

УДК 615.355.076.9:616.6:619

DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.1.140

РАСЧЁТ ОБЪЁМА ВЫБОРКИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА БОВГИАЛУРОНИДАЗЫ АЗОКСИМЕРА В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ

Назарова А.В., аспирант, ORCID: 0000-0003-4726-6204

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины»

Ключевые слова: реконструктивная хирургия уретры и мочевого пузыря, перинеальная уретростомия, профилактика осложнений, доказательная медицина, статистическая обработка, бовгиалуронидаза азоксимер, формула подсчёта выборки. **Key words:** reconstructive surgery of the urethra and bladder, perineal urethrostomy, prevention of complications, Evidence Based Medicine, statistical processing, bovgialuronidaza azoksimer, sample size calculating formulae.



РЕФЕРАТ

В настоящее время как в международной, так и в российской медицинской науке ведётся активная работа по усовершенствованию методов доказательств и формированию стандартов научно-исследовательской деятельности и стандартов лечения.

Необходимость выработки единых критериев оценки эффективности методов диагностики, лечения и профилактики болезней существует и в ветеринарной медицине. Для достижения этой цели как ветеринарная медицина в целом, так и научные исследования в области ветеринарии, должны выйти на уровень доказательности, соответствующий требованиям доказательной медицины.

В соответствии с современными требованиями доказательной медицины и надлежащей клинической практики на этапе планирования клинического исследования применения в урологической практике мелких домашних животных препарата бовгиалуронидазы азоксимера, мы провели расчёт необходимого объёма выборки.

При расчёте мы использовали результаты проведённого ранее пилотного исследования, в котором частота послеоперационных осложнений у животных подопытной группы составила 0,10, у животных контрольной группы — 0,55. Мы приняли уровень значимости планируемого исследования $\alpha = 0,05$ (5 %) и чувствительность (мощность) $\beta = 0,80$ (80 %).

Мы установили, что для получения статистически достоверных результатов клинического исследования влияния препарата бовгиалуронидазы азоксимера на частоту возникновения осложнений после хирургического вмешательства на уретре и мочевом пузыре у животных, объём выборок должен составлять не меньше 22 животных в каждой группе (с учётом возможного выбытия пациентов из клинического исследования). А для достижения максимальной мощности используемых критериев группы должны быть равны по объёму.

ВВЕДЕНИЕ

В 1993 году экспертами рабочей группы по доказательной медицине (Evidence Based Medicine Working Group) было предложено следующее определение термина «доказательная медицина» — это «подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах больных» [7]. В течение прошедших лет в международной медицинской науке проводилась работа по усовершенствованию методов доказательств и формированию стандартов как научной деятельности, так и стандартов лечения. В марте 2017 года Российской Академией Наук был выпущен Меморандум №2 комиссии РАН по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований [4]. Целью этого меморандума было привлечение внимания к проблеме фальсификации научных исследований в медицине. Перед ветеринарной медициной в настоящее время стоит задача выйти на уровень доказательности, соответствующий требованиям доказательной медицины (Evidence Based Medicine), что позволит выработать единые критерии оценки эффективности методов диагностики, лечения и профилактики болезней животных.

В соответствии с требованиями доказательной медицины клиническое исследование должно проводиться по заранее разработанному плану. На этапе планирования, в числе прочего, в обязательном порядке определяются применяемый уровень значимости исследования, статистическая мощность исследования и планируемый объем выборки [1]. В рекомендациях к дизайну рандомизированных исследований (CONSORT) также отмечена необходимость указания способа определения величины выборки на этапе планирования исследования [6].

В современных клинических исследованиях в качестве критерия эффективности принимается частота появления какого-либо признака [3]. В нашем исследовании в качестве критерия принята частота возникновения осложнений.

По результатам проведенного пилотного исследования влияния бовгиалуронидазы азоксимера на частоту возникновения осложнений после хирургического вмешательства на уретре и мочевом пузыре у кошек мы пришли к выводу о целесообразности «проведения слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования применения препарата бовгиалуронидазы азоксимера в урологической практике мелких домашних животных» [8]. В данной статье приведен расчёт объема выборки, необходимой для проведения указанного выше клинического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения расчёта необходимого объема выборки на этапе планирования исследования мы определили:

Что мы будем регистрировать, то есть тип регистрируемых показателей (регистрируемые показатели так же называются конечными точками исследования)? В нашем исследовании мы будем регистрировать наличие или отсутствие осложнений: «осложнения регистрировались / не регистрировались». Такие показатели относятся к типу номинальных (бинарных) признаков.

Какие гипотезы мы будем проверять? В нашем исследовании мы будем проверять следующие гипотезы: H_0 (нулевая гипотеза): «применение препарата бовгиалуронидазы азоксимера в послеоперационный период не оказывает влияние на частоту возникновения послеоперационных осложнений». Альтернативная гипотеза (H_1): «применение препарата бовгиалуронидазы азоксимера влияет на частоту возникновения послеоперационных осложнений».

Какие статистические критерии мы планируем использовать для оценки результатов исследования? В нашем исследовании для оценки влияния препарата

бовгиалуронидазы азоксимера на частоту послеоперационных осложнений мы будем использовать такие статистические критерии (они также называются статистическими тестами или статистическими параметрами), как относительный риск (RR) и отношение шансов (OR).

Относительный риск (англ. relative risk (RR)) — это статистический критерий, позволяющий сравнить риск возникновения осложнений в подопытной группе по отношению к контрольной группе.

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.

При расчёте оптимального объёма выборки мы использовали следующие параметры:

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

Чувствительность (мощность) критерия ($1 - \beta$, где β — ошибка II рода) — способность выбранного критерия обнаружить эффект экспериментального воздействия, если он есть. Мощность зависит от величины различий, от величины разброса данных и от объёма выборки [10]. Наиболее сильное влияние на чувствительность критерия оказывает объём выборки, что позволяет рассчитать при планировании исследования численность выборок, задав желаемую мощность используемого для статистической оценки критерия. В нашем исследовании мы приняли желаемую чувствительность критерия 0,80 (80 %).

Разность (дельта) эффекта (δ) — разность средних значений регистрируемого показателя, которое мы считаем клинически значимым. Эта величина является наиболее критичной для определения объёма выборки [9]. В нашем исследовании разность эффекта (δ) мы рассчитали,

основываясь на результатах нашего пилотного исследования.

Вариабельность (степень рассеяния) данных. В нашем исследовании мы рассчитали стандартное отклонение доли по результатам нашего пилотного исследования.

Пилотное исследование влияния препарата бовгиалуронидазы азоксимера на частоту возникновения осложнений после хирургического вмешательства на уретре и мочевом пузыре было проведено на 50 животных. Все животные являлись представителями *Felis domestica* (*Felis catus*), которые были случайно разделены на две группы: подопытную (21 кошка) и контрольную (29 кошек). Частота послеоперационных осложнений у животных подопытной группы составила 0,10, у животных контрольной группы — 0,55 (подробнее по составу групп и результатам исследования см. Стекольников А.А. [8]).

Статистический анализ мы выполняли в программах Microsoft Excel 2016 и BioStat, AnalystSoft Inc., версия 7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Расчёт объёма выборки для номинальных (бинарных) данных производится по следующей формуле [2, 9]:

$$N = \frac{2 \times p' \times (1 - p') \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{\delta^2}$$

(1)

Где

N — рассчитываемый объём выборки,
 $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} — значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β соответственно,

δ — клинически значимая разность частот

p' — среднее значение двух сравниваемых частот:

$$p' = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} для уровня значимости 0,05 и мощности критерия 0,80, принятых в нашем исследовании, равны 1,96 и 0,84 соответственно [9]. Тогда

$$(Z_{\frac{\alpha}{2}} + Z_{\beta})^2 = (Z_{0,25} + Z_{0,2})^2 = (1,96 + 0,84)^2 = 2,8^2 = 7,84$$

Значения частот осложнений в подопытной и контрольной группах используем из результатов пилотного исследования (округление произведено до двух знаков после запятой): $p_{\text{подопытная}} = 0,10$ и $p_{\text{контрольная}} = 0,55$. Тогда

$$\delta = p_1 - p_2 = p_{\text{подопытная}} - p_{\text{контрольная}} = 0,10 - 0,55 = -0,46$$

И

$$p' = \frac{p_1 + p_2}{2} = \frac{p_{\text{подопытная}} + p_{\text{контрольная}}}{2} = \frac{0,10 + 0,55}{2} = 0,32$$

Вводим наши значения в формулу (1) и получаем необходимый для планируемого исследования объём выборки, который составит

$$N = \frac{2 \times p' \times (1 - p') \times (Z_{\frac{\alpha}{2}} + Z_{\beta})^2}{\delta^2} = \frac{2 \times 0,32 \times (1 - 0,32) \times 7,84}{(-0,46)^2} = 16,47$$

Таким образом, для проведения статистически значимого клинического исследования в каждую группу необходимо набрать по 17 (округляем в сторону большего целого) животных.

Во время проведения клинического исследования часть пациентов может выбыть из исследования по разным причинам. По данным, касающимся медицинских клинических испытаний, выбывание может составлять от 10 до 30 % [9]. В связи с этим мы увеличиваем планируемый объём выборки на 30 % и получаем результат не меньше 22 животных в каждой группе.

Так как равная численность групп обеспечивает максимальную чувствительность используемых статистических критериев [10], мы планируем равную численность животных в подопытной и контрольной группах.

ВЫВОДЫ

Описанная в данной статье методика позволяет на основании данных пилотного исследования рассчитать объём выбор-

ки, необходимый для проведения клинического исследования, отвечающего требованиям доказательной медицины.

В нашем случае с учётом возможного выбытия пациентов из клинического исследования для достижения достоверности различия в частоте возникновения осложнений после хирургического вмешательства на уретре и мочевом пузыре при применении препарата бовгиалуронидазы азоксимера у урологических пациентов, объём выборки должен составлять не меньше 22 животных в каждой группе.

Для достижения максимальной мощности используемых статистических критериев количество животных в группах должно быть одинаковым.

Calculation of sample size when planning a clinical study of the Bovhyaluronidaze azoximer preparation in companion animals' urological practice. Nazarova A.V., post-graduate student of the Department of Obstetrics and Operative surgery Saint-Petersburg State Academy of Veterinary Medicine

ABSTRACT

Nowadays both international and Russian medical sciences are actively working to improve the methods of evidence and the formation of standards of research and treatment.

The necessity to develop common criteria for evaluating the effectiveness of methods of diagnosis, treatment and prevention of diseases exists in veterinary medicine. To achieve this goal, both general veterinary medicine and scientific research in the field of veterinary medicine, must reach the level of evidence that answers the requirements of Evidence Based Medicine.

In accordance with the current requirements of Evidence Based Medicine and Good Clinical Practice, at the stage of planning a clinical study of the use of Bovhyaluronidaze azoximer preparations in the companion animals urological treatment, we have calculated the required sample size.

In the calculation, we used the results of a pilot study, in which the incidence of post-operative complications in the experimental group was 0.10, in the control group — 0.55. We calculated that for statistical signifi-

cance testing with significance level $\alpha = 0.05$ and power $\beta = 0.80$ in a clinical trial of the use of bovyhaluronidaze azoximer preparation in the urological practice of companion animals, the sample size should be at least 22 animals in each group (taking into account the possible retirement of patients from the clinical study). And the groups must be equal in volume to achieve the maximum test power.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р P52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP) : нац. стандарт : дата введения 2006-04-01. — Москва : Стандартинформ, 2006. — 33 с.
2. Койчубеков, Б. К. Определение объема выборки при планировании научного исследования / Б. К. Койчубеков, М. А. Сорокина, К. Э. Мхитарян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — № 4. — С. 71-74.
3. Ляшенко, А. А. Методология расчёта объема выборки в сравнительных контролируемых клинических исследованиях с «неменьшей эффективностью»: сравнение двух пропорций в параллельных группах / А. А. Ляшенко, М. С. Свищева // Качественная клиническая практика. — 2014. — № 3. — С. 24-28.
4. Меморандум № 2 Комиссии РАН по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований / отв. ред. Е. Б. Александров // В защиту науки : бюл. — 2017. — № 19. — 168 с.
5. Нечаев, А. Ю. Методы статистического анализа в ветеринарии : учеб. пособие / А. Ю. Нечаев, Л. Ю. Карпенко. — Санкт-Петербург : Изд-во СПбГАВМ, 2016. — 78 с.
6. 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.
7. Середа, А. П. Рекомендации по оформлению дизайна исследования / А. П. Середа, М. А. Андрианова // Травматология и ортопедия России. — 2019. — № 25(3). — С. 165-184.
8. Спасов, А. А. Основы доказательной медицины / А. А. Спасов, М. В. Черников // Лекарственный вестник. — 2017. — № 1. — С. 4-12.
9. Тихова, Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: Как определить необходимый объем выборки / Г. П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2014. — Т. VIII, № 3. — С. 57-61.
10. Glantz, S. A. Primer of Biostatistics / S. A. Glantz. — 7th ed. — McGraw-Hill Education, 2011. — 320 p.

По заявкам ветспециалистов, граждан, юридических лиц проводим консультации, семинары по организационно-правовым вопросам, касающихся содержательного и текстуального анализа нормативных правовых актов по ветеринарии, практики их использования в отношении планирования, организации, проведения, ветеринарных мероприятиях при заразных и незаразных болезнях животных и птиц.

Консультации и семинары могут быть проведены на базе Санкт-Петербургской академии ветеринарной медицины или с выездом специалистов в любой субъект России.

**Тел/факс (812) 365-69-35,
Моб. тел.: 8(911) 176-81-53, 8(911) 913-85-49,
e-mail: 3656935@gmail.com**