład zmiennej jak i charakter skali można wykorzystać ten wykres jedynie dla ogólnej orientacji co do charakteru zmian badanej zmiennej.



Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **Zmiana Skala Likerta** w grupach **Rheumafort** i **Placebo**

Do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Manna-Whitneya. Wyniki testowania przedstawia poniższa tabela.

Test U Manna-Whitneya Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05000$							
zmienna	Sum.rang Rheumafort	Sum.rang Placebo	U	Z	poziom p	N ważn. Rheumafort	N ważn. Placebo
Zmiana: Skala Likerta (3)	641,0000	685,0000	290,0000	-0,65948	0,509589	26	25
Zmiana: Skala Likerta (6)	464,5000	616,5000	164,5000	-2,18800	0,028670	24	22

Jak widać na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że po upływie trzech tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana Skala Likerta** okazała się nieistotna statystycznie ($p=0,509589$). Natomiast po upływie sześciu tygodni podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Zmiana Skala Likerta** staje się wyraźniejsza i okazuje się być statystycznie istotna przy $p=0,028670$.

Ocena statystycznej istotności zróżnicowania przeciętnych poziomów zmiennej **Skala Likerta** w obrębie grup **Rheumafort** i **Placebo**

Ze względu na charakter rozkładu badanych zmiennych do oceny statystycznej istotności występujących różnic zastosowano nieparametryczny test Wilcoxona. Wyniki testowania dla grupy **Rheumafort** przedstawia poniższa tabela.

Test kolejności par Wilcoxona (Hamida Pharma dane) Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$ Włącz warunek: $v1=Rheumafort$				
Para zmiennych	N Ważnych	T	Z	poziom p
Skala Likerta (0) & Skala Likerta (+3)	26	24,00000	1,502542	0,132958
Skala Likerta (0) & Skala Likerta (+6)	24	0,00000	2,934058	0,003346

Na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Rheumafort** po upływie trzech tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Skala Likerta** okazała się statystycznie nieistotna ($p=0,132958$). Istotną okazała się natomiast różnica po upływie sześciu tygodni ($p=0,003346$).

Poniżej zamieszczono również wyniki testowania dla grupy **Placebo**.

		Test kolejności par Wilcoxona (Hamida Pharma dane)		
		Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$		
		Włącz warunek: v1=Placebo		
Para zmiennych	N	T	Z	poziom p
Skala Likerta (0) & Skala Likerta (+3)	25	32,50000	0,509902	0,610121
Skala Likerta (0) & Skala Likerta (+6)	22	16,00000	0,280056	0,779435

Na podstawie wyników zamieszczonych w tabeli możemy stwierdzić, że w grupie **Placebo** zarówno po upływie trzech tygodni jak i po upływie sześciu tygodni od rozpoczęcia podawania preparatu różnica pomiędzy przeciętnymi poziomami zmiennej **Skala Likerta** okazała się statystycznie nieistotna (odpowiednio $p=0,610121$ i $p=0,779435$).

Dyskusja

Wyniki badania bólu

Ból (łac. - *dolor*, gr. - *algos*, *odyne*) - wg Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu to subiektywne przykre i negatywne wrażenie zmysłowe i emocjonalne powstające pod wpływem bodźców uszkodzających tkankę (tzw. nocyceptywnych) lub zagrażających ich uszkodzeniem. Należy podkreślić, że ból jest odczuciem subiektywnym, dlatego jest nim wszystko to, co chory w ten sposób nazywa, bez względu na obiektywne objawy z nim związane. Receptorami bólowymi są nocyceptory. Odczucie bólu wyzwała również każdy supramaksymalny bodziec specyficzny dla danego receptora, np. silny impuls świetlny powoduje ból gałek ocznych, silny bodziec akustyczny powoduje ból lokalizowany w uchu.

W psychologii ból jest uważany za popęd uruchamiający odpowiednie formy zachowania się zwierzęcia, które prowadzą, często przez uczenie się, do usunięcia się spod działania lub do uniknięcia bodźca bólowego.

Bólowi towarzyszy pobudzenie układu nerwowego współczulnego (przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia tętniczego) i wzmożenie wydzielania niektórych hormonów (np. hormonów kory nadnerczy). Ból ma istotne znaczenie dla rozpoznania i umiejscowienia procesu chorobowego.

Ocena bólu

Istnieje wiele narzędzi pomagających określić natężenie odczuwanego bólu. Skale oceny stopnia natężenia bólu możemy podzielić na trzy grupy:

- Wizualna – najbardziej popularna jest tzw. skala wizualno-analogowa (ang. *Visual Analogue Score* - VAS -). Posługując się liniijką długości 10 cm, określa się natężenie odczuwanego bólu, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najsilniejszy ból, jaki można sobie wyobrazić. Odmianą stosowaną u dzieci jest tzw. *The Wong-Baker Faces Pain Rating Scale* przedstawiająca schematy twarzy wyrażających różne nasilenie bólu.
- Werbalna – oceniająca ból w sposób opisowy. W skali tej chory może opisywać ból posługując się czterema stopniami jako: brak bólu, ból słaby, ból umiarkowany, ból silny lub dodatkowo, stopień pięty – ból nie do zniesienia.
- Numeryczna – oceniająca ból w skali liczbowej, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból, jaki chory może sobie wyobrazić.

Klasyfikacja neurofizjologiczna bólu

- Ból receptorowy - nocyceptywny - powstaje w wyniku drażnienia receptorów nerwów czuciowych np. przez mediatory zapalne.
- Ból niereceptorowy - neuropatyczny - powstaje w wyniku ucisku lub zniszczenia struktur układu nerwowego. Typowym objawem jest alodynia.

Ból jest również klasyfikowany ze względu na czas jego występowania na ból ostry i ból przewlekły. Najczęstsze przyczyny ostrego bólu to: wszelkie urazy, ból wieńcowy, ból w ostrym zapaleniu trzustki, ból spowodowany pęknięciem wrzodu żołądka lub dwunastnicy, kolka żółciowa, ból w zapaleniu wyrostka robaczkowego, kolka nerkowa, ból związany z krwawieniem podpajęczynówkowym, ból w ostrym niedokrwieniu kończyny

Najczęstsze przyczyny przewlekłego bólu to: ból nowotworowy, ból w przewlekłym zapaleniu trzustki, ból reumatyczny, ból związany z innymi zmianami zwyrodnieniowymi, ból fantomowy, ból pourazowy, bóle migrenowe

Ból jest zatem doznaniem subiektywnym i w zasadzie nie podlega obiektywnym pomiarom. W naszym badaniu natężenie bólu określano w skali wizualno-analogowej. Jest to graficzna skala opisowa. Chory określa stopień natężenia bólu na linijce o długości 10 cm, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 cm - najsilniejszy ból, jaki może sobie wyobrazić. W historii choroby lekarz odnotowuje długość odcinka jaki wskazał chory, opisując go np. jako VAS 3 (pokazany punkt znajduje się 3 cm od początku odcinka).

Wartości w zakresie VAS 0 - 3 wskazują na prawidłowo prowadzone leczenie. VAS powyżej 7 oznacza bardzo silne bóle, nie do wytrzymania, konieczność natychmiastowej interwencji.

Jej zaletą jest możliwość umiejscowienia opisu bólu w każdym jej punkcie. Podobnie jak w przypadku skali słownej, ok. 7-10% ludzi ma problemy z umiejscowieniem bólu na tej skali. Chorzy rzadko używają skrajnych punktów skali. W codziennej praktyce klinicznej, użycie skali wizualno-analogowej (ang. Visual Analogue Scale - VAS) stanowi wystarczające narzędzie pomiaru.

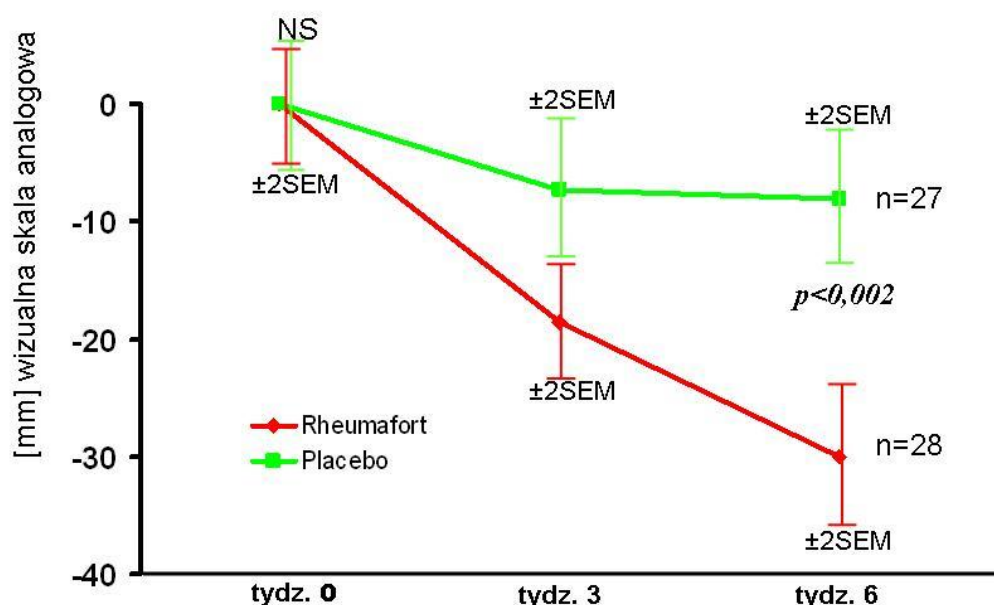
Ból podczas stania określano poprzez zapytanie: "Proszę określić ból, jaki podczas stania odczuwał Pan/ Pani w stawie (stawach), jaki występował w ciągu ostatnich 24 godzin. Proszę określić ból poprzez naniesienie pionowej kreski na linii poziomej." Ból podczas wykonywania czynności określano poprzez zapytanie: "Proszę określić ból, jaki odczuwa Pan/ Pani w stawie (stawach) po przejściu 15 metrów. Proszę określić ból poprzez naniesienie pionowej kreski na linii poziomej."

Trzeba podkreślić, że zarówno w grupie placebo jak i grupie otrzymującej badany preparat zaobserwowane zmniejszenie dolegliwości bólowych wg skal VAS ocenianych po 3 tygodniach badania. Zarówno oceniane natężenie bólu, który wystąpił w ciągu ostatnich 24 godzin przed wizytą jak po przejściu 15 metrów zmniejszyło się w grupie placebo i w grupie *verum*. Jest to zgodne z obserwacją profesora Altman'a w wytycznych oceny bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego (Marc C. Hochberg MC, Altman DR, et al. *Guidelines for the Medical Management of Osteoarthritis. Part 11. Osteoarthritis of the Knee; Arthritis & Rheumatism; Vol. 38, No. 11, Nov. 1995*) badanie, w którym nie stwierdza się pozytywnego efektu placebo jest niewiarygodne. Za kryterium znamiennej redukcji natężenia bólu przyjęto w American Collage of Rheumatology zmniejszenie o 15 i więcej milimetrów na skali VAS.

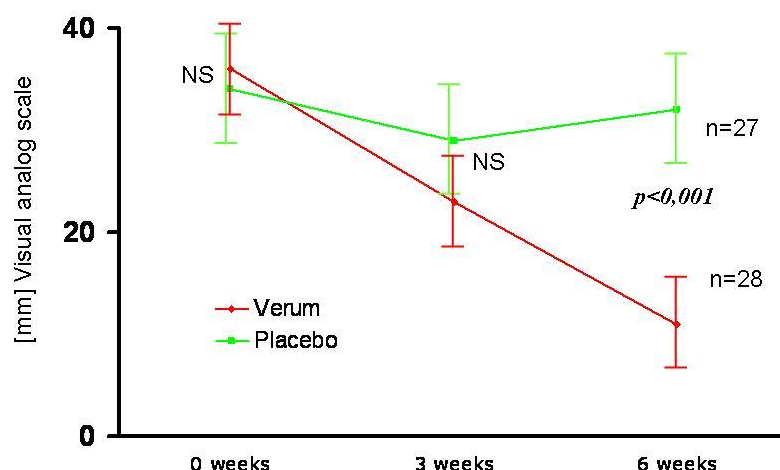
I tak w ocenie natężenia bólu, jaki występował w ciągu ostatnich 24 godzin stwierdzono w grupie placebo i grupie przyjmującej badany suplement diety redukcję odpowiednio średnio o 7 mm i średnio 18 mm po trzech tygodniach oraz średnio 8 mm i 30 mm po sześciu tygodniach. Stwierdzono różnice w zmniejszeniu bólu stawów w grupie przyjmującej badany preparat w porównaniu z grupą otrzymującą placebo był statystycznie znamienne po 3 tyg. Przedział ufności $p < 0,05$ zaś po 6 tygodniach wysoko statystycznie znamienne przedział ufności $p < 0,001$.

Zmniejszenie bólu stawów

odczuwane przez ostatnie 24 godz.



Zmniejszenie bólu po marszu na 15 metrów

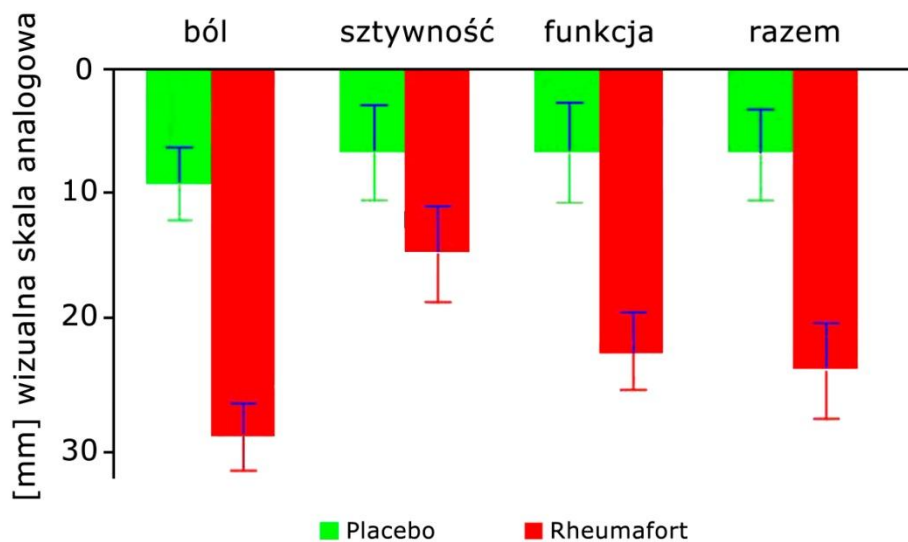


Wyniki badania wskaźnikiem WOMAC

Badanie wskaźnikiem WOMAC (Western Ontario and MacMaster Universities Index) składa się z 3 części poświęconym głównym dolegliwościom i problemom chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów, takim jak: ból, sztywność stawów i ograniczenia funkcjonalne. Wskaźnik WOMAC jest specyficznym narzędziem dla oceny choroby zwyrodnieniowej stawów. Jest on prowadzony na zasadzie samooceny przez chorego stanu zdrowia i objawów. Bada on klinicznie istotne objawy w zakresie bólu, sztywności oraz funkcji u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów, zwłaszcza stawów biodrowych i kolanowych. Chociaż badanie wskaźnikiem WOMAC stosowane jest również w przypadkach choroby zwyrodnieniowej innych stawów.

Kwestionariusz oceny składa się z 24 pytań (5 pytań dotyczących bólu, 2 pytań dotyczących sztywności i 17 pytań dotyczących funkcji). Wskaźnik WOMAC jest odpowiednim, rzetelnym i czułym narzędziem do oceny klinicznie istotnych zmian w stanie zdrowia w wyniku prowadzonych rozmaitych działań (farmakoterapii, leczenia chirurgicznego, fizjoterapii, itd.). Interpretacja i znamienność różnic w średnich wynikach WOMAC w dużej mierze jest zdeterminowana przez wielkość próby oraz wielkość zmian wyników WOMAC pomiędzy badanymi grupami chorych.

Redukcja objawów wg wskaźnika WOMAC ocena po 6 tygodniach



Ocena stanu ogólnego przez pacjenta, badanie skalą Likerta

Skala Likerta - to w metodologii badań społecznych pięciostopniowa skala porządkowa, którą wykorzystuje się w kwestionariuszach ankiet i wywiadach kwestionariuszowych, dzięki której uzyskać można odpowiedź dotyczącą stopnia akceptacji zjawiska, poglądu itp. Nazwa skali pochodzi od nazwiska Rensisa Likerta, który opisał ją w 1932 r. (Likert R. "A Technique for the Measurement of Attitudes" Arch. of Psychology 1932; 140, 55.)

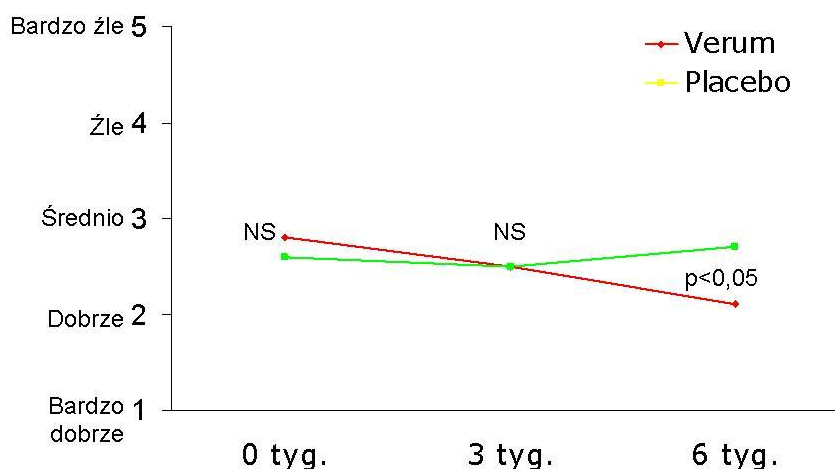
Jest ona bardzo często wykorzystywana jest do mierzenia postaw wobec konkretnych problemów czy opinii. Skala ta składa z kafeterii (czyli pytań przedstawiających wiele możliwości ale dających jedną możliwość wyboru – kafeteria dysjunktywna) liczącej pięć odpowiedzi ułożonych w porządku od stopnia całkowitej akceptacji, do całkowitego odrzucenia. Badany ma za zadanie określić w jakim stopniu zgadza się z danym twierdzeniem. Liczba możliwych do wyboru odpowiedzi powinna być nieparzysta (najczęściej 5), tak, żeby środkowe stwierdzenie było możliwie najbardziej neutralne. Badany wybiera tę możliwość, która najbardziej odpowiada jego odczuciom.

W naszym badaniu pytanie i możliwości były następujące”

Biorąc pod uwagę wszystkie aspekty związane z chorobą, jak czuł się Pan/ Pani w ciągu ostatnich 24 godzin?				
☐ Bardzo źle	☐ Źle	☐ Średnio	☐ Dobrze	☐ Bardzo dobrze

W zasadzie nie stwierdzono ocen skrajnych. W obu porównywanych grupach Rheumafort (verum) oraz placebo badani podawali swe ogólne samopoczucie przed badaniem i po 3 tygodniach jako średnie. Po 6 tygodniach zarysował się wyraźny trend zmian w grupie osób przyjmujących Rheumafort, zaczęły przeważać oceny dobre, zaś w grupie przyjmującej placebo utrzymały się ocena średnia.

Zmiany w ogólnym samoczuciu Skala Likert'a



W ocenie przeprowadzonej w 6 tygodniu badania stwierdzono istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) pomiędzy grupą przyjmującą placebo a grupą przyjmującą badany suplement diety.

Ocena jakości życia kwestionariuszem SF12

Uważa się, że po raz pierwszy pojęcie **jakość** (gr. *poiotos*) zdefiniował Platon jako "pewien stopień doskonałości". Było to wówczas pojęcie filozoficzne i jako takie pozostało do czasów współczesnych. W licznych sporach ustalono jedynie, że jakość posiada cechy obiektywne, mierzalne, jak masa i kształt, oraz subiektywne, oceniane przez każdego inaczej, jak barwa lub zapach. Cynceron tworząc łaciński termin filozoficzny dla określenia greckiego pojęcia, wprowadził słowo *qualitas*, które przeszło do niektórych języków romańskich i germańskich jako: włoskie - *qualita*, francuskie - *qualite*, niemieckie - *die Qualität*, angielskie - *quality*.

Badanie i ocena jakości życia w medycynie składa się z 2 elementów: obiektywnego i subiektywnego. Pierwszy – obiektywny jest dokonywany przez wykwalifikowany personel medyczny i służy do oceny różnych parametrów klinicznych, które nie zawsze sam chory potrafi precyzyjnie określić. Drugi element – subiektywny, jest dokonywany w odczuciach samego chorego.

Metody pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem

Stosowany jest szereg formularzy i kwestionariuszy. W badaniu ocenę jakości życia w zakresie sprawności fizycznej przeprowadzono za pomocą formularza SF-12. Mniej popularne są Indeks Jakości Życia Spitzera, reumatoidalne zapalenie stawów - kwestionariusz AIMS2 (Arthristis Impact Measurment Scale) lub ocena zaburzeń funkcji lokomocyjnych - kwestionariusz Ferrenca i Powers'a.

Formularz SF-12 (short form, 12 questions). SF-12 jest formularzem dotyczącym jakości życia związanej z aktywnością fizyczną. Jest on częścią formularza SF-36, który jest uniwersalnym dla wszystkich stanów klinicznych, służącym do oceny ogólnego stanu zdrowia. Początkowo stworzony został w USA, a obecnie używają go lekarze na całym świecie. Porusza on 8 sfer (aspektów) zdrowia^[6]. Prawidłowe funkcjonowanie w każdej z nich jest wynikiem kombinacją sprawności psychicznej i fizycznej. Kwestionariusz składa się z 36 pytań opisujących poszczególne sfery zdrowia przedstawione w tabeli 1.

W naszym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami przed rozpoczęciem badania ani po 3 tygodniach

Tabela 1. Sfery zdrowia zawarte w kwestionariuszu SF – 12

Zaleca się, aby ten formularz oceny wypełnił pacjent. Personel badania nie może wywierać żadnego wpływu na odpowiedzi udzielane przez pacjenta. Zanim pacjent opuści przychodnię należy sprawdzić, czy wszystkie rubryki zostały wypełnione. **INSTRUKCJE:** W tym formularzu pytamy o Pana/Pani opinię na temat Pana/Pani stanu zdrowia. Informacje te pomogą nam ustalić, jak Pan/Pani się czuje i jak sobie Pan/Pani radzi z wykonywaniem codziennych czynności. Proszę odpowiedzieć na każde pytanie zaznaczając odpowiedź zgodnie z instrukcją. Jeśli nie jest Pan/Pani pewny jak odpowiedzieć na pytanie, proszę podać najlepszą możliwą odpowiedź.

1. Ogólnie może Pan/Pani powiedzieć, że Pana/Pani stan zdrowia jest: (proszę zaznaczyć jedną odpowiedź)							
Świetny	Bardzo dobry	Dobry	Średni	Zły			
☐	☐	☐	☐	☐			
2. Poniższe punkty dotyczą czynności, które prawdopodobnie wykonuje Pan/Pani zazwyczaj w ciągu dnia. Czy obecnie Pana/Pani <u>stan zdrowia stanowi jakieś ograniczenie</u> w wykonywaniu tych czynności? Jeśli tak to, w jakim stopniu? (proszę zaznaczyć jedną odpowiedź w każdym wierszu)							
Czynności			Tak, duże ograniczenie	Tak, niewielkie ograniczenie	Nie, żadnego ograniczenia		
a.	Umiarkowane wysiłki takie jak przesunięcie stołu, przesuwanie odkurzacza, gra w kule lub golfa		☐	☐	☐		
b.	Przejście kilku pięter po schodach		☐	☐	☐		
3. Czy w ciągu <u>ostatnich czterech tygodni</u> miał Pan/miała Pani któreś z poniższych problemów w pracy lub w wykonywaniu codziennych czynności, <u>wynikających z Pana/Pani stanu zdrowia</u> ? (proszę zaznaczyć jedną odpowiedź w każdym wierszu)							
			TAK	NIE			
a.	<u>Zrobił Pan/ zrobiła Pani mniej</u> niż Pan chciał/ Pani chciała zrobić		☐	☐			
b.	Był Pan ograniczony/ była Pani ograniczona co do charakteru pracy lub innej aktywności		☐	☐			
4. Czy w ciągu <u>ostatnich czterech tygodni</u> miał Pan/miała Pani któreś z poniższych problemów w pracy lub w wykonywaniu codziennych czynności, <u>wynikających z Pana/Pani problemów emocjonalnych</u> (jak np. uczucie przygnębienia lub niepokoju)? (proszę zaznaczyć jedną odpowiedź w każdym wierszu)							
			TAK	NIE			
a.	<u>Zrobił Pan/ zrobiła Pani mniej</u> niż Pan chciał/ Pani chciała zrobić		☐	☐			
b.	Nie wykonał Pan/ nie wykonała Pani pracy lub innych czynności <u>tak dokładnie</u> jak zwykle		☐	☐			
5. W jakim stopniu <u>w ciągu ostatnich czterech tygodni</u> ból przeszkadzał Panu/Pani w wykonywaniu normalnej pracy (zarówno pracy poza domem jak i prac domowych)? (proszę zaznaczyć jedną odpowiedź)							
Wcale	Trochę	Średnio	Znacznie	Bardzo			
☐	☐	☐	☐	☐			
6. Poniższe pytania dotyczą tego, jak Pan/Pani się czuje i jak Pan/Pani sobie radził <u>w ciągu ostatnich czterech tygodni</u> . W każdym pytaniu proszę podać jedną odpowiedź, która jest najbliższa Pana/Pani odczuciom. Jak często w ciągu ostatnich czterech tygodni? (proszę zaznaczyć jedną odpowiedź w każdym wierszu)							
		Przez cały czas	Przez większość czasu	Przez znaczną część czasu	Przez pewien czas	Przez krótki okres czasu	Wcale
a.	Czuł się Pan spokojny i opanowany/ czuła się Pani spokojna i opanowana?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b.	Miał Pan/ miała Pani dużo energii?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c.	Odczuwał Pan/ odczuwała Pani przygnębienie i depresję?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7. Jak często w ciągu <u>ostatnich czterech tygodni</u> Pana/Pani <u>stan zdrowia lub problemy emocjonalne</u> przeszkadzały Panu/Pani w życiu towarzyskim (np. odwiedzanie znajomych lub rodziny itp.)? (proszę zaznaczyć jedną odpowiedź)							
Przez cały czas	Przez większość czasu	Przez pewien czas	Przez krótki okres czasu	Wcale			
☐	☐	☐	☐	☐			

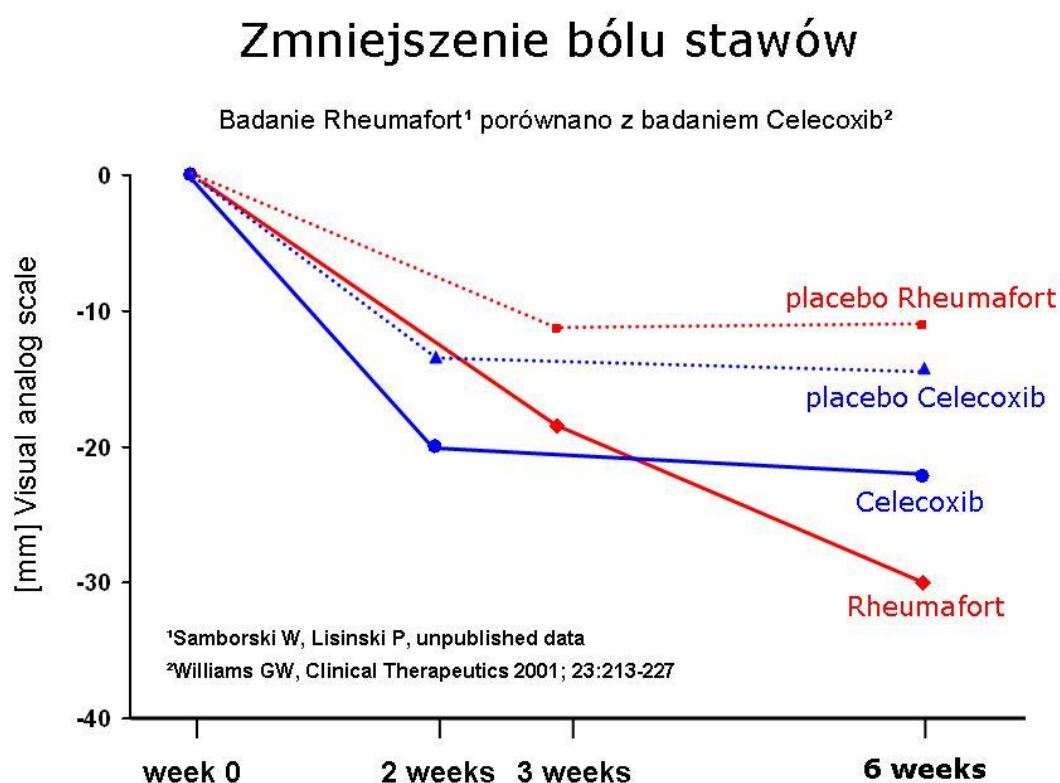
Podniesiony limit zmian

Uważa się, że zmiany 15 mm i więcej w ocenie bólu przy pomocy skali wizualno-analogowej są klinicznie znamienne. W przedstawionych wynikach badania określono jaki odsetek badanych miał zmniejszenie bólu o 15 mm przed i po 6 tygodniach przyjmowania badanego preparatu oraz zaostrożono te kryteria do 30 mm.

Porównanie z koksybem

W ocenie korzyści stosowania preparatu Rheumafort przez osoby z chorobą zwyrodnieniową stawów porównano grupę przyjmującą badany suplement diety z grupą przyjmującą placebo. Porównano również efekty przyjmowania preparatu Rheumafort z efektami stosowania selektywnego inhibitora COX-2 przez osoby z chorobą zwyrodnieniową stawów. Przeprowadzono to przez „nałożenie” wyników badania Rheumafort na badanie leku Celecoxib, które zostało przeprowadzone w podobnym reżimie badawczym. Dotyczy to badania Garego Williamsa i wsp. opublikowanego w magazynie Clinical Therapeutics w nr 23, 2001 strony 213 – 227.

Wyniki przedstawiono w formie graficznej na rycinie załączonej poniżej.



²Williams GW, Hubbard RC, Yu SS, Zhao W, Geis GS. Comparison of once-daily and twice-daily administration of celecoxib for the treatment of osteoarthritis of the knee. Clin. Ther. 2001; 23:213–227.

W odróżnieniu od badań Rheumafortu, w których ocena chorych była przeprowadzona przed rozpoczęciem przyjmowania preparatu oraz po 3 i po 6 tygodniach, chorzy przyjmujący Celekoksib byli oceniani przed rozpoczęciem leczenia oraz po 2 i po 6 tygodniach. Warto zaznaczyć, że w obu badaniach - Rheumafort i Celekoksib zarysował się podobny trend zmian w ocenie zmniejszenia natężenia bólu stawów podawane przez badanych przed rozpoczęciem badania i po 6 tygodniach przyjmowania suplementu diety lub porównywanego leku.

Użyta metoda statystyczna

W analizie statystycznej badaniu zastosowano nieparametryczny test sumy rang tak zwany **test U Mann’a-Whitney’a** zwany również testem **Mann-Whitney-Wilcoxon (MWW)**, lub testem **Wilcoxon’a** sumy rang, lub testem **Wilcoxon-Mann-Whitney**). Test Manna-Whitney’a jest najmocniejszy wśród różnych testów nieparametrycznych. Jest stosowany w celu porównania dwóch grup danych, gdy:

- dane są mierzalne (ilościowe), ale ich rozkład zdecydowanie odbiega od rozkładu normalnego (czyli nie jest spełnione założenie testu *t*-Studenta) - w takim przypadku możemy hipotezę zerową formułować jako brak istotnej różnicy średnich arytmetycznych;
- test Manna-Whitneya możemy też zastosować do danych spełniających założenia testu *t*-Studenta bez badania normalności rozkładu wartości. O ile test *t*-Studenta sprawdza hipotezę zerową o równości średnich arytmetycznych w odpowiadających im populacjach, test Manna-Whitneya weryfikuje równość median. Tak jak test *t*-Studenta, test Manna-Whitneya bazuje na różnicach pomiędzy wartościami cech z porównywanych zbiorów, stąd również wymaga zmiennych na skali interwałowej. W przeciwieństwie jednak do testu *t*-Studenta, nie posiada założeń dotyczących rozkładu próby. Może zatem być używany w sytuacjach, gdy założenia testu *t*-Studenta nie są spełnione
- gdy dane są typu porządkowego - w tym przypadku hipoteza zerowa zakłada, że badane grupy pochodzą z tych samych populacji, tzn. rozkłady danych w analizowanych grupach nie różnią się istotnie; dla danych porządkowych nie można bowiem obliczać wartości średniej, a prawidłową miarą tendencji centralnej jest mediana.

Punktem wyjścia w teście Manna-Whitneya jest nadanie wynikom obserwacji rang. Rangowanie przeprowadza się przez uporządkowanie rosnąco wartości obu prób, zaczynając od wartości najmniejszej, przyporządkowujemy poszczególnym obserwacjom kolejne liczby naturalne. W przypadku wystąpienia wartości jednakowych przyporządkowujemy im tzw. rangi wiązane (średnia arytmetyczna z rang, jakie powinno im się przypisać).

Stwierdzenie znamienności lub ich brak w porównywanych zbiorach zmiennych za pomocą testu Manna-Whitneya pomiędzy medianami i/lub średnimi badanych zbiorów stawia znacznie większe wymagania statystyczne niż inne testy statystyczne. Stwierdzone istotności mają większą siłę niżli stwierdzone innymi testami statystycznymi.

W analizie statystycznej danych zastosowano oprogramowanie Statistica firmy Statsoft. Dane do analizy zostały dostarczone w postaci arkuszy programu Excel i dane te zostały zaimportowane do programu Statistica.

Randomizacja

Randomizacja została przeprowadzona przy pomocy programu generatora planu randomizacji dostępnego w internecie na stronie <http://www.randomization.com>

Program ten używa tzw. generatora tzw. liczb pseudolosowych wg. Wichmanna i Hilla (1982) zmodyfikowanego przez McLeod (1985). Generator stosuje trzy jądra. Pierwszym ziarnem jest zawsze ciąg liczb 1 2 3 4 5. Drugim ziarnem jest zawsze ciąg liczb 2 3 4 5 6. Trzecie ziarno może być podane przez użytkownika lub jest typowo pobierane z zegara komputera lokalnego jako:

$1 + \text{mod}(1000 \times \text{sekundy} + 10 \times \text{minuty} + \text{godziny})/29998$.

To znaczy, że liczba 1 została dodana do integera pozostałego z podzielenia $1000 \times \text{sekunda} + 10 \times \text{minuta} + \text{godziny}$ przez 29,998. Zatem, trzecie ziarno jest integerem zawartym pomiędzy liczbami 1 a 29,998 włącznie.

Każdy blok zostaje generowany przy każdym obrocie programu. I chociaż, jak napisano powyżej, jest to generator liczb pseudolosowych, to ze względu na trójiarnową strukturę generowania można przyjąć, z pewnym uproszczeniem, że wygenerowany ciąg liczb w dużym przybliżeniu odpowiada ciągowi losowemu. Zostało to zresztą potwierdzone wysoką zgodnością wszystkich danych wyjściowych obu badanych grup.

Wnioski

1. Rheumafort wykazuje istotne korzystne działanie w chorobie zwyrodnieniowej stawów.
2. Uzupełnianie codziennej diety przez spożycie preparatu Rheumafort przez osoby chore na chorobę zwyrodnieniową stawów prowadzi do istotnej poprawy funkcji chorego stawu (określonej badaniem WOMAC) i zmniejszenia dolegliwości związanych z chorobą (ból i sztywność).
3. Spożycie preparatu Rheumafort przez osoby z chorobą zwyrodnieniową stawów prowadzi do poprawy jakości ich życia.
4. W trakcie 6 tygodniowej obserwacji nie stwierdzono żadnych istotnych działań niepożądanych ani objawów ubocznych związanych z przyjmowanym suplementem diety.