

УДК 615.355.038:616.6:636.8

DOI 10.18286/1816-4501-2021-2-165-171

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА БОВГИАЛУРОНИДАЗЫАЗОКСИМЕРА 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, г. Санкт-Петербург, Черниговская ул., дом 5, тел. 8 (812) 388-22-35

Ключевые слова: уретростомия, катетеризация, цистотомия, оценка достоверности, бовгиалуро-нидазаазоксимер.

В статье проведена интерпретация результатов рандомизированного слепого плацебо-контролируемого подтверждающего клинического исследования эффективности применения препарата бовгиалуро-нидазаазоксимера (БА) у кошек с урологическими болезнями, проведённого в параллельных группах в период с ноября 2018 года по август 2020 года на базе сети ветеринарных клиник «Барс» города Санкт-Петербурга и кафедры акушерства и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины». Для доказательства причинно-следственной связи между применением БА и значительным снижением чистоты осложнений в послеоперационный период мы применили трёхступенчатую систему анализа результатов. Достоверность нашего исследования подтверждается следующим: 1) достаточной величиной выборки, соответствующей рассчитанной на этапе планирования клинического исследования (53 кошки: 24 входили в подопытную группу и 29 — в контрольную), имевшие показания к оперативному вмешательству на уретре и/или мочевом пузыре; 2) достаточной величиной подтверждённого эффекта: при применении БА риск возникновения осложнений был ниже на 80,9 %, а шанс возникновения осложнений снижался в 12,2 раза; 3) корректной рандомизацией и ослеплением, позволившими получить репрезентативные выборки: были проведены блоковая рандомизация и ослепление по территориальному признаку; 4) стандартизацией регистрации животных и сбора данных: все животные были обследованы в соответствии с требованиями ГОСТ Р 58090-2018 «Клиническое обследование непродуктивных животных»; 5) наличием плацебо-контроля. Выявленное снижение частоты осложнений при применении БА объясняется механизмом действия исследуемого вещества в организме. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение препаратов БА в терапии животных-компаньонов клинически оправдано и может быть распространено за пределы наблюдаемой популяции. Полученные результаты позволяют утверждать, что применение БА достоверно снижает частоту возникновения осложнений, связанных с проведённым хирургическим вмешательством, или рецидива заболевания в течение шести месяцев после проведения первой операции.

Введение

Клиническое исследование проводится с целью оценки эффективности и безопасности нового лекарственного препарата или расширения показаний к применению уже известного

лекарственного средства. В ходе клинических исследований также могут изучаться эффективность и безопасность новых инвазивных (в том числе хирургических) и неинвазивных методов лечения и диагностики.

Клинические исследования, как правило, проводят на выборочных совокупностях, теория статистики позволяет с помощью математического аппарата (формул) переносить данные с выборочного исследования на генеральную совокупность. При этом нужно уметь не только воспользоваться математической формулой, но сделать вывод, соответствующий каждому способу оценки достоверности полученных данных. С этой целью нужно знать способы оценки достоверности. Применяя метод оценки достоверности результатов исследования, нужно уметь правильно выбрать способ данного метода[1].

Клинические исследования — неотъемлемая часть доказательной медицины. Они служат доказательной базой для принятия решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий.

Доказательная медицина, в свою очередь, способствует созданию единой системы подходов к диагностике и лечению, в которой особое внимание уделяется не желанию и предположениям, а обоснованности методов и их эффективности[2]. Данный подход уделяет особое место научному обоснованию метода, его эффективности и безопасности, возможностям его практического использования в повседневной клинической практике.

Нами изучена эффективность применения бовгиалуронидазыазоксимера у кошек, подвергшихся хирургическому вмешательству на уретре и мочевом пузыре, для предотвращения послеоперационных осложнений и рецидивов основного заболевания.

Цель исследования: выявить существование достоверной причинно-следственной связи между применением бовгиалуронидазыазоксимера (фактором) и частотой возникновения послеоперационных осложнений у кошек (исходом).

Материалы и методы исследований

Для анализа полученных результатов и достижения цели исследования нами проведены:

1. Оценка достоверности (валидности) выявленной статистической связи, для чего мы рассмотрели вероятность:

- a) случайной ошибки;
- b) ошибки смещения;
- c) вмешательства сторонних или неучтённых воздействий (конфаундеров).

2. Оценка объяснимости (правдоподобия) выявленной статистической связи с помощью позитивных критериев (*positivecriteria*), к которым относятся:

- a) выраженность (сила) ассоциации;
- b) согласованность с результатами других исследований;
- c) биологическая объяснимость полученных результатов;
- d) зависимость получаемого эффекта от применяемой дозы препарата.

3. Оценка внешней валидности (*externalvalidity*) выявленной статистической связи.

Результаты исследований

В период с ноября 2018 года по август 2020 года мы провели рандомизированное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах, целью которого было оценить эффективность применения бовгиалуронидазыазоксимера для профилактики послеоперационных осложнений у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству на уретре и мочевом пузыре. После оценки по критериям включения в исследование были включены 53 кошки, которые были случайным образом распределены в подопытную (24 кошки) и контрольную (29 кошек) группы. Пятнадцать животных по разным причинам выбыло из исследования, и итоговый анализ был проведён по 38 кошкам (17 и 21 в подопытной и контрольной группах соответственно).

Для распределения животных в группы мы применили метод блоковой рандомизации по территориальному признаку. Животные, отвечающие критериям включения в исследование, распределялись в подопытную или контрольную группу в зависимости от того, в какую из клиник обратились их владельцы. При этом были выбраны по две клиники в двух районах города (Московском и Фрунзенском районах города Санкт-Петербурга), чтобы состав групп был более однородным.

Для стандартизации регистрации животных и сбора данных все животные, рассматриваемые для включения в клиническое исследование, были обследованы в соответствии с требованиями ГОСТ Р 58090-2018 «Клиническое обследование непродуктивных животных» [3].

Две кошки получали препарат в форме лиофилизата для инъекций внутримышечно, 22 кошки получали препарат в форме суппозиториев ректально. Включённые в анализ животные подопытной группы получали суппозитории, содержащие 3000 МЕ бовгиалуронидазыазоксимера в дозах: 500 МЕ — 2 животных, 750 МЕ — 15 животных и 1500 МЕ — 6 животных.

Животные контрольной группы получали

плацебо — суппозитории из масла какао. Для исключения влияния владельцев животных на результаты исследования было применено ослепление (*blind*), когда владельцы животных не знали, получает их животное препарат или плацебо.

Полученные в результате исследования данные мы обработали с использованием методов медицинской статистики и вычислили следующие критерии (табл.).

Таблица
Сводная таблица статистических критериев сравнения частоты осложнений у животных подопытной и контрольной групп

Наименование статистического критерия	Числовое значение	95 % доверительный интервал (ДИ)
Частота осложнений в подопытной группе	11,8 %	3,3–34,3 %
Частота осложнений в контрольной группе	61,9 %	ч
Относительный риск	19,0 %	5,0–72,9 %
Снижение относительного риска	80,9 %	56,7–91,9 %
Отношение шансов	0,082 (в 12,2 раза ниже)	0,015–0,457 (в 2,2–66,6 раз ниже)
Снижение абсолютного риска	50,1 %	37,6–55,8 %
Число больных, которых необходимо лечить	2	1,298–4,300
Риск появления неблагоприятных реакций	0	0,0–10,1 %.

Приведённые в таблице 1 цифры выражают степень статистической ассоциативной связи между применением бовгиалуронидазыазоксимера (фактор воздействия) и частотой появления осложнений (исходом). Указанные выше показатели были рассчитаны исходя из принятого нами уровня достоверности (p) равным 5 %.

Однако пока это только цифры (статистические критерии, метрики), которые мало что могут сказать практикующему ветеринарному врачу и повлиять на его решение о применении препарата бовгиалуронидазыазоксимера в своей клинической практике. Для принятия такого решения необходимо понять, является ли выявленная статистическая связь причинно-следственной и объективно существующей в природе.

Обсуждение

Для того, чтобы оценить достоверность статистической связи между применением БА и частотой возникновения послеоперационных

осложнений у кошек, мы провели: 1) оценку достоверности (валидности) выявленной статистической связи с использованием случайной ошибки и ошибки смещения, а также возможность вмешательства сторонних воздействий; 2) оценку объяснимости (правдоподобия) выявленной статистической связи с помощью позитивных критериев (*positive criteria*)— выраженность ассоциации, биологическое правдоподобие, зависимость получаемого эффекта от применяемой дозы препарата; 3) оценку внешней валидности (*external validity*) выявленной статистической связи.

1. Оценка достоверности (валидности) выявленной статистической связи

1.1 Случайная ошибка

Это ошибка, обусловленная вероятностной природой собираемых данных, так как мы в ходе клинического исследования не имеем возможности исследовать всю генеральную совокупность (например, всех кошек с болезнями нижних мочевыводящих путей). Мы можем лишь оценить тот или иной показатель на основании данных, полученных в сформированной нами выборке животных. На величину случайной ошибки в первую очередь влияет величина выборки. Она должна быть достаточной, чтобы с одной стороны, давать возможность выявить существующую связь, с другой стороны — оценить достоверность этой связи [1].

Для нашего случая количество животных в подопытной и контрольной группах мы рассчитали на основании величины эффекта — снижения частоты послеоперационных осложнений, полученного нами в результате проведения пилотного исследования применения препарата БА в урологической практике мелких домашних животных [4].

Согласно нашим расчётам, для достижения статистической значимости клинического исследования в каждой группе должны были быть проанализированы данные не менее 17 животных [5]. В нашем клиническом исследовании итоговая численность групп составила 17 и 21 кошка в подопытной и контрольной группах соответственно. Таким образом, были набраны и проанализированы достаточные по численности группы кошек.

Следующим фактором, влияющим на величину случайной ошибки, является величина эффекта [1]. В нашем исследовании мы получили снижение относительного риска возникновения осложнений у кошек подопытной группы на 80,9 %, а отношение шансов развития ослож-

нений у кошек подопытной группы было в 12,2 раза ниже, чем у животных группы плацебо. Это позволяет нам утверждать, что применение препаратов БА оказывает существенное влияние на частоту возникновения осложнений.

Полученное в результате расчётов значение p (уровень достоверности) значительно меньше принятого в нашем исследовании уровня достоверности ($p = 0,05$). Так, уровень достоверности (Significance level) относительного риска составил $p = 0,0155$, а для отношения шансов $p = 0,0043$, что позволяет нам говорить о статистической значимости эффекта. Кроме того, для всех статистических критериев, применённых для оценки эффекта, нами был рассчитан 95 % доверительный интервал, который демонстрирует точность полученных оценок.

Корректный расчёт указанных выше показателей позволяет нам утверждать, что случайная ошибка нашего клинического исследования находится в пределах допустимых 5 % и результаты исследования являются статистически значимыми.

1.2 Ошибка смещения

Величина ошибки смещения может систематически завышать или занижать значение статистических показателей, может скрыть существующую связь или, напротив, ложно выявить несуществующую.

В первую очередь необходимо исключить просчёт на этапе разработки алгоритма действий и формулирования требований для включения пациентов (selection bias).

Здесь значение приобретает формирование репрезентативной выборки, отражающей качества генеральной совокупности. Формирование сопоставимых по полу, возрасту, весу подопытной и контрольной групп при проведении клинического исследования даёт возможность минимизировать систематическую ошибку отбора и получить достоверные результаты [6].

Для формирования репрезентативной выборки необходимо выбрать способы рандомизации, позволяющие обеспечить равную вероятность попадания в любую из групп, что не так просто, как кажется на первый взгляд. В нашем исследовании мы выбрали вариант блоковой рандомизации и ослепления по территориальному признаку, получив в результате рандомизации схожий состав групп, что позволяет с большой вероятностью говорить о репрезентативности выборки групп опыта и плацебо.

Второй момент, который может привести к появлению систематической ошибки, - это про-

счёты на этапе регистрации и сбора данных, а также наблюдения за исследуемыми животными (observation bias). Для исключения ошибки на этапе наблюдения и сбора данных необходимо соблюдение протокола исследования, одинаковые методики воздействия, времени наблюдения и регистрации результатов. В нашем исследовании был введён стандарт первичного приёма, разработана единая анкета и форма ведения историй болезни животных, включённых в исследование.

И третьим источником ошибки смещения может стать неправильная первичная обработка данных (performance bias). Для понижения вероятности этой ошибки сбор, группировка и первичная обработка данных осуществлялись в соответствии с принятыми методическими рекомендациями [7, 8].

1.3 Влияние конфаундеров (сторонних вмешивающихся факторов)

Несмотря на полученную статистически значимую связь между фактором воздействия (применением БА) и исходом (возникновением осложнений), для выводов об объективном существовании этой связи необходимо исключить влияние сторонних факторов (конфаундеров), которые могут влиять на обе исследуемые переменные и приводить к неверной интерпретации результатов исследования.

Для выявления и исключения влияния конфаундеров на этапе пилотного исследования нами было доказано отсутствие статистически значимой связи между видом хирургического вмешательства и частотой возникающих осложнений. Хирургические вмешательства осуществлялись по утверждённым методикам с использованием одинаковых расходных материалов, животным обеих групп применялась одинаковая общепринятая терапия.

Однако из-за выбранного метода рандомизации мы не могли исключить влияние человеческого фактора, так как в разных клиниках хирургические вмешательства осуществлялись разными хирургами.

На следующем этапе анализа мы оценили правдоподобие полученных результатов исследования. Для этого мы определили выраженность влияния БА на снижение частоты возникновения осложнений, сопоставимость наших результатов с результатами других исследований, и рассмотрели механизм действия БА с точки зрения объяснимости полученных нами результатов.

2. Оценка объяснимости (правдоподобия) выявленной статистической связи с помощью позитивных критериев (positive criteria)

Система позитивных критериев позволяет систематизировать нестатистические аргументы в пользу существования эффекта исследуемого препарата. Нами рассмотрены следующие критерии:

2.1 Выраженность ассоциации

Данные, полученные в нашем исследовании, демонстрируют выраженную ассоциацию (связь) между применением БА и снижением частоты возникновения осложнений: при применении БА риск возникновения осложнений ниже на 80,9 % (критерий Снижение относительного риска), а шанс возникновения осложнений ниже в 12,2 раза (критерий Отношение шансов). Такая выраженная ассоциация (связь) минимизирует вероятность вмешательства в её создание конфаундеров (неучтённых сторонних факторов) и позволяет говорить о достоверном влиянии бовгиалуронидазыазоксимера на уменьшение частоты возникновения осложнений после хирургических вмешательств на уретре и мочевом пузыре у кошек.

2.2 Биологическое правдоподобие

Биологическое правдоподобие (биологическая убедительность) полученных результатов опирается на описанный в литературных источниках механизм действия бовгиалуронидазыазоксимера в организме.

Несмотря на то, что в ходе клинического исследования получена информация о статистически значимой связи применения бовгиалуронидазыазоксимера со снижением частоты осложнений, для вывода о существовании такой связи в реальности нам необходимо опираться на всю доступную информацию о влиянии бовгиалуронидазыазоксимера на течение болезни у урологических пациентов. Поскольку клинические исследования применения препаратов для лечения животных ещё не проводились другими исследователями, мы сравнивали результаты, полученные в клинических исследованиях в гуманной медицине.

Согласно литературным данным наиболее частыми осложнениями операций на уретре и мочевом пузыре являются повторная обструкция уретры вследствие отёка слизистой оболочки уретры и периуретральных тканей, образование закупоривающих уретру кровяных сгустков и/или смешанными уретральными пробками (кровь, слизь, кристаллы, эпителий), стриктуры уретры и зарастание уретростомы [9, 10, 11, 12]. Отёк слизистой оболочки и периуретральных тканей, возникающий как ответ на травмирование уретры в ходе вмешательства, нарушает кровоснабже-

ние и иннервацию тканей, то есть влияет на оба трофических элемента, из-за чего замедляется, а в некоторых случаях и практически прекращается восстановление тканей. А снижение вследствие отёка биодоступности антибактериальных препаратов способствует формированию очага хронической инфекции и воспаления. Наличие длительного хронического воспаления приводит к образованию грануляционной ткани [13], из-за чего сужается просвет уретры, увеличивается ригидность уретры и мочевого пузыря, что, в свою очередь, вызывает рецидивы острой задержки мочи. Неконтролируемый рост рубцовой ткани в области уретростомы приводит к её зарастанию (требующему повторных операций).

Бовгиалуронидазаазоксимер (лат.: Bovhyaluronidazumazoximerum) представляет собой конъюгат бычьей гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем. Гиалуронидаза, действуя на основной компонент внеклеточного матрикса соединительной ткани — высокомолекулярную гиалуроновую кислоты (гиалуронан), гидролизует последнюю до тетрасахаридов [14], благодаря чему уменьшается вязкость внеклеточного матрикса соединительной ткани, облегчается движение жидкостей в межтканевых пространствах и увеличивается проницаемость тканей. Это позволяет быстро уменьшить отёк и воспаление тканей и предотвратить формирование очагов хронического воспаления и фиброзных изменений, приводящих к формированию стриктур уретры и грубому рубцеванию послеоперационных швов.

Низкий риск появления побочных эффектов (в нашем исследовании 95 % доверительный интервал для риска появления побочных эффектов применения препаратов бовгиалуронидазыазоксимера у кошек составляет 0,0–10,1 %) объясняется возможностью применять низкие терапевтические дозы БА. Эта возможность обусловлена тем, что благодаря ковалентному связыванию гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем повышается устойчивость гиалуронидазы к действию денатурирующих агентов и препарат обладает пролонгированным действием.

2.3 Зависимость получаемого эффекта от применяемой дозы препарата

При стратификации (делению группы на подгруппы по определённому признаку) выборки по дозе получаемого препарата и по форме введения мы имеем недостаточный объём выборки в подгруппах, поэтому на основе результатов данного исследования не можем подтвердить или опровергнуть существование зависимости

между путём введения БА и частотой возникновения осложнений. Для получения доказательной базы по вопросам дозозависимости эффекта требуется проведение более масштабного исследования.

И на третьем этапе нашей работы мы оцениваем возможность более широкого применения БА в лечении животных-компаньонов.

3. Оценка внешней валидности (external validity) выявленной статистической связи

Внешняя валидность — это наши предположения о том, можем ли мы распространить наши заключения за пределы исследованной популяции. То есть можно ли использовать препарат бовгиалуронидазыазоксимера не только у кошек с заболеваниями нижних мочевыводящих путей после хирургического вмешательства на уретре и мочевом пузыре?

В 2020 году были завершены исследования применения препаратов БА у собак при патологиях нижних мочевыводящих путей и предстательной железы [15]. Также проведены исследования применения БА в комплексной терапии инфицированных ран и гнойных процессов [16]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение препаратов бовгиалуронидазыазоксимера в терапии животных-компаньонов клинически оправдано, вследствие чего может быть рекомендовано проведение широкомасштабных клинических исследований.

Заключение

Выбранная нами трёхступенчатая система анализа полученных результатов рандомизированного слепого плацебо-контролируемого подтверждающего клинического исследования позволяет утверждать, что именно применение бовгиалуронидазыазоксимера достоверно снижает частоту возникновения осложнений, связанных с проведённым вмешательством или повторным возникновением состояния, послужившего причиной первичного хирургического вмешательства, в течение шести месяцев после проведения первой операции.

Библиографический список

1. Тихова, Г. П. Практикум по анализу клинических данных. Интерпретация результатов клинического исследования: стратегия и тактика построения доказательной базы / Г. П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2014. — Т. VIII, № 4. — С. 62–72.

2. Evidence based medicine: what it is and what it isn't / D. L. Sackett, W. M. Rosenberg, J.

A. Gray, R. B. Haynes, W. S. Richardson // *BMJ*. — 1996. — Jan 13. — 312(7023). — P.71-72. — doi: 10.1136/bmj.312.7023.71. PMID: 8555924; PMCID: PMC2349778.

3. ГОСТ Р 58090-2018. Клиническое обследование непродуктивных животных. Общие требования. - Москва : Стандартинформ, 2018. — 12 с.

4. 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

5. 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/issn 2072-2419.2020.1.140

6. Милюков, В. Е. Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях / В. Е. Милюков, Т. С. Жарикова // *Клиническая медицина*. — 2015. — № 11. — С. 5–11.

7. ГОСТ Р Р52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP). - Москва : Стандартинформ, 2006. — 33 с.

8. 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).

9. Use of poliglecaprone 25 for perineal urethrostomy in cats: 61 cases (2007-2013) / D. L. Frem, H. A. Hottinger, S. L. Hunter, N. J. Trout // *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*. — 2017. — Т. 251, № 8. — С. 935-940.

10. Broux, O. Urethral intussusception following traumatic catheterization in a male cat / O. Broux, A. L. Etienne, A. Hamaide // *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*. — 2018. — Т. 59, № 4. — С. 385-387.

11. 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.

12. Clinical outcomes of 28 cats 12-24 months after urethrostomy / R. P. Sousa, D. C. S. Nunes-Pinheiro, K. O. Sampaio, E. C. B. da Silva, G. Cavalcanti, M. da Cunha // *Journal of Feline Medicine and*

Surgery. — 2019. — P. 1–8.

13. Зайцев, А. В. Воспаление и соединительнотканная гиперплазия в урологии — есть ли проблема? / А. В. Зайцев // Эффективная фармакотерапия. — 2018. — № 2. — С. 50–56.

14. Особенности действия гиалуронидазы различного происхождения на соединительную ткань / Р. У. Хабриев, Н. О. Камаев, Т. И. Данилова, Е. Г. Кахоян // Биомедицинская химия. — 2016. — Т. 62, № 1. — С. 82–88.

15. Назарова, А. В. Применение Бовгиалуронидазы азоксимера для повышения эффективности лечения собак с урологическими болезнями / А. В. Назарова, Б. С. Семенов, Т. Ш. Кузнецова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. — 2021. — № 1(186). — С. 69–75.

16. The use of Bovhyaluronidase azoximer preparation in the treatment of suppurative wounds in companion animals / A. V. Nazarova, B. S. Semenov, A. A. Stekolnikov, T. Sh. Kuznetsova // BIO Web of Conferences : International Scientific-Practical Conference "Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources" (FIES 2020). - 2020. - Vol. 27. — DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202700026>.

16. The use of Bovhyaluronidase azoximer preparation in the treatment of suppurative wounds in companion animals / A. V. Nazarova, B. S. Semenov, A. A. Stekolnikov, T. Sh. Kuznetsova // BIO Web of Conferences : International Scientific-Practical Conference "Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources" (FIES 2020). - 2020. - Vol. 27. — DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202700026>.

ESTIMATION OF RELIABILITY OF CLINICAL STUDY RESULT OF BOVHYALURONIDASE AZOXYMER MEDICATION APPLIED TO CATS WITH UROLOGICAL DISEASES

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

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine 196084, Russia, St. Petersburg, Chernigovskaya st., 5, tel. 8 (812) 388-22-35

Key words: urethrostomy, catheterization, cystotomy, validity assessment, bovhyluronidase azoxymer.

The article interprets the results of a randomized, blind, placebo-controlled, confirmatory clinical study of the efficacy of bovhyluronidase azoxymer (BA) applied to cats with urological diseases, conducted in parallel groups on the basis of "Bars" veterinary clinics in Petersburg and the Department of Obstetrics and Operative Surgery of St. Petersburg State University of Veterinary Medicine from November 2018 to August 2020. To prove the causal relationship between the application of BA and a significant decrease of the number of complications in the postoperative period, we used a three-stage system for analyzing the results. The reliability of our study is confirmed by the following: 1) a sufficient sample number corresponding to that calculated at the planning stage of the clinical study (53 cats: 24 were included in the experimental group and 29 were in the control group) that had indications for surgery on the urethra and / or bladder; 2) a sufficient value of the confirmed effect: when BA was used, the risk of complications was 80.9% lower, and the chance of complications decreased by 12.2 times; 3) correct randomization and blinding, which made it possible to obtain representative samples: block randomization and blinding by territory were carried out; 4) standardization of animal registration and data collection: all animals were examined in accordance with the requirements of GOST R 58090-2018 "Clinical examination of nonproductive animals"; 5) the presence of placebo control. The revealed decrease of the frequency of complications with BA is explained by the action mechanism of the studied medication in the body. The results of clinical studies indicate that application of BA medication in the therapy of companion animals is clinically justified and can be extended beyond the observed population. The obtained results allow us to assert that application of BA significantly reduces the complications associated with the performed surgical intervention or the recurrence of the disease within six months after the first operation.

Bibliography:

1. Tikhova, G.P. Workshop on the analysis of clinical data. Interpretation of clinical research results: strategy and tactics of making the evidence base / G. P. Tikhova // Regional anesthesia and treatment of acute pain. - 2014. - Vol. VIII, № 4. - P. 62–72.
2. Evidence based medicine: what it is and what it isn't / D. L. Sackett, W. M. Rosenberg, J. A. Gray, R. B. Haynes, W. S. Richardson // BMJ. - 1996. - Jan 13. - 312(7023). - P. 71-72. - doi: 10.1136/bmj.312.7023.71. PMID: 8555924; PMCID: PMC2349778.
3. GOST R 58090-2018. Clinical examination of nonproductive animals. General requirements. - Moscow: Standartinform, 2018. - 12 p.
4. Results of a pilot study of the effect of bovhyluronidase azoxymer on the frequency of complications after surgery on the urethra and bladder of cats / A. A. Stekolnikov, A. V. Nazarova, B. S. Semenov, T. Sh. Kuznetsova // International Vestnik of veterinary medicine. - 2019. - № 4. - P. 158–165. - DOI: 10.17238 / issn2072-2419.2019.4.158
5. Nazarova, A. V. Calculation of the sample volume when planning a clinical research of bovhyluronidase azoxymer in the urological practice of small domestic animals / A. V. Nazarova // International veterinary vestnik. - 2020. - № 1. - P. 140–144. - DOI: 10.17238 / issn 2072-2419.2020.1.140
6. Milyukov, V. E. Criteria for formation of age groups of patients in medical research / V. E. Milyukov, T. S. Zharikova // Clinical medicine. - 2015. - № 11. - P. 5–11.
7. GOST R 52379-2005. Good Clinical Practice. (GCP). - Moscow: Standartinform, 2006. - 33 p.
8. Statistical Principles for Clinical Research (ICH E9). Translation: PharmAdvisor, translation version of 31.03.2019. - URL: <http://pharmadvisor.ru/document/tr3536/> (access date: 11.08.2020).
9. Use of poliglecaprone 25 for perineal urethrostomy in cats: 61 cases (2007-2013) / D. L. Frem, H. A. Hottinger, S. L. Hunter, N. J. Trout // Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association. - 2017. - V. 251, № 8. - P. 935-940.
10. Broux, O. Urethral intussusception following traumatic catheterization in a male cat / O. Broux, A. L. Etienne, A. Hamaide // Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne. - 2018. - V. 59, № 4. - P. 385-387.
11. Obstructive bacterial cystitis following cystotomy in a Persian cat / Z. Nikousefat, M. Hashemnia, M. Javdani, A. Ghashghaii // Veterinary Research Forum. - 2018. - V. 9, № 2. - P. 199-203.
12. Clinical outcomes of 28 cats 12-24 months after urethrostomy / R. P. Sousa, D. C. S. Nunes-Pinheiro, K. O. Sampaio, E. C. B. da Silva, G. Cavalcanti, M. da Cunha // Journal of Feline Medicine and Surgery. - 2019. - P. 1–8.
13. Zaitsev, A.V. Inflammation and connective tissue hyperplasia in urology - is there a problem? / A. V. Zaitsev // Effective pharmacotherapy. - 2018. - № 2. - P. 50–56.
14. Features of the action of hyaluronidases of various origins on the connective tissue / R. U. Khabriev, N. O. Kamaev, T. I. Danilova, E. G. Kakhoyan // Biomedical chemistry. - 2016. - V. 62, № 1. - P. 82–88.
15. Nazarova, A. V. Application of Bovhyaluronidase azoxymer to improve the treatment effectiveness of dogs with urological diseases / A. V. Nazarova, B. S. Semenov, T. Sh. Kuznetsova // Vestnik of Altai State Agrarian University. - 2021. - № 1 (186). - P. 69–75.
16. The use of Bovhyaluronidase azoximer preparation in the treatment of suppurative wounds in companion animals / A. V. Nazarova, B. S. Semenov, A. A. Stekolnikov, T. Sh. Kuznetsova // BIO Web of Conferences : International Scientific-Practical Conference "Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources" (FIES 2020). - 2020. - Vol. 27. — DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202700026>.