

Využití software SAS pro analýzu dat z observační studie zabývající se měřením SGRQ skóre u pacientů s CHOPN v běžné klinické praxi

Týmový projekt z matematické biologie

Autoři projektu:

Martina Timárová

Kateřina Maršálova

Matěj Ivan

Renata Zajíčková

Vedoucí projektu:

Mgr. Kateřina Fröhlich

Jaro 2016

Obsah:

1. Úvod a cíl práce	3
2. Úvod do problematiky.....	4
2.1. Onemocnění CHOPN.....	4
2.2. SGRQ skóre	5
2.3. Léčba CHOPN.....	6
2.3.1. Farmakologické terapie	6
2.4. Program SAS	8
2.4.1. Základy práce s SAS.....	8
3. Datový soubor	9
4. Čištění a příprava dat	9
5. Statistické údaje dat.....	10
5.1. Základní statistické charakteristiky datového souboru	11
5.1.1. Statistická charakteristika pohlaví	11
5.1.2. Statistická charakteristika statusu kuřáka	11
5.1.3. Statistická charakteristika závislosti statusu kuřáka na pohlaví.....	12
5.1.4. Statistická charakteristika vedlejších účinků a jejich typů.....	12
6. Hypotézy	14
6.1. Hypotéza 1: Rozdíl SGRQ skóre mezi 2. a 1. návštěvou	15
6.2. Hypotéza 2: Rozdíl SGRQ skóre mezi 3. a 2. návštěvou	16
6.3. Hypotéza 3: Rozdíl SGRQ skóre mezi 3. a 1. návštěvou	16
6.4. Hypotéza 4: Rozdíl SGRQ skóre mezi 1., 2. a 3. návštěvou.....	17
6.5. Hypotéza 5: vliv pohlaví na SGRQ skóre	17
6.6. Hypotéza 6: vliv kuřáckého stavu na SGRQ skóre	18
7. Závěr	19
8. Použité zdroje.....	21
9. Přílohy	22
9.1. Kód SAS.....	22

1. Úvod a cíl práce

Chronická obstrukční plicní nemoc (dále jako CHOPN) je chronické onemocnění, které se projevuje dušností, kašlem a vykašláváním hlenů. Toto onemocnění je poměrně rozšířené a je považováno za vážné. Dochází k zúžení průdušek a následnému omezení přívodu kyslíku do plic, což v extrémních případech může mít za následek až srdeční selhání pravé poloviny srdce.

St. George's Respiratory Questionnaire (dále jako SGRQ) je dotazník, který hodnotí kvalitu života pacientů na stupnici od 0 do 100, kde 0 znamená zdravého člověka. Tento dotazník obsahující 76 otázek se skládá z 3 částí popisující symptomy, aktivity a dopad na běžný život, ze kterých se vypočítává celkové skóre.

Cílem naší práce je srovnat kvalitu života pacientů před zahájením, v průběhu a po ukončení studie především na základě jejich vlastního subjektivního hodnocení onemocnění. Dále jsme se nažili zjistit, jak se jejich přístup k nemoci odráží na jejich zdravotním stavu.

Naše týmová práce zahrnovala tyto kroky:

- Zkontrolování, vyčištění a upravení dat před analýzou
- Spojení demografického datového souboru s daty návštěv
- Dopočítání věku a Body Mass Indexu (BMI)
- Popsání původních i odvozených dat
- Spojení demografického datového souboru s SGRQ skóre a s nežádoucími účinky
- Zjištění rozložení kvantitativních proměnných
- Zjištění rozdílů v SGRQ skóre (pro parciální i celkové) mezi jednotlivými návštěvami
- Zjištění, zda je rozdíl v celkovém SGRQ skóre mezi jednotlivými návštěvami statisticky významný
- Zjištění, zda se rozdíl mezi vstupní a poslední návštěvou v celkovém SGRQ liší mezi muži a ženami
- Zjištění, zda se rozdíl mezi vstupní a poslední návštěvou v celkovém SGRQ liší mezi kuřáky a nekuřáky
- Zjištění počtů nežádoucích příhod a zjištění počtů a procent pacientů s alespoň jednou nežádoucí příhodou dle daného preferovaného termínu v rámci systémové soustavy
- V rámci analýzy nežádoucích příhod zjištění počtů nežádoucích příhod a zjištění počtů a procent pacientů s alespoň jednou nežádoucí příhodou dle preferovaných termínů v rámci statutu kouření
- Shrnutí a interpretování zjištěných výsledků

2. Úvod do problematiky

2.1. Onemocnění CHOPN

Chronická obstrukční plicní nemoc patří mezi závažné a zároveň i relativně rozšířené onemocnění. Jedná se o chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje ve většině případů dýchací soustavu. Pro tuto chorobu je charakteristické zužování a ucpávání plicních průdušek. Tyto projevy mají za následek omezení průtoku vzduchu (tzv. bronchiální obstrukce). Tato obstrukce je ireverzibilní, nebo málo reverzibilní.

Mezi nejčastěji postižená místa patří horní cesty dýchací, periferní průdušky, plicní parenchym a plicní cévy.

V soudobé medicíně je pod pojmem CHOPN zahrnuto několik stavů. Jako první je zde zahrnuta chronická bronchitida, což je zánětlivé onemocnění. Kašel je při tomto stavu přítomný alespoň 3 měsíce během roku. Jako další je zde zahrnut emfyzém plic, pro který je charakteristické abnormální trvalé rozšíření dýchacích cest. Plíce při tomto stavu ztrácí elasticitu.

Hlavní příčinou tohoto onemocnění je kouření. To je zároveň označováno i jako největší rizikový faktor. Skóre kvality života u pacientů s CHOPN je výrazně sniženo převážně v oblasti fyzické aktivity. Mezi další rizikové faktory patří i některé genetické předpoklady (např. nedostatek alfa-1-antitrypsinu), znečištění ovzduší (SO₂, polévatý prach atd.), dále také časté onemocnění zápalem plic, nebo práce v prostředí, kde se vyskytují škodlivé plyny.

Chronická obstrukční plicní nemoc má velmi pomalý vývoj, až v řádech desítek let. Pacient se stává dušným při námaze, trpí vlhkým kašlem a vykašlává hleny (expektorace). Tyto stavy mohou po čase člověka omezovat i při rutinní fyzické námaze. Zúžené průdušky, ve kterých se hromadí sekret, jsou vyhovujícím prostředím pro bakterie, které mohou způsobit i zápaly plic. Při dlouhodobém onemocnění chronické obstrukční plicní nemoci může choroba narušit dodávky kyslíku do tkání, což vede ke zvýšení počtu červených krvinek v krvi.

Těžké formy tohoto onemocnění mohou mít za následek až srdeční selhání pravé poloviny srdce.

Pro diagnostiku je důležité provést podrobný rozbor rizikových faktorů. V anamnéze je také velmi podstatné zjistit, zda pacient kouří (popř. délku kouření, počet cigaret za den,...). Dále napomáhá poslech a rentgen plic. Definitivní diagnózu můžeme zjistit pomocí funkčního vyšetření. Mezi nejpoužívanější metodu funkčního vyšetření patří spirometrie.

2.2. SGRQ skóre

Hodnocení kvality života pomocí dotazníků znamená odlišný přístup k posuzování vlivu nemoci na člověka s respiračními obtížemi, než je tomu pomocí dosud nejčastějších ukazatelů, tj. hodnot plicních funkcí. Kvalita vyjádřená skóre od 0 do 100 v dotazníku SGRQ znamená nejlepší kvalitu života blízko 0 a nejhorší blízko 100. U CHOPN nemocní velmi často nevěnují svým potížím (kašli, vykašlávání, malé dušnosti) pozornost a teprve větší dušnost při tělesné zátěži výrazně zhorší jejich kvalitu života. Podle vyhodnocení studie Prof. MUDr. Vladimíra Vondry [4] se právě III. a IV. stadium (těžké a velmi těžké stadium CHOPN) statisticky významně lišilo v celkovém hodnocení skóre a v oblasti dopadu na kvalitu života od stadií lehčích.

Pro lepší orientaci na poli chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) bylo potřeba zavést standardizovaný dotazník na změření zdraví u chronických dýchacích potíží.

Dotazník, který se využívá, dnes obsahuje 76 otázek a nazývá se St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). V tomto dotazníku máme tři podkategorie, z kterých se vypočítává celkové skóre: symptomy, aktivity a dopad na běžný život. Byly vytvořeny tři studie. (1) Opakovatelnost byla testována přes 2 týdny na 40 stabilních astmatických pacientech a na 20 pacientech se stabilním CHOPN. Odchylna pro celkové skóre SGRQ byla 19 %. (2) SGRQ skóre bylo srovnáváno se spirometrií, šestiminutovou chůzí (6-MWD - „6-min walking distance“), MRC („Medical Research Council“) dotazník na respirační symptomy („respiratory symptoms questionnaire“), stres, deprese a všeobecné zdraví měřené pomocí Sickness Impact Profile skóre. Celkem se studie účastnilo 141 pacientů, s průměrným věkem 63 let (rozsah byl 31 až 75) s hodnotou „prebronchodilator“ FEV1 47 % (rozsah 11 až 114 %). SGRQ skóre patřičně koreluje. (3) Změny v SGRQ skóre a v dalších srovnávacích měřeních.

Vícerozměrná analýza ukázala, že změna v celkovém skóre SGRQ zahrnuje změny v mnoha aspektech průběhu nemoci. Z toho důvodu bylo zhodnoceno, že SGRQ je cenná hodnota při zhoršení zdraví díky CHOPN nemoci, která je znovunaměřitelná a senzitivní. [5]

Metody, které byly u tohoto dotazníku použity ke stanovení hranice klinické významnosti, mohou být rozděleny do tří oblastí - posouzení klinikem, posouzení pacientem a zjištění referenčních kritérií. Podle publikace Jonese spol. [6] hladina klinické významnosti určená podle klinika je pro SGRQ 3,9 bodů, což bylo zaokrouhleno na 4 body. Klinické významnosti určená podle pacienta byla rozdělena do třech kategorií: „žádná změna“, „účinná“, „velmi účinná“. Kritická hodnota pro „účinná“ byla stanovena na 4,3 bodů a pro „velmi účinná“ na 8,1 bodů. [7]

2.3. Léčba CHOPN

Sympatomimetikum nebo adrenergikum je léčivo stimulující sympatickou část vegetativního nervového systému. Způsobuje tím zvýšení krevního tlaku, zrychlení tepu, rozšíření dýchacích cest, a obecné zvýšení výkonu a spotřeby energie. Další účinky jsou euforie, útlum centra hladu v mezimozku s následným poklesem pocitu hladu a jiné.

Mezi základní léčby CHOPN patří tyto terapie: dlouhodobě působící β_2 -adrenergika, dlouhodobě působící inhalační anticholinergika (tiotropium), kombinovaná terapie krátkodobě působících β_2 -adrenergik a krátkodobě působících anticholinergik, inhalační kortikosteroidy, kombinovaná terapie inhalačními kortikosteroidy a dlouhodobě působícími β_2 -adrenergikami, plicní rehabilitace, dlouhodobé podávání noční neinvazivní mechanické ventilace (SIMV), domácí kyslíková terapie a programy pro vyrovnávání se s nemocí (které zahrnují jakoukoliv kombinaci vzdělávání pacientů, zvýšené sledování nebo self-management sezení). [6]

Odvykání od kouření je jediná léčba, která prokazatelně dokáže zpomalit zrychlený pokles plicní funkce související s CHOPN. Zatímco míra poklesu FEV1 (Sekundová vitální kapacita plic) je přibližně 60 ml ročně u kuřáků, je to jen přibližně 30 ml za rok mezi ex-kuřáky. Kromě toho, odvykání od kouření snižuje úmrtnost z jakékoli příčiny o přibližně 27% (95% interval spolehlivosti [IS] 1% -47%), vedené do značné míry velmi výrazným snížením kardiovaskulární mortality (relativní riziko [RR] ve srovnání s pokračujícími kuřáky, 0,54, 95% CI, 0,32 až 0,92). Nicméně zanechání kouření je obtížné dosáhnout a ještě těžší je tento stav udržet v dlouhodobém období. Jediné doporučení lékaře pro kuřáckou abstinenci je spojeno s přibližně 5% podílem dlouhodobé abstinence. Pokud je abstinence následovaná odvykacím poradenstvím, vzděláváním a terapií nikotinovými náhražky (nebo léčbou antidepresivy, jako je bupropion a nortriptylin) míra dlouhodobé abstinence může mít podíl až 25% u pacientů s brzkým CHOPN. Jakmile se stává CHOPN klinicky evidentní, množství pacientů, kteří přestali kouřit, zůstává symptomatologické a jejich dýchací cesty jsou opakovaně zanícené. Proto jsou u pacientů s CHOPN s přetrvávajícími symptomy uvedeny další terapie. [7]

2.3.1. Farmakologické terapie

Farmakologická léčba CHOPN slouží k prevenci a kontrole příznaků, ke snížení frekvence a tíže exacerbace, ke zlepšení celkového zdravotního stavu a k lepší toleranci fyzické zátěže. Lze použít perorální nebo inhalační přípravky. Inhalační léčba sice vyžaduje správnou edukaci a nutnost správné aplikace, její výhodou oproti perorálním lékům je však výrazně vyšší účinnost

léku a minimum nežádoucích účinků. Krátkodobě účinná bronchodilatance (β_2 -adrenergika a anticholinergika) slouží především jako záchranná medikace k úlevě při dušnosti. V současné době používáme v drtivé většině případů inhalační formy, např. salbutamol (Ventolin), fenoterol (Berotec), ipratropium (Atrovent), či kombinaci fenoterolu a ipratropia (Berodual). V moderní farmakologické léčbě CHOPN se již od druhého stadia používají dlouhodobě účinná β_2 -adrenergika, označovaná jako LABA (např. formoterol – Foradil, Oxis, salmeterol – Serevent) a dlouhodobě účinná anticholinergika (tiotropium – Spiriva). Jedná se o léky s dobrou tolerancí a s minimem nežádoucích účinků. Způsobují dlouhodobou, stabilní bronchodilataci, díky níž se redukuje příznaky nemoci a snižuje se potřeba záchranné medikace. Mají zřejmě i přímý protizánětlivý účinek. Tiotropium i LABA snižují četnost exacerbací a hospitalizací, zlepšují FEV1 a kvalitu života. Tiotropium mimo to snižuje reziduální objem a zlepšuje vitální kapacitu plic. Výhodou formoterolu je rychlý nástup účinku, takže jej lze použít i jako záchranné medikace. Od třetího stadia CHOPN jsou indikovány inhalační kortikoidy. Vedou ke snížení četnosti exacerbací a pravděpodobně zvyšují délku přežití. Jejich dlouhodobý účinek vede k trvalé bronchodilataci a působením tiotropia se zlepšují i plicní funkce. Tím dochází ke zřetelnému zmírnění dušnosti a zvýšení tolerance námahy u pacientů s CHOPN. Ve druhém stádiu se jako optimální ukazuje kombinace Spiriva – Foradil, u pacientů na přechodu II.-III. stadia a ve třetím stadiu je optimální kombinací Spiriva – Symbicort nebo Spiriva – Seretide. Teophyllin se dnes řadí do třetí linie léčby CHOPN. V současné době se používá výhradně v retardované formě s prolongovaným účinkem (Euphyllin SR, Afonilum SR, Theo-Plus). Jeho výhodou je bronchodilatační a protizánětlivý efekt, nevýhodou poměrně úzká terapeutická šíře spojená s rizikem nežádoucích účinků. [8]

V souhrnu lze konstatovat, v souladu s pokyny výboru Globální iniciativy pro CHOPN, že odvykání kouření je základním stavebním kamenem léčby chronických CHOPN. Inhalační bronchodilatační terapie na základě potřeby by se měla zvážit u pacientů, kteří mají příležitostné exacerbace. Pravidelná bronchodilatační terapie může být zahájena pro jedince, s přetrvávajícími potížemi. Kombinovaná léčba (s β_2 -adrenergiky a anticholinergikami), nebo použití dlouhodobě působících činidel se jeví jako nejlepší přístupy v této situaci. U symptomatických jedinců se středně těžkou až těžkou nemocí by mělo být bráno v úvahu přidání kortikosteroidů s/ bez dlouhodobě působícími β_2 -adrenergiky a plicní rehabilitací. U pacientů s hypoxií v klidovém stavu musí být zahájena doplňková kyslíková terapie. I když je k dispozici jen málo důkazů, očkování proti chřipce a pneumokokových onemocnění na CHOPN populaci, prokazatelně redukovalo hospitalizace a úmrtí u obecně starší populace s jen minimálními

nadměrnými riziky pro příjemce, a tudíž jsou doporučené pro většinu pacientů se symptomatickou CHOPN. [6]

2.4. Program SAS

Statistical Analysis System (dále jako SAS) vyvíjený firmou SAS Institute v letech 1966 až 1976 je softvérový program pro zpracování dat, jejich analýzu a následnou prezentaci. Jedna z největších předností SAS je jeho široké spektrum využití na rozličné účely jako například:

- zadávání, vyhledávání a správa dat
- psaní správ a grafických návrhů
- statistické a matematické analýzy - vícerozměrné, prediktivní
- obchodní předpovědi a podporu rozhodování
- operační analýza a řízení projektů
- vývoj aplikací

Program SAS je také díky jeho uživatelské jednoduchosti, správě a interoperabilitě významným prvkem na trhu business intelligence. Díky těmto vlastnostem je SAS program jedním z nejpoužívanějších programů jak v akademických tak v obchodních kruzích.

Program SAS tvoří přes 200 modulů, které se liší svým využitím a funkcí ve zpracování dat jako: vkládání dat a navrhování formulářů, přístupem k datům z databázových systémů, víceuživatelským přístupem k datovým souborům SASu, statistickou analýzou a prognózováním, řízením jakosti a navrhováním experimentů, finančním plánováním a přípravou výstupů, řízením projektů a operačním výzkumem, laboratorním výzkumem nebo grafickou prezentací dat.

2.4.1. Základy práce s SAS

Základna SAS software obsahuje následující složky:

- Zařízení pro správu dat
- Programovací jazyk
- Nástroje pro analýzu dat a výkazy

Zařízení pro správu dat

SAS organizuje data do obdélníkového tvaru nebo tabulky, která se nazývá sada dat SAS. V tomto souboru dat SAS, každý řádek představuje informaci o jednotlivé entitě a je nazýván *pozorování*. Každý sloupec pak představuje stejný typ informací a nazývá se *proměnná*. Každý

samostatný údaj je *hodnota dat*. V souboru dat SAS, pozorování obsahuje všechny datové hodnoty pro entitu; proměnná obsahuje stejný typ hodnot dat pro všechny subjekty (entity).

3. Datový soubor

Náš datový soubor sestává z dat získaných z anonymních dotazníků pacientů postižených CHOPN.

V našem datovém souboru bylo obsaženo 200 pacientů, kteří zodpověděli relevantní část dotazníku. Každému pacientovi bylo přiřazeno identifikační číslo, podle kterého se pacient identifikuje v jednotlivých složkách dat. Tento datový soubor byl rozdělen do čtyř částí s daty o pacientech.

První část dat obsahuje základní informace o pacientech, jako je jejich pohlaví, výška, váha, datum narození a jejich kuřácký status. Ve druhé části byly k pacientům přiřazeny data jejich tří návštěv. Třetí, velmi důležitá část dat, obsahuje výsledky jak parciálního, tak i celkového SGRQ skóre z jednotlivých návštěv, ke kterým máme doplňující informace o typu případného výskytu vedlejších účinků ve čtvrté části.

4. Čištění a příprava dat

V našem datovém souboru jsme měli původně 200 pacientů, jejichž počet se čištěním zredukoval na 195. Těchto 195 pacientů bylo vhodných na další zpracování.

Data pacientů s neúplnými údaji jsme nemazali, ale chybné údaje jsme nahrazovali tečkou. SAS totiž není schopen pracovat s nulami jako s chybějícími hodnotami, ale je schopen pochopit tečku, jako prázdnou hodnotu, kterou pak nepočítá v rámci statistiky, aniž bychom museli mazat pacienta z celého datového souboru. V datovém souboru bylo pár pacientů s neúplnými informacemi, například chybějící výška, váha, pohlaví, nebo nekompletně zadané SGRQ skóre.

Jeden z našich prvních úkonů byl výpočet věků pacientů, protože jsme měli zadané pouze data narození a data návštěv. Vypočítali jsme rozdíl mezi první návštěvou a datem narození. Dostali jsme nová data s věkem pacientů. Ukázalo se, že při jednom pacientovi byly nesprávně zanesená data, z důvodu, že nám jeho věk vyšel roven 0. Protože jde o observační studii onemocnění s dlouholetým vývojem, zamítli jsme možnost, že se jednalo o reálný věk, a proto jsme datum narození nahradili tečkou.

V průběhu čištění jsme objevili v databázi dva pacienty, kteří byli zaneseni duplicitně a jednoho dalšího pacienta, který zde byl zanesen dokonce kvadruplicitně. Tyto duplikáty byly jediné data, které jsme z datového souboru vymazali.

5. Statistické údaje dat

Tato kapitola se věnuje popisu základních statistických proměnných, jako je věk, pohlaví, status kuřáka, hodnota SGRQ skóre nebo zastoupení a typ vedlejších účinků.

Tabulka č. 1 zobrazuje základní provedené statistiky na jednotlivých proměnných datového souboru.

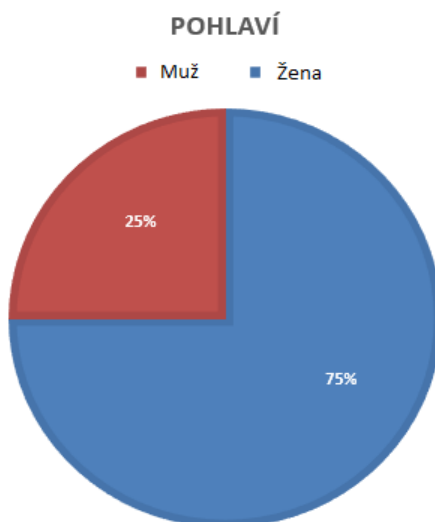
Proměnné	Před vyčištěním				Po vyčištění			
	N	Průměr	Min	Max	N	Průměr	Min	Max
AGE	200	64,41	0,0	89,0	194	64,86	40,0	89,0
WEIGHT	199	82,18	42,0	172,0	194	82,11	42,0	172,0
HEIGHT	199	170,40	150,0	186,0	194	170,30	150,0	186,0
SCORE_T1	200	53,00	3,5	93,6	195	53,27	3,5	93,6
SCORE_S1	200	60,82	0,0	100,0	195	61,61	0,0	100,0
SCORE_A1	200	61,94	6,7	100,0	195	61,71	6,7	100,0
SCORE_I1	200	45,46	0,0	98,8	195	45,86	0,0	98,8
SCORE_T2	192	39,70	1,6	88,2	191	39,79	1,6	88,2
SCORE_S2	192	44,56	0,0	100,0	191	44,63	0,0	100,0
SCORE_A2	192	50,84	0,0	100,0	191	50,92	0,0	100,0
SCORE_I2	192	31,80	0,0	77,8	191	31,89	0,0	77,8
SCORE_T3	188	33,69	1,1	88,2	187	33,77	1,1	88,2
SCORE_S3	188	34,93	0,0	100,0	187	35,00	0,0	100,0
SCORE_A3	188	45,56	0,0	100,0	187	45,64	0,0	100,0
SCORE_I3	188	26,45	0,0	77,8	187	26,51	0,0	77,8

Tabulka č. 1 - statistické údaje studovaných proměnných

5.1. Základní statistické charakteristiky datového souboru

5.1.1. Statistická charakteristika pohlaví

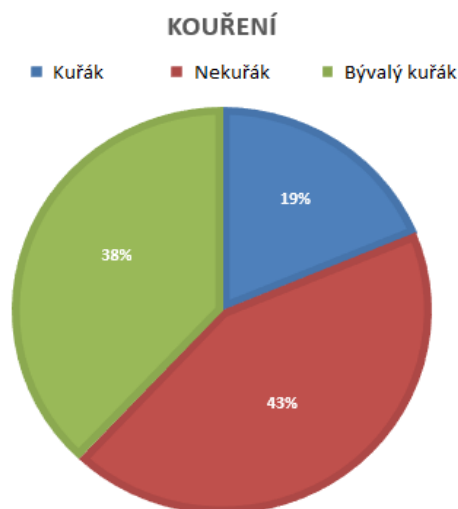
Náš datový soubor obsahoval celkem 48 žen a 144 mužů z celkových 192 pacientů s použitelnými daty po vyčištění. Jeden dotazovaný zde nevedl své pohlaví. Muži tak tvoří 75 % souboru, ženy jsou v zastoupení 25% (Graf č. 1).



Graf č. 1 - zastoupení mužů a žen v datovém souboru

5.1.2. Statistická charakteristika statusu kuřáka

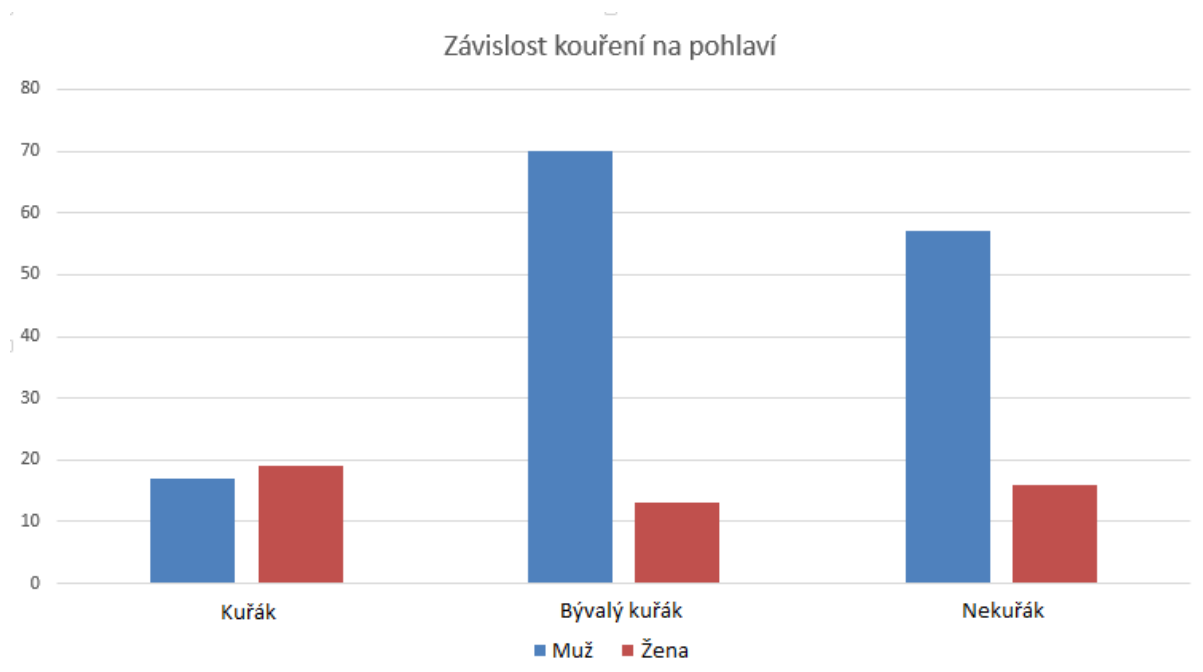
Po provedení statistických výpočtů na datovém souboru jsme zjistili, že je celkem 36 nekuřáků, 83 odvyknutých kuřáků a 73 kuřáků z celkového počtu 192 pacientů. Všichni pacienti uvedli v dotazníku svůj status kouření. Kuřáci tak tvoří 38,02%, bývalí kuřáci 43,23% a nekuřáci jsou v zastoupení 18,75%. (graf č. 2)



Graf č. 2 - zastoupení kuřáků v datovém souboru

5.1.3. Statistická charakteristika závislosti statusu kuřáka na pohlaví

V našem datovém souboru bylo 17 mužů kuřáků, 19 žen kuřáček, 70 mužů bývalých kuřáků, 13 žen bývalých kuřáček, 57 mužů nekuřáků a 16 žen nekuřáček. (graf č. 3)



Graf č. 3 - statistické údaje kuřáckého stavu
(192 respondentů)

5.1.4. Statistická charakteristika vedlejších účinků a jejich typů

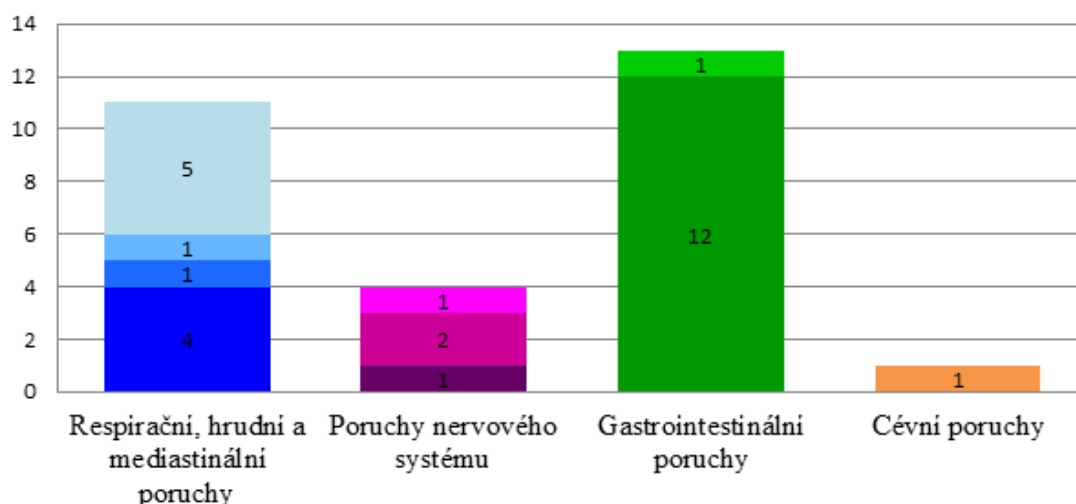
V našem datovém souboru jsme obdrželi i informace o pacientech, u kterých byly zaznamenány nežádoucí účinky. U těchto pacientů bylo zaznamenáno deset různých variant nežádoucích účinků, které byly následně rozděleny do tříd podle typu orgánové soustavy (viz graf č. 4). V našem případě to byly:

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: zánět nosohltanu (celkem při čtyřech pacientech), chronická obstrukční plicní nemoc (u jednoho pacienta), dušnost (u jednoho pacienta) a nepříjemné pocity na hrudi (celkem u pěti pacientů).

Poruchy nervového systému: bolest hlavy (celkem u dvou pacientů), závrať (u jednoho pacienta) a parestázie (u jednoho pacienta).

Gastrointestinální poruchy: zácpa (u jednoho pacienta), sucho v ústech (celkově při dvanácti pacientů)

Cévní poruchy: vysoký krevní tlak (u jednoho pacienta).



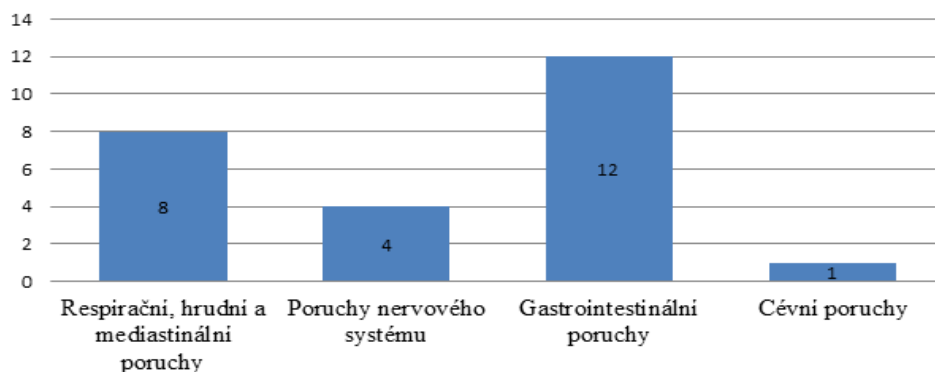
Graf č. 4.: Jednotlivé nežádoucí účinky podle rozdělení do tříd podle typu orgánové soustavy

V rámci naší statistiky jsme museli brát v úvahu skutečnost, že někteří pacienti mohli vykazovat více než jeden vedlejší účinek, popřípadě několikrát jeden účinek.

Po provedení statistických výpočtů jsme zjistili, že u dvou pacientů byly zaznamenány dva vedlejší účinky. U jednoho z těchto pacientů byly zaznamenány jevy jako zácpa a sucho v ústech. Oboje spadá pod gastrointestinální poruch. Dále u druhého bylo zaznamenáno sucho v ústech a parestézie, přičemž první spadá pod poruchy nervového systému a druhé pod gastrointestinální poruchy. U jednoho pacienta byl čtyřikrát zaznamenán jeden nežádoucí účinek (nepříjemný pocit na hrudi), a to celkem čtyřikrát. Naše statistické výpočty tedy prokázali, že ačkoli jsme měli celkem 29 příhod, pacientů, kteří vykazovali alespoň jednou nějaký nežádoucí účinek, bylo 24.

Celkem tedy 8 pacientů zaznamenalo nějaký typ respirační, hrudní nebo mediastinálních poruchy, 4 pacienti měli vedlejší účinky spojené s poruchami nervového systému, 12 pacientů vykazovalo gastrointestinální poruchy a 1 pacient trpěl cévní poruchou (viz graf č. 5). V tomto seznamu je však jeden pacient zaznamenán dvakrát, jelikož dva nežádoucí účinky, kterými trpěl, spadají do dvou různých tříd.

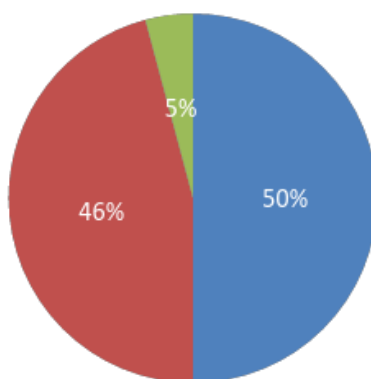
V další statistice jsme vzali do úvahy možný vztah mezi kuřáckým stavem a výskytem nežádoucích účinků. Po provedení statistiky jsme zjistili, že z pacientů, kteří vykazovali alespoň jeden nežádoucí účinek, bylo 11 aktivních kuřáků, 12 bývalých kuřáků a jen jeden nekuřák. Tedy z pacientů, kteří vykazovali alespoň jeden nežádoucí účinek, bylo 45 % aktivních kuřáků, 50 % ex-kuřáků a 4 % nekuřáků (viz graf č. 6).



Graf č. 5.: počet pacientů, u kterých byly zaznamenány nežádoucí účinky

KOUŘENÍ A VEDLEJŠÍ ÚČINKY

■ Kuřák ■ Ex-kuřák ■ Nekuřák



Graf č. 6.: výskyt nežádoucích účinků v závislosti na kuřáckém stavu

6. Hypotézy

Tato část je zaměřena na samotnou analýzu dat a hodnocení změn v SGRQ skóre pomocí testových statistik. Jednotlivé proměnné byly otestované na normalitu pomocí vizuálního hodnocení i pomocí testu normality, kdy pro změny v SGRQ skóre byla spočtena p-hodnota KS testu jako $<0,01$, tj. na hladině významnosti α 5 % jde o signifikantní rozdíl a data jsme nepovažovali za normální. Z tohoto důvodu byl využit Wilcoxonův test. Pro testování hypotéz, zda má kouření či pohlaví vliv na změnu v SGRQ skóre jsme využili neparametrické testy. Využit byl Mann-Whitneyův U test a Kruskal-Wallisův test. Všechny hypotézy byly stanoveny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. K testování byl použit software SAS.

6.1. Hypotéza 1: Rozdíl SGRQ skóre mezi 2. a 1. návštěvou

Nulovou a alternativní hypotézu jsme stanovili následovně:

H_0 : Mezi první a druhou návštěvou není rozdíl mezi hodnotami SGRQ skóre – (celkové T, aktivit A, symptomů S, následků I)

H_1 : Mezi hodnotami rozdíl je.

Při testování pomocí Wilcoxonova testu (pro všechny čtyři porovnávané rozdíly skóre) p-hodnoty vyšly méně než 0,01 (tab. č. 2). A tedy u všech testů zamítáme nulovou hypotézu a potvrdili jsme, že na hladině významnosti 5 % mezi druhou a první návštěvou existuje rozdíl v SGRQ skóre. Na základně kritické hladiny (4 body) klinické významnosti určené Jonesem aspol. [6] jsme rozhodli, že všechny čtyři testované rozdíly jsou klinicky významné. Z toho můžeme vyvodit, že u pacientů došlo ke zlepšení klinického stavu.

	T2-T1	A2-A1	S2-S1	I2-I1
Hodnoty Wilcoxonova testu	-12,31	-9,14	-12,46	-11,11
P-hodnota	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Zamítáme H_0?	Ano	Ano	Ano	Ano
Střední hodnota (změna v SGRQ skóre)	-13,47	-10,56	-17,26	-14,00

Tabulka č. 2.: výsledné hodnoty otestované hypotézy č. 1

6.2. Hypotéza 2: Rozdíl SGRQ skóre mezi 3. a 2. návštěvou

Nulovou a alternativní hypotézu jsme stanovili následovně:

H_0 : Mezi druhou a třetí návštěvou není rozdíl mezi hodnotami SGRQ skóre – (celkové T, aktivit A, symptomů S, následků I)

H_1 : Mezi hodnotami rozdíl je.

Při testování pomocí Wilcoxonova testu (pro všechny čtyři porovnávané rozdíly skóre) p-hodnoty vyšly méně než 0,01 (tab. č. 3). A tedy u všech testů zamítáme nulovou hypotézu a potvrdili jsme, že na hladině významnosti 5 % mezi třetí a druhou návštěvou existuje rozdíl v SGRQ skóre. Na základně kritické hladiny (4 body) klinické významnosti určené Jonesem aspol. [6] jsme rozhodli, že všechny čtyři testované rozdíly jsou klinicky významné. Z toho můžeme vyvodit, že u pacientů došlo ke zlepšení klinického stavu.

	T3-T2	A3-A2	S3-S2	I3-I2
Hodnoty Wilcoxonova testu	-9,23	-5,55	-10,01	-7,54
P-hodnota	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Zamítáme H_0?	Ano	Ano	Ano	Ano
Střední hodnota (změna v SGRQ skóre)	-6,13	-5,28	-9,08	-5,53

Tabulka č. 3.: výsledné hodnoty otestované hypotézy č. 2

6.3. Hypotéza 3: Rozdíl SGRQ skóre mezi 3. a 1. návštěvou

Nulovou a alternativní hypotézu jsme stanovili následovně:

H_0 : Mezi první a třetí návštěvou není rozdíl mezi hodnotami SGRQ skóre – (celkové T, aktivit A, symptomů S, následků I)

H_1 : Mezi hodnotami rozdíl je.

Při testování pomocí Wilcoxonova testu (pro všechny čtyři porovnávané rozdíly skóre) p-hodnoty vyšly méně než 0,01 (tab. č. 4). A tedy u všech testů zamítáme nulovou hypotézu a potvrdili jsme, že na hladině významnosti 5 % mezi třetí a první návštěvou existuje rozdíl v SGRQ skóre. Na základně kritické hladiny (4 body) klinické významnosti určené Jonesem aspol. [6] jsme rozhodli, že všechny čtyři testované rozdíly jsou klinicky významné. Z toho můžeme vyvodit, že u pacientů došlo ke zlepšení klinického stavu.

	T3-T1	A3-A1	S3-S1	I3-I1
Hodnoty Wilcoxonova testu	-15,33	-11,35	-16,99	-13,61
P-hodnota	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Zamítáme H₀?	Ano	Ano	Ano	Ano
Střední hodnota (změna v SGRQ skóre)	-19,72	-15,58	-27,35	-19,63

Tabulka č. 4.: výsledné hodnoty otestované hypotézy č. 3

6.4. Hypotéza 4: Rozdíl SGRQ skóre mezi 1., 2. a 3. návštěvou

Nulovou a alternativní hypotézu jsme stanovili následovně:

H₀: Mezi první, druhou a třetí návštěvou není rozdíl mezi hodnotami SGRQ skóre – (celkové T, aktivit A, symptomů S, následků I)

H₁: Mezi hodnotami rozdíl je.

Při testování pomocí Kruskal-Wallisova (pro všechny čtyři porovnávané rozdíly skóre) p-hodnoty vyšly méně než 0,001 (tab. č. 5). A tedy u všech testů zamítáme nulovou hypotézu a potvrdili jsme, že na hladině významnosti 5 % mezi třetí, druhou a první návštěvou existuje rozdíl v SGRQ skóre.

	SCORE T	SCORE A	SCORE S	SCORE I
Hodnota Kruskal-Wallisova testu	81,54	116,98	75,77	59,59
P-hodnota	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Zamítáme H₀?	Ano	Ano	Ano	Ano

Tabulka č. 5.: výsledné hodnoty otestované hypotézy č. 4

6.5. Hypotéza 5: vliv pohlaví na SGRQ skóre

Nulovou a alternativní hypotézu jsme stanovili následovně:

H₀: Hodnoty SGRQ skóre mezi muži a ženami jsou shodné.

H₁: Hodnoty SGRQ skóre mezi muži a ženami nejsou shodné.

Výsledek Wilcoxonova testu vyšel téměř 0,079 (tab. č. 6). Nulovou hypotézu tedy nezamítáme na hladině významnosti 5 %. Z toho vyvozujeme, že pohlaví nemá vliv na hodnotu SGRQ skóre.

Hodnota Wilcoxonova testu	P-hodnota	Zamítáme H_0 ?
1,757	0,079	Ne

Tabulka č. 6.: výsledné hodnoty otestované hypotézy č. 4

6.6. Hypotéza 6: vliv kuřáckého stavu na SGRQ skóre

Nulovou a alternativní hypotézu jsme stanovili následovně:

H_0 : Hodnoty SGRQ skóre mezi kuřáky a nekuřáky jsou shodné.

H_1 : Hodnoty SGRQ skóre mezi kuřáky a nekuřáky jsou shodné.

Výsledek Kruskal-Wallisova testu vyšel 0,250 (tab. č. 7). Nulovou hypotézu tedy nezamítáme na hladině významnosti 5 %. Z toho vyvozujeme, že kuřáctví nemá vliv na hodnotu SGRQ skóre.

Hodnota Kruskal-Wallisova testu	P-hodnota	Zamítáme H_0 ?
2,777	0,250	Ne

Tabulka č. 7.: výsledné hodnoty otestované hypotézy č. 5

7. Závěr

V našem datovém souboru se vyskytovali pacienti poměrně starší věkové kategorie jak s dobrou, tak se špatnou kvalitou života zjištěnou za pomoci hodnotí SGRQ, které jsme měli k dispozici. Data jsme vyčistili a poté v programu SAS vytvořili základní statistiky z nevyčištěného souboru a následně z vyčištěného. Náš vyčištěný datový soubor obsahoval 75,26 % mužů, 24,74% žen. Dále pak 37,40% kuřáků, 44,10% bývalých kuřáků a 18,50% nekuřáků. Dále jsme udělali statistiku nežádoucích účinků. Z těchto dat jsme zjistili, že ze 195 pacientů, kteří se podíleli na studii, byl u 24 zaznamenán výskyt nežádoucího účinku. Celkem tedy 8 pacientů zaznamenalo nějaký typ respirační, hrudní nebo mediastinálních poruchy, 4 pacienti měli vedlejší účinky spojené s poruchami nervového systému, 12 pacientů vykazalo gastrointestinální poruchy a 1 pacient trpěl cévní poruchou. V tomto seznamu je však jeden pacient zaznamenán dvakrát, jelikož dva nežádoucí účinky, kterými trpěl, spadají do dvou různých tříd. Při porovnávání výskytu nežádoucích účinků v závislosti na kuřáckém stavu nám vyšla statistika, že z pacientů, kteří vykazali alespoň jeden nežádoucí účinek, bylo 45 % aktivních kuřáků, 50 % ex-kuřáků a 4 % nekuřáků.

Naším hlavním cílem této práce bylo definování hypotéz, které jsme následně testovali. První skupinou hypotéz bylo testování, zda se jednotlivé hodnoty SGRQ skóre liší v mezi jednotlivými návštěvami. Tedy testovali jsme rozdíl hodnot SGRQ skóre jak v rámci celkových hodnot, tak i mezi hodnotami parciálního skóre (aktivit, symptomů, následků) při první, druhé a třetí návštěvě. U všech těchto hypotéz jsme na 5% hladině významnosti rozhodli, že nulovou hypotézu zamítáme a tedy se zde vyskytuje změna mezi jednotlivými hodnotami skóre. Zároveň jsme rozhodli, že všechny testované rozdíly jsou klinicky významné. Z těchto tvrzení můžeme dále vyvodit, že u pacientů došlo ke zlepšení klinického stavu.

Obdobnou hypotézou bylo i testování zda se skóre lišilo mezi první, druhou a třetí návštěvou mezi jednotlivými typy SGRQ skóre. I u těchto hypotéz jsme na 5% hladině významnosti rozhodli, že nulovou hypotézu zamítáme a tedy se zde vyskytuje změna mezi jednotlivými hodnotami skóre.

Další testovanou hypotézou byl vliv pohlaví na SGRQ skóre, kde nám vyšla p-hodnota skoro 0,08 a tedy na 5% hladině významnosti nulovou hypotézu zamítáme a můžeme říci, že pohlaví nemá vliv na hodnotu SGRQ skóre.

Poslední testovanou hypotézou byl vliv kouření na SGRQ skóre. Zde nám vyšla p-hodnota 0,25, což nám rovněž zamítá nulovou hypotézu a tedy i to, že to, zda pacient kouří, kouřil nebo nekouří, nemá vliv na hodnotu SGRQ skóre.

8. Použité zdroje

1. https://www.google.cz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi0x5iY8rHLAhXGRhQKHUu2DrUQFghNMAc&url=http%3A%2F%2Fwww.cls.cz%2Fdokumenty%2Fpostupy%2Fr122.rtf&usg=AFQjCNFCGcJZMh4uYjBPiigYwL_2kzV6sg&sig2=wbnftfXcckKsL3K0PV58Ag
2. CHOPN. Stefajir. <http://www.stefajir.cz/?q=chopn> (12.3.2016)
3. CHOPN. Vitalion. <http://nemoci.vitalion.cz/chronicka-obstrukcni-plicni-nemoc/> (12.3.2016)
4. Prof. MUDr. Vladimír Vondra, DrSc., Trendy moderních konsenzů u chronické obstrukční plicní nemoci, remedia (03/2005)
5. Jones PN, Quirk FH, Bavestock CM et al. A self-complete measure of health status for chronic airway limitation. Am Rev Respir Dis 1999; 145: 1321–1327.
6. Jones and co. , SGRQ manual
http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/SGRQ%20Manual%20June%202009.pdf
7. Hodnocení kvality života u nemocných s bronchiální obstrukcí (Salajka František, Grada Publishing a.s., 24. 5. 2006)
8. MUDr. Jaromír Zatloukal, Novinky v terapii CHOPN, Med. Pro Praxi 2007; 4(7–8): 301–304
9. <http://www.pneumologie.cz/soubory/Standard%20verze%20kratka%20-%20korekce%202.6.2013.pdf>
10. Sin DD, McAlister FA, Man SFP et al. Contemporary management of COPD. JAMA 2003; 262: 2301–2312.
11. SAS. Sas. http://www.sas.com/cs_cz/home.html (15.4.2016)
12. SAS. Support.SAS. <http://support.sas.com/resources/> (15.4.2016)

9. Přílohy

9.1. Kód SAS

Import dat

```
/*Import dat*/
libname dat "C:\Users\Renca\Documents\MUNI\SAS";
%let cesta=C:\Users\Renca\Documents\MUNI\SAS\Projekt1_Frohlich_Data.xlsx;
 PROC IMPORT OUT= dat.visit_dates
DATAFILE= "%cesta"
DBMS=xlsx REPLACE;
SHEET="visit_dates";
GETNAMES=YES;
DATAROW=2;
RUN;


---


 PROC IMPORT OUT= dat.sgrq_score
DATAFILE= "%cesta"
DBMS=xlsx REPLACE;
SHEET="SGRQ_score";
GETNAMES=YES;
DATAROW=2;
RUN;


---


 PROC IMPORT OUT= dat.ADVERSE_EVENTS
DATAFILE= "%cesta"
DBMS=xlsx REPLACE;
SHEET="adverse_events";
GETNAMES=YES;
DATAROW=2;
RUN;


---


 PROC IMPORT OUT= dat.demo
DATAFILE= "%cesta"
DBMS=xlsx REPLACE;
SHEET="demo";
GETNAMES=YES;
DATAROW=2;
run;


---


 proc print data=dat.demo;
run;


---


 proc freq data=dat.demo; table id/out=id demo; run;
```

Spojení jednotlivých dat do jednoho souboru, který nám posloužil na obecnou statistiku

```
/*Spojenna tabulka a její statistika*/
proc sql;
CREATE TABLE dat.spojenne AS
SELECT *
FROM dat.visit_dates as vd LEFT JOIN dat.demo as d
ON vd.id=d.id
left join dat.sgrq_score as sg on vd.id=sg.id
ORDER BY id, visit_id;
QUIT;

proc ttest data=dat.spojenne; var birth_yyyy WEIGHT HEIGHT SCORE_S1 SCORE_A1
SCORE_I1 SCORE_T1 SCORE_S2 SCORE_A2 SCORE_I2 SCORE_T2 SCORE_S3 SCORE_A3
SCORE_I3 SCORE_T3; run;

/*Spojenna tabulka, na kt se bude provadet cistení + omezení tabulky na visit_id=1:*/
proc sql;
CREATE TABLE dat.spojenne_c AS
SELECT *
FROM dat.visit_dates (where=(visit_id=1)) as vd LEFT JOIN dat.demo as d
ON vd.id=d.id
left join dat.sgrq_score as sg on vd.id=sg.id
ORDER BY id, visit_id;
QUIT;

data dat.spojenne_c;
set dat.spojenne_c;
by id ;
if last.id;
run;

proc freq data=dat.spojenne_c; table id/out=id_spojene; run;

/*Odečet dat narození a navstevy*/
data spojenne_c_v;
set dat.spojenne_c;
rozdil=(date_yyyy-birth_yyyy);
run;

proc sql;
update dat.spojenne_c set DATE_YYYY=.
where id ='104_018';
quit;
```

Nová tabulka, vytvořená ze spojené tabulky a již vyčištěná

```
/*nova uz vycistena tabulka, na které se delala statistika*/
proc print data=dat.spojenne_c;
run;

proc ttest data=dat.spojenne_c; var birth_yyyy WEIGHT HEIGHT SCORE_S1 SCORE_A1
SCORE_I1 SCORE_T1 SCORE_S2 SCORE_A2 SCORE_I2 SCORE_T2 SCORE_S3 SCORE_A3
SCORE_I3 SCORE_T3; run;

/*BMI*/
data dat.spojenne_c_BMI;
set dat.spojenne_c;
BMI=(weight/(height**2));
run;

/*spojeni spojenne_c a nezadouci ucinky*/
proc sql;
CREATE TABLE dat.spojenne_c_ae AS
SELECT *
FROM dat.spojenne_c as c LEFT JOIN dat.adverse_events as ae
ON c.id=ae.id
ORDER BY id;
QUIT;

/*Tabulka s id, kde je nezadouci ucinek*/
proc sql;
CREATE TABLE dat.spojenne_c_ae2 AS
SELECT *
FROM dat.spojenne_c as c Right JOIN dat.adverse_events as ae
ON c.id=ae.id
ORDER BY id;
QUIT;

proc print data=dat.spojenne_c_ae2;
run;

proc freq data=dat.spojenne_c_ae2; table id/out=id_spojenne_c_ae2; run;
```

Statistika nežádoucích příhod

```
❑ PROC FREQ data=dat.Adverse_Events; TABLE SOC/out=Freq_soc; RUN;
❑ PROC FREQ data=dat.Adverse_Events; TABLE SOC*id/out=Freq_soc_id_pomocny; RUN;
❑ PROC FREQ data=Freq_soc_id_pomocny; TABLE SOC/out=Freq_soc_id; RUN;
❑ PROC FREQ data=dat.Adverse_Events; TABLE SOC*PT/out=Freq_soc_pt; RUN;
❑ PROC FREQ data=dat.Adverse_Events; TABLE SOC*PT*id/out=Freq_soc_pt_id_pomocny; RUN;
❑ PROC FREQ data=Freq_soc_pt_id_pomocny; TABLE SOC*PT/out=Freq_soc_pt; RUN;
```

Testování hypotéz pro skóre SGRQ

Pro porovnání je zde i testování hodnot v absolutní hodnotě a testy vůči pohlaví a kuřáctví.

```
/*Testování 12 hypotez => s2 - s1*/
❑ data dat.demo_sgrq1;
  set dat.spojenne_c;

  rozdil_s2_s1=SCORE_S2-SCORE_S1;
  rozdil_s2_s1_abs=abs(SCORE_S2-SCORE_S1);
  label rozdil_s2_s1="Symptoms v2 vs v1" rozdil_s2_s1_abs="Symptomy v2 vs v1 v absolutni hodnote";
  run;
❑ proc univariate data=dat.demo_sgrq1 ;
  var rozdil_s2_s1 rozdil_s2_s1_abs;
  histogram rozdil_s2_s1 / normal odstitle="Histogram v2 vs v1";
  histogram rozdil_s2_s1_abs/ normal odstitle="Histogram v2 vs v1 v absolutni hodnote" ;
  run;
❑ proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_s2_s1;run;

❑ Proc sort data=dat.demo_sgrq1; by sex; run;
❑ proc npar1way wilcoxon correct=no data=dat.demo_sgrq1;
  class sex;
  var score_T1;
  run;
❑ proc sort data=dat.demo_sgrq1; by d_smoke; run;
❑ proc npar1way wilcoxon correct=no data=dat.demo_sgrq1;
  class d_smoke;
  var score_T1;
  run;
```


Zbytek testovaných hypotéz pro skóre v kategorii SGRQ Symptomy

```
/*Testovani 12 hypotez => s3 - s1*/
data dat.demo_sgrq2;
set dat.spojenne_c;

rozdil_s3_s1=SCORE_S3-SCORE_S1;
label rozdil_s3_s1="Symptoms v3 vs v1";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq2 ;
var rozdil_s3_s1;
histogram rozdil_s3_s1 / normal;
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_s3_s1;run;

/*Testovani 12 hypotez => s3 - s2*/
data dat.demo_sgrq3;
set dat.spojenne_c;

rozdil_s3_s2=SCORE_S3-SCORE_S2;
label rozdil_s3_s2="Symptoms v3 vs v2";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq3 ;
var rozdil_s3_s2;
histogram rozdil_s3_s2 / normal;
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_s3_s2;run;
```

Testování hypotéz pro skóre v kategorii SGRQ Aktivity

```
/*Testovani 12 hypotez => a2 - a1*/
data dat.demo_sgrq4;
set dat.spojenne_c;

rozdil_a2_a1=SCORE_A2-SCORE_A1;
label rozdil_s2_s1="Activities v2 vs v1";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq4 ;
var rozdil_a2_a1;
histogram rozdil_a2_a1 / normal;
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_a2_a1;run;

/*Testovani 12 hypotez => a3 - a1*/
data dat.demo_sgrq5;
set dat.spojenne_c;

rozdil_a3_a1=SCORE_A3-SCORE_A1;
label rozdil_a3_a1="Activities v3 vs v1";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq5 ;
var rozdil_a3_a1;
histogram rozdil_a3_a1 / normal;run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_a3_a1;run;

/*Testovani 12 hypotez => a3 - a2*/
data dat.demo_sgrq6;
set dat.spojenne_c;

rozdil_a3_a2=SCORE_A3-SCORE_A2;
label rozdil_a3_a2="Activities v3 vs v2";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq6 ;
var rozdil_a3_a2;
histogram rozdil_a3_a2 / normal;
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_a3_a2;run;
```

Testování hypotéz pro skóre v kategorii SGRQ Následky

```
/*Testovani 12 hypotez => i2 - i1*/
data dat.demo_sgrq7;
set dat.spojenne_c;

rozdil_i2_i1=SCORE_I2-SCORE_I1;
label rozdil_i2_i1="Impacts v2 vs v1";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq7 ;
var rozdil_i2_i1;
histogram rozdil_i2_i1 / normal;
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_i2_i1;run;

/*Testovani 12 hypotez => i3 - i1*/
data dat.demo_sgrq8;
set dat.spojenne_c;

rozdil_i3_i1=SCORE_I3-SCORE_I1;
label rozdil_i3_i1="Impacts v3 vs v1";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq8 ;
var rozdil_i3_i1;
histogram rozdil_i3_i1 / normal;
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_i3_i1;run;

/*Testovani 12 hypotez => i3 - i2*/
data dat.demo_sgrq9;
set dat.spojenne_c;

rozdil_i3_i2=SCORE_I3-SCORE_I2;
label rozdil_i3_i2="Impacts v3 vs v2";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq9 ;
var rozdil_i3_i2;
histogram rozdil_i3_i2 / normal;
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_i3_i2;run;
```

Testování hypotéz pro skóre v kategorii SGRQ Celkově

```
/*Testovani 12 hypotez => t2 - t1*/
data dat.demo_sgrq10;
set dat.spojenne_c;

rozdil_t2_t1=SCORE_T2-SCORE_T1;
label rozdil_t2_t1="Total v2 vs v1";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq10 ;
var rozdil_t2_t1;
histogram rozdil_t2_t1 / normal;
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_t2_t1;run;

/*Testovani 12 hypotez => t3 - t1*/
data dat.demo_sgrq11;
set dat.spojenne_c;

rozdil_t3_t1=SCORE_T3-SCORE_T1;
label rozdil_t3_t1="Total v3 vs v1";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq11 ;
var rozdil_t3_t1;
histogram rozdil_t3_t1 / normal;
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_t3_t1;run;

/*Testovani 12 hypotez => t3 - t2*/
data dat.demo_sgrq12;
set dat.spojenne_c;

rozdil_t3_t2=SCORE_T3-SCORE_T2;
label rozdil_t3_t2="Total v3 vs v2";
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq12 ;
var rozdil_t3_t2;
histogram rozdil_t3_t2 / normal;
run;
proc univariate data=dat.demo_sgrq1; var rozdil_t3_t2;run;
```

Testování hypotéz pro změnu skóre ve všech kategoriích SGRQ

```
/*Wilcoxonuv test - vsechny navstevy dohromady*/
proc sort data=dat.demo_sgrq1; by id; run;
proc transpose data=dat.demo_sgrq1 out=dat.sgrq_t ;
  var score_T1 score_T2 score_T3 ; by id;
run;
proc npar1way wilcoxon data=dat.sgrq_t;
  class _name_;
  var coll;
run;
proc gplot data=dat.sgrq_t;
run;
proc sort data=dat.demo_sgrq1; by id; run;
proc transpose data=dat.demo_sgrq1 out=dat.sgrq_s ;
  var score_S1 score_S2 score_S3 ; by id;
run;
proc npar1way wilcoxon data=dat.sgrq_s;
  class _name_;
  var coll;
run;
proc sort data=dat.demo_sgrq1; by id; run;
proc transpose data=dat.demo_sgrq1 out=dat.sgrq_i ;
  var score_I1 score_I2 score_I3 ; by id;
run;
proc npar1way wilcoxon data=dat.sgrq_i;
  class _name_;
  var coll;
run;
proc sort data=dat.demo_sgrq1; by id; run;
proc transpose data=dat.demo_sgrq1 out=dat.sgrq_a ;
  var score_A1 score_A2 score_A3 ; by id;
run;
proc npar1way wilcoxon data=dat.sgrq_a;
  class _name_;
  var coll;
run;
```