

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА БОВГИАЛУРОНИДАЗЫ АЗОКСИМЕРА У КОШЕК С УРОЛОГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

Назарова Анна Вениаминовна, аспирант кафедры «Акушерство и оперативная хирургия»,
ORCID: 0000-0003-4726-6204

Семенов Борис Степанович, доктор ветеринарных наук, профессор ORCID: 0000-0003-0149-9360

Кузнецова Татьяна Шамильевна, кандидат биологических наук, доцент, ORCID: 0000-0002-8981-0696

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»
196084, Россия, г. Санкт-Петербург, Черниговская ул., дом 5, тел. 8 (812) 388-22-35

Ключевые слова: уретростомия, катетеризация, цистотомия, статистическая обработка, Бовгиалуронидаза азоксимер.

В период с ноября 2018 года по август 2020 года на базе сети ветеринарных клиник «Барс» города Санкт-Петербурга и Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины нами было проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое подтверждающее клиническое исследование в параллельных группах. Цель исследования: оценить эффективность применения Бовгиалуронидазы азоксимера (БА) у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству на уретре и мочевом пузыре, для предотвращения послеоперационных осложнений и рецидивов основного заболевания. В качестве показателя эффективности была принята частота возникновения осложнений. Оценены по критериям включения в исследование 80 кошек, после оценки и рандомизации в исследование были включены 53 пациента (24 и 29 кошки в подопытной и контрольной группах соответственно), имевшие показания к оперативному вмешательству на уретре и/или мочевом пузыре. После выбытия части пациентов были проанализированы 38 кошек (17 и 23 кошки в подопытной и контрольной группах соответственно). Животные подопытной группы дополнительно к общепринятой терапии получали препараты БА, а животные контрольной группы — плацебо. Частота осложнений в подопытной группе составила 11,8 %, в контрольной — 61,9 %. Относительный риск составил 19,0 %, а снижение относительного риска — 80,9 %. Шанс развития осложнений у животных подопытной группы в 12,2 раза ниже, чем у животных контрольной группы. Снижение абсолютного риска — 50,1 %, а число больных, которых необходимо лечить — 2 пациента. Доверительный интервал для риска появления побочных эффектов применения препаратов БА у кошек составил 0,0–10,1 %. По результатам проведённого нами клинического исследования мы доказали, что применение препаратов БА эффективно для профилактики осложнений при хирургических вмешательствах на уретре и мочевом пузыре, а риск появления побочных эффектов при применении препаратов БА у кошек незначительный.

Введение

Проанализировав изменение структуры пациентов ветеринарных клиник г. Санкт-Петербурга с 2016 по 2019 год, мы выяснили, что количество обращений владельцев собак и кошек по поводу болезней мочевыводящих путей их питомцев возросло на 4,8 %. И если в 2016 году доля пациентов с урологическими проблемами составляла 20,3 %, то по состоянию на конец 2019 года — уже 25,1 %. Причём хирургическое вмешательство на уретре и/или мочевом пузыре потребовалось у 66,7 % кошек с проблемами нижних мочевыводящих путей. [1]

Несмотря на разработку новых методов лечения, развитие хирургической техники, появление новых материалов, проблема осложнений после хирургических манипуляций на уретре и мочевом пузыре остаётся весьма актуальной. О таких осложнениях, как дизурия,

рецидивы инфекции мочевыводящих путей, мочевого дерматит упоминают многие авторы [2, 3, 4]. Об уретральной инвагинации с частичным разрывом уретры после травматической катетеризации кота с обструкцией нижних мочевыводящих путей пишет Olivier Broux [5]. Filho Sousa указывает на множественные катетеризации, вызывающие стриктуры уретры как основное показание к проведению перинеальной или прелонной уретростомии [6]. Также Filho Sousa приводит частоту осложнений после перинеальной уретростомии — 31,8 %, а после прелонной уретростомии — 83,3 %. Клинический случай развития постоперационного бактериального цистита и уретрита, приведшего к повторной острой задержке мочи, потребовавшей повторной цистотомии и катетеризации, описывает Zahra Nikousefat [7]. Это делает актуальным поиск и исследование новых методов профилакти-

ки осложнений хирургических вмешательств на органах мочевого пузыря. Одним из таких методов является использование препаратов Бовгиалуронидазы азоксимера.

С целью оценки эффективности применения препарата Бовгиалуронидазы азоксимера для профилактики осложнений после оперативного вмешательства на уретре и мочевом пузыре нами было проведено подтверждающее клиническое исследование.

В соответствии с современными требованиями доказательной медицины и рекомендациями к проведению клинических исследований и статистической обработке полученных результатов [8, 9, 10], на основании результатов нашего пилотного исследования влияния Бовгиалуронидазы азоксимера на частоту возникновения осложнений после хирургического вмешательства на уретре и мочевом пузыре у кошек [11] нами был разработан план исследования, определены применяемый уровень значимости исследования, статистическая мощность исследования и планируемый объём выборки [12], а также первичные и вторичные цели исследования и конечные точки.

Материалы и методы исследований

В период с ноября 2018 года по август 2020 года нами было проведено подтверждающее клиническое исследование эффективности (превосходства) применения препарата Бовгиалуронидазы азоксимера у урологических пациентов. Дизайн исследования: рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах.

Оценены по критериям включения в исследование 80 кошек (*Felis domestica (Felis catus)*), после оценки и рандомизации в исследование были включены 53 животных (24 и 29 животных в подопытной и контрольной группах соответственно после распределения), подвергшиеся хирургическому вмешательству на мочевом пузыре и/или уретре. После выбытия части животных из исследования анализ был проведён по 38 животным (17 и 21 кошка в подопытной и контрольной группах соответственно).

Критерием включения животного в исследование являлось наличие показаний к оперативному вмешательству на уретре и/или мочевом пузыре.

Исследование проводилось на базе сети ветеринарных клиник «Барс» города Санкт-Петербурга и кафедры акушерства и оперативной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной меди-

цины. В исследования были включены животные, владельцы которых обратились в клиники «Барс» и «Ягуар» (Московский район г. Санкт-Петербурга), «Пума» и «Пардус» (Фрунзенский район г. Санкт-Петербурга).

Кошкам, включённым в исследование, проводились следующие виды хирургического вмешательства: катетеризация мочевого пузыря, цистотомия, перинеальная уретростомия, хирургическая обработка периуретральных тканей.

Животные подопытной группы дополнительно к общепринятой терапии получали Бовгиалуронидазу азоксимер в дозе 500 МЕ (2 животных), 750 МЕ (15 животных) и 1500 МЕ (6 животных) на животное. Бовгиалуронидаза азоксимер в форме суппозитория вводилась 21 кошке ректально 20 раз (10 раз с интервалом 48 часов, в последующем ещё 10 раз с интервалом 72 часа). Бовгиалуронидаза азоксимер в форме лиофилизата для инъекций вводилась двум кошкам внутримышечно 10 раз с интервалом 72 часа.

Животные контрольной группы дополнительно к общепринятой терапии получали в качестве плацебо ¼ суппозитория из масла какао массой 1,3 г ректально один раз в два дня 10 введений, затем один раз в три дня ещё 10 введений.

Первичной целью исследования являлась оценка эффективности применения препарата Бовгиалуронидазы азоксимера у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству на уретре и мочевом пузыре для предотвращения послеоперационных осложнений и рецидивов основного заболевания. Первичной переменной (первичной конечной точкой, первичным исходом) мы приняли возникновение осложнений (бинарный признак наличия/отсутствия осложнений, составная переменная), связанных с проведённым вмешательством или повторное возникновение состояния, послужившего причиной первичного хирургического вмешательства в течение шести месяцев после проведения первого хирургического вмешательства.

Вторичной целью нашего исследования являлась оценка риска появления побочных эффектов, вызываемых применением препарата Бовгиалуронидазы азоксимера у кошек. Вторичной переменной (вторичной конечной точкой, вторичным исходом) мы приняли проявление побочных действий (бинарный признак наличия/отсутствия проявлений непереносимости

препарата, составная переменная) после применения препаратов Бовгиалуронидазы азоксимера.

Величина выборки для проведения статистически значимого клинического исследования была рассчитана на основании результатов нашего пилотного исследования [11, 12] и должна была составлять не меньше 22 животных в каждой группе с учётом возможного выбытия пациентов из клинического исследования и не менее 17 животных в каждой группе на этапе статистического анализа полученных результатов.

Для исключения возможности влияния исследователя на решение о включении животного в исследование были проведены блоковая рандомизация и ослепление по территориальному признаку. Отвечающие критериям включения в исследование животные, владельцы которых обратились в клиники «Барс» (Московский район г. Санкт-Петербурга) и «Пардус» (Фрунзенский район г. Санкт-Петербурга), были включены в подопытную группу. Отвечающие критериям включения в исследование животные, владельцы которых обратились в территориальные отделения «Ягуар» (Московский район г. Санкт-Петербурга), «Пума» и (Фрунзенский район г. Санкт-Петербурга), были включены в контрольную группу. Пары клиник подбирались по соответствию районов города и средней проходимости, что позволило повысить сопоставимость групп.

Полученные в ходе клинического исследования данные были обработаны с использованием методов медицинской статистики. Проверялись следующие гипотезы: H_0 (нулевая гипотеза): «применение препарата Бовгиалуронидазы азоксимера в послеоперационный период не вызывает значимого уменьшения частоты возникновения осложнений у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству на уретре и мочевом пузыре». Альтернативная гипотеза (H_1): «применение препарата Бовгиалуронидазы азоксимера значимо уменьшает частоту возникновения осложнений у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству на уретре и мочевом пузыре».

В соответствии с планом исследования для оценки эффективности применения препарата Бовгиалуронидазы азоксимера у животных с урологическими болезнями мы использовали такие статистические критерии (статистические тесты, статистические параметры), как относительный риск (RR), отношение шансов (OR), снижение относительного (RRR) и абсолютного

(ARR) рисков и число больных, которых необходимо лечить (NNT), а также доверительный интервал риска появления побочных эффектов.

1. Относительный риск (*англ. Relative Risk, RR*) - это статистический критерий, позволяющий сравнить риск возникновения осложнений в подопытной группе по отношению к контрольной группе.

2. Отношение шансов (*англ. Odds Ratio, OR*) - это статистический критерий, позволяющий сравнить шансы (они также называются шансовыми преимуществами) возникновения осложнений у животных подопытной группы по отношению к шансам возникновения осложнений у животных контрольной группы.

3. Снижение относительного риска (*англ. Relative Risk Reduction, RRR*) - это статистический критерий, позволяющий оценить относительное снижение риска развития определенного исхода в основной группе по сравнению с контрольной.

4. Снижение абсолютного риска (*англ. Absolute Risk Reduction, ARR*) - это критерий, позволяющий вычислить, насколько существенный вклад вносит исследуемый фактор в увеличение/уменьшение частоты события, позволяет судить о значимости влияния фактора с клинической точки зрения.

5. Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ, *англ. Number Need to Treat, NNT*) - сколько больных необходимо лечить или подвергнуть влиянию исследуемого фактора, чтобы получить исследуемый исход. Переводит полученные результаты в практическую плоскость, что важно для практикующего врача.

6. Доверительный интервал (ДИ) риска появления побочных эффектов.

Уровень значимости исследования — максимально приемлемая вероятность ошибки I рода (α). В нашем исследовании мы приняли уровень значимости 5 % ($p = 0,05$).

Статистический анализ мы выполняли в программе BioStat, AnalystSoft Inc., версия 7. Доверительные интервалы по методу Уилсона мы рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора, разработанного Jeff Sauro (<http://www.measuringusability.com/wald.htm>). Доверительные интервалы для относительного риска, снижения относительного и абсолютного рисков мы рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора сайта «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators/>).

Результаты исследований

Из 80 животных, оцененных по критериям

включения в исследование, 27 были исключены вследствие несоответствия критериям включения и отказа от участия. Рандомизировано распределены в группы было 53 животных (24 и 29 кошек в подопытную и контрольную группы соответственно). Часть животных после распределения по группам выбыло из исследований по разным причинам. В результате анализ был проведён по 38 животным (17 и 21 кошка в подопытной и контрольной группах соответственно).

После клинического обследования всех животных в соответствии с ГОСТ Р 58090-2018 «Клиническое обследование непродуктивных животных» [13] были выявлены следующие показания к хирургическим вмешательствам: уролитиаз, приводящий к острой или хронической задержке мочи, цистит (включая геморрагический), острая задержка мочи, разрыв уретры и острый уретрит.

Животным проводились следующие виды хирургического вмешательства на уретре и мочевом пузыре: перинеальная уретростомия, цистотомия, катетеризация мочевого пузыря, хирургическая обработка периуретральных тканей.

У 13 из 21 животных (61,9 %) контрольной группы наблюдались осложнения. В подопытной группе осложнения наблюдались у двух из 17 животных (11,8 %).

На основании полученных данных мы составили четырёхпольную частотную таблицу сопряжённости признаков (табл. 1).

Таблица 1

Частотная таблица для статистического анализа зависимости частоты возникновения осложнений от применения препарата Бовгиалуронидазы азоксимера

	Осложнения есть	Осложнений нет	Всего в строке
Подопытная группа	2	15	17
Контрольная группа	13	8	21
Всего в столбце	15	23	38

Обсуждение

Составленная нами по результатам исследования частотная таблица позволяет выявить наличие связи между применением препарата Бовгиалуронидазы азоксимера и частотой возникновения осложнений. Сначала мы вычислили точечные и интервальные оценки частот возникновения осложнений в двух группах.

Частота события в основной группе (ЧОГ) - это частота возникновения осложнений у жи-

вотных подопытной группы, подвергавшихся воздействию исследуемого фактора (препарата Бовгиалуронидазы азоксимера). Рассчитывается как отношение количества животных подопытной группы, у которых наблюдались осложнения, к общему количеству животных в подопытной группе. В нашем исследовании ЧОГ = 11,8 %. Для уровня значимости, принятого в нашем исследовании ($\alpha = 0,05$), доверительный интервал частоты возникновения осложнений в подопытной группе составляет 3,3–34,3 % (рассчитан по методу Уилсона).

Частота события в контрольной группе (ЧКГ) — это частота возникновения осложнений у животных контрольной группы. Рассчитывается как отношение количества животных контрольной группы, у которых наблюдались осложнения, к общему количеству животных в контрольной группе. В нашем исследовании ЧКГ = 61,9 %. 95 %-ный доверительный интервал частоты возникновения осложнений в контрольной группе составляет 40,9–79,3 % (рассчитан по методу Уилсона).

Полученные точечные и интервальные оценки частот возникновения осложнений в подопытной и контрольной группах дают нам субъективное впечатление о влиянии исследуемого препарата на частоту возникновения. Для того, чтобы выяснить, не находится ли наблюдаемая разница в пределах статистической ошибки, обусловленной случайностью формирования выборок, мы должны вычислить, насколько применение препарата Бовгиалуронидазы азоксимера у урологических больных снижает частоту появления осложнений. Для этого мы рассчитали относительный риск (ОР) как отношение частот возникновения осложнений в подопытной и контрольной группах. Если применение исследуемого препарата не оказывает влияния на частоту возникновения осложнений, то частоты в обеих группах будут приблизительно одинаковыми, а их частное будет стремиться к единице.

Относительный риск в нашем исследовании составил 0,190 (19,0 %) (95 % ДИ ОР 0,050–0,729 (5,0–72,9 %)). Уровень достоверности (*Significance level*) $p = 0,0155$. Поскольку единица не входит в этот интервал, а значения относительного риска меньше единицы, мы можем утверждать, что с вероятностью 95 % применение препарата Бовгиалуронидазы азоксимера у урологических пациентов статистически значимо снижает риск возникновения осложнений.

На следующем этапе для демонстрации

эффективности лечения мы определили снижение относительного риска (COR). Согласно нашим расчётам, применение препарата Бовгиалуронидазы азоксимера имеет эффективность 81,0 % (95 % ДИ COR 56,7–91,9 %).

Ещё одним статистическим критерием, вычисление которого было включено в план нашего клинического исследования, является отношение шансов (ОШ), который показывает, во сколько раз шанс появления неблагоприятного исхода у животных подопытной группы меньше шанса появления неблагоприятного исхода у животных контрольной группы.

Отношение шансов составило 0,082 (95 % ДИ ОШ 0,015–0,457). Уровень достоверности (*Significance level*) $p = 0,0043$. Таким образом, шанс развития осложнений у животных подопытной группы в 12,2 раза ($1/0,082=12,2$) ниже, чем у животных контрольной группы.

Далее мы выяснили, насколько существенно это влияние с клинической точки зрения. Для этого вместо относительных показателей мы рассчитали абсолютные, которые позволяют оценить, какие усилия необходимо приложить для достижения положительного эффекта.

Мы рассчитали снижение абсолютного риска (CAR), которое также называют «терапевтической пользой от лечения», так как оно отражает конкретное снижение риска у пациентов подопытной группы по сравнению с пациентами группы плацебо. Мы установили, что применение препарата Бовгиалуронидазы азоксимера у урологических больных снизило частоту неблагоприятных исходов на 50,1 % (95 % ДИ CAR 0,376–0,558 (37,6–55,8 %)).

Для того, чтобы перевести наши цифры в практическую плоскость и сделать их удобными для использования практикующим ветеринарным врачом, мы применили показатель NNT (Number Need to Treat), который рассчитывает число больных с необходимостью лечить (ЧБНЛ) исследуемым методом в течение определённого времени, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (в нашем исследовании — появление осложнения).

ЧБНЛ является одним из самых наглядных показателей, который может использовать врач при принятии решения о применении того или иного препарата. Не существует однозначного ответа на вопрос, какое значение ЧБНЛ является оптимальным, так как его величина зависит и от изменения абсолютного риска развития неблагоприятного клинического исхода (в нашем исследовании — развития осложнений), и от

эффективности лечения. ЧБНЛ ниже при повышенном риске и увеличении эффективности лечения. При одинаковом исходном риске (который в нашем исследовании обеспечен благодаря рандомизации и ослеплению) уменьшение ЧБНЛ свидетельствует об эффективности препарата. В нашем исследовании ЧБНЛ равен 2 (95 % ДИ ЧБНЛ 1,298–4,300), что свидетельствует об эффективности Бовгиалуронидазы азоксимера для предотвращения осложнений после хирургических вмешательств на уретре и мочевом пузыре.

За время проведения описываемого клинического исследования ни у одного из животных подопытной группы не было зафиксировано побочных эффектов. Поскольку на основании результатов по одной выборке животных нельзя утверждать, что у кошек нет побочных реакций на применение препаратов Бовгиалуронидазы азоксимера, мы вычислили доверительный интервал для риска появления побочных эффектов. Поскольку частота появления побочных эффектов в нашем исследовании равна нулю, для вычисления доверительного интервала риска побочных эффектов мы применили *метод Уилсона (Wilson)*, позволяющий оценить доверительные интервалы для очень малых частот (включая ноль) в небольших выборках [14]. 95 %-ный доверительный интервал для риска появления побочных эффектов применения препаратов Бовгиалуронидазы азоксимера у кошек составляет 0,0–10,1 % (рассчитан по методу Уилсона).

На способ профилактики и лечения стриктур уретры и зарастания уретростомы у кошек путём применения Бовгиалуронидазы азоксимера нами получен патент на изобретение № 2723994 на «Способ профилактики и лечения стриктур уретры и зарастания уретростомы у кошек», дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 18 июня 2020 г.

Выводы

По результатам проведённого нами рандомизированного слепого плацебо-контролируемого подтверждающего клинического исследования в параллельных группах мы доказали, что применение препаратов Бовгиалуронидазы азоксимера эффективно для профилактики осложнений при хирургических вмешательствах на уретре и мочевом пузыре.

Относительный риск составил 19,0 %, что свидетельствует о том, что применение препарата Бовгиалуронидазы азоксимера у урологи-

ческих пациентов статистически значимо снижает риск возникновения осложнений. Относительный риск возникновения осложнений при применении Бовгиалуронидазы азоксимера в пред- и послеоперационный период снижается на 81,0 %.

Шанс развития осложнений у животных, которым применялся препарат Бовгиалуронидазы азоксимера, в 12,2 раза ниже, чем у животных контрольной группы.

Терапевтическая польза от лечения, показанная в снижении абсолютного риска, выражена в снижении частоты неблагоприятных исходов на 50,1 %. Уменьшение числа больных, которых необходимо лечить, до двух пациентов также свидетельствует об эффективности Бовгиалуронидазы азоксимера для предотвращения осложнений после хирургических вмешательств на уретре и мочевом пузыре.

Риск появления побочных эффектов при применении препаратов Бовгиалуронидазы азоксимера у кошек находится в диапазоне 0,0–10,1 %.

Библиографический список

1. Назарова, А. В. Увеличение доли урологических больных в общей структуре пациентов ветеринарных клиник Санкт-Петербурга / А. В. Назарова, Б. С. Семенов, М. А. Сергеева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. - 2020. - № 4 (186). - С. 103–110.
2. Dorsch R., Teichmann-Knorrn S., Lund H. S. Urinary Tract Infection and Subclinical Bacteriuria in Cats a Clinical Update // Journal of Feline Medicine and Surgery. – 2019. – V. 21, № 11. – P. 1023-1038.
3. Frem D. L., Hottinger H. A., Hunter S. L., Trout N. J. Use of poliglecaprone 25 for perineal urethrostomy in cats: 61 cases (2007-2013) // Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association. – 2017. – V. 251, № 8. – P. 935-940.
4. Watson M. T., Roca R. Y., Breitenreicher A. H., Kalis R. H. Evaluation of postoperative complication rates in cats undergoing perineal urethrostomy performed in dorsal recumbency // Journal of Feline Medicine and Surgery. – 2020. – V. 22, № 4. – P. 399-403.
5. Broux O., Etienne A. L., Hamaide A. Urethral intussusception following traumatic catheterization in a male cat // Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne. – 2018. – V. 59, № 4. – P. 385-387.
6. Sousa R. P., Nunes-Pinheiro D. C. S., Sam-
paio K. O., da Silva E. C. B., Cavalcanti G., da Cunha M. Clinical outcomes of 28 cats 12-24 months after urethrostomy // Journal of Feline Medicine and Surgery. — 2019. — P. 1–8.
7. Obstructive bacterial cystitis following cystotomy in a Persian cat / Z. Nikousefat, M. Hashemnia, M. Javdani, A. Ghashghaii // Veterinary Research Forum. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 199-203.
8. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79. – URL : https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411924/cncd_21112016_79 (дата обращения: 11.08.2020).
9. Руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях. Документ опубликован 30 января 2020 г. – URL : https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0104473/pd_30012020 (дата обращения: 11.08.2020).
10. Статистические принципы клинических исследований (ICH E9). Перевод: PharmAdvisor, версия перевода от 31.03.2019. – URL : <http://pharmadvisor.ru/document/tr3536/> (дата обращения: 11.08.2020).
11. Результаты пилотного исследования влияния бовгиалуронидазы азоксимера на частоту возникновения осложнений после хирургического вмешательства на уретре и мочевом пузыре у кошек / А. А. Стекольников, А. В. Назарова, Б. С. Семёнов, Т. Ш. Кузнецова // Международный вестник ветеринарии. — 2019. — № 4. — С. 158–165. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2019.4.158
12. Назарова, А. В. Расчёт объёма выборки при планировании клинического исследования препарата бовгиалуронидазы азоксимера в урологической практике мелких домашних животных / А. В. Назарова // Международный вестник ветеринарии. - 2020. - № 1. - С. 140–144. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.1.140
13. ГОСТ Р 58090-2018 Клиническое обследование непродуктивных животных. Общие требования. – Москва : Стандартинформ, 2018. – 12 с.
14. Лямец, Л. Л. Методика описательного статистического анализа номинальных признаков в выборках малого объема, полученных в результате фармакологических исследований / Л. Л. Лямец, А. В. Евсеев // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 44–56.

THE APPLICATION OF STATISTICAL METHODS IN EVALUATING THE RESULTS OF CLINICAL FINDINGS OF THE DRUG BOVHUALONIDASE AZOXIMER IN CATS WITH UROLOGICAL DISEASES

Nazarova A. V., Semenov B. S., Kuznetsova T. Sh.

FSBEI HE «Saint Petersburg state university of veterinary medicine»

196084, Russia, Saint- Petersburg, Chernigovskaya street, 5, tel. 8 (812) 388-22-35

Key words: urethrostomy, catheterization, cystotomy, statistical processing, Bovhualonidase azoximer.

In the period from November 2018 to August 2020, we conducted a randomized blind placebo-controlled confirmatory clinical trial in parallel groups on the basis of network of veterinary clinics in Saint Petersburg and Saint Petersburg state university of veterinary medicine. The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of Bovhualonidase azoximer(BA) in patients subjected to surgical intervention on the urethra and bladder, to prevent postoperative complications and relapses of the underlying disease. The frequency of complications was taken as an indicator of effectiveness. 80 cats were evaluated according to the criteria for inclusion in the study, after evaluation and randomization, 53 patients (24 and 29 cats in the experimental and control groups, respectively) who had indications for surgery on the urethra and/or bladder were included in the study. After the withdrawal of some patients, 38 cats were analyzed (17 and 23 cats in the experimental and control groups, respectively). Animals in the experimental group received BA drugs in addition to conventional therapy, and animals in the control group received placebo. The rate of complications in the experimental group was 11.8 %, in the control group-61.9 %. The relative risk was 19.0 %, and the relative risk reduction was 80.9 %. The chance of developing complications in the animals of the experimental group is 12.2 times lower than in animals of the control group. Absolute risk reduction — 50.1 %, and the number of patients to be treated — 2 patients. The confidence interval for the risk of side effects of BA drugs in cats was 0.0-10.1 %. Based on the results of our clinical study, we proved that the use of BA drugs is effective for preventing complications during surgical interventions on the urethra and bladder, and the risk of side effects when using BA drugs in cats is insignificant.

Bibliography

1. Nazarova, A.V. Increase of urological patients in the general structure of patients in veterinary clinics in Saint Petersburg / A.V. Nazarova, B.S. Semenov, M.A. Sergeeva // *Vestnik of Altay state agrarian university*. — 2020. — № 4 (186). — P. 103–110.
2. Dorsch R., Teichmann-Knorrn S., Lund H. S. Urinary Tract Infection and Subclinical Bacteriuria in Cats a Clinical Update // *Journal of Feline Medicine and Surgery*. — 2019. — V. 21, № 11. — P. 1023-1038.
3. Frem D. L., Hottinger H. A., Hunter S. L., Trout N. J. Use of poliglecaprone 25 for perineal urethrostomy in cats: 61 cases (2007-2013) // *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*. — 2017. — V. 251, № 8. — P. 935-940.
4. Watson M. T., Roca R. Y., Breitenreicher A. H., Kalis R. H. Evaluation of postoperative complication rates in cats undergoing perineal urethrostomy performed in dorsal recumbency // *Journal of Feline Medicine and Surgery*. — 2020. — V. 22, № 4. — P. 399-403.
5. Broux O., Etienne A. L., Hamaide A. Urethral intussusception following traumatic catheterization in a male cat // *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*. — 2018. — V. 59, № 4. — P. 385-387.
6. Sousa R. P., Nunes-Pinheiro D. C. S., Sampaio K. O., da Silva E. C. B., Cavalcanti G., da Cunha M. Clinical outcomes of 28 cats 12-24 months after urethrostomy // *Journal of Feline Medicine and Surgery*. — 2019. — P. 1–8.
7. Nikousefat Z., Hashemnia M., Javdani M., Ghashghaii A. Obstructive bacterial cystitis following cystotomy in a Persian cat // *Veterinary Research Forum*. — 2018. — V. 9, № 2. — P. 199-203.
8. Rules of good clinical practice of the Eurasian economic union, approved by the decision of the Council of the Eurasian economic commission on November 3 2016. № 79 URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411924/cncd_21112016_79 (reference data: 11.08.2020).
9. Guidelines for the application of biostatistics in clinical research. The document was published on January 30 2020. URL: https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0104473/pd_30012020 (reference data: 11.08.2020).
10. Statistical principles of clinical research (ICH E9). Translation: PharmAdvisor, translation version from 31.03.2019. URL: <http://pharmadvisor.ru/document/tr3536/> (reference data: 11.08.2020).
11. Results of a pilot study of the effect of bovhualonidase azoximer on the incidence of complications after surgery on the urethra and bladder in cats / A.A. Stekolnikov, A.V. Nazarova, B.S. Semenov, T.Sh. Kuznetsova // *International journal of veterinary medicine*. — 2019. — № 4. — P. 158–165. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2019.4.158
12. Nazarova, A.V. Calculation of the sample size when planning a clinical trial of the drug bohualonidaze azoximer in the urological practice of small pets / A.V. Nazarova // *International journal of veterinary medicine*. — 2020. — № 1. — P. 140–144. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.1.140
13. GOST R 58090-2018 Clinical examination of unproductive animals. General requirements. M. : Standartinform, 2018. — 12 p.
14. Lyamets, L.L. Method of descriptive statistical analysis of nominal characteristics in small-volume samples obtained as a result of pharmacological studies / L.L. Lyamets, A.V. Evseev // *Vestnik of Smolensk state medicine academy*. — 2019. — V. 18, №2. — P. 44–56.