

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ
СОВЕТ ПО ИННОВАЦИЯМ

ОТЧЕТ

по оценке медицинской технологии

**«Профилактика и лечение функциональной кишечной непроходимости
в послеоперационном периоде лекарственным препаратом Динатон»**

Москва, 2015 год

1. Информация о медицинской технологии, представленная в Заявке по форме Приложения №1 к Правилам оценки и внедрения инноваций

Наименование технологии:

Профилактика и лечение функциональной кишечной непроходимости в послеоперационном периоде препаратом Динатон

Международное непатентованное наименование или иное зарегистрированное наименование лекарственного препарата:

Серотонин

Торговое наименование лекарственного препарата, номер и дата государственной регистрации:

Динатон, № ЛС-002272 от 05.12.2011

Заявляемые на экспертизу показания к применению лекарственной медицинской технологии согласно инструкции (или планируемые к включению в инструкцию):

Профилактика и лечение функциональной кишечной непроходимости в послеоперационном периоде

Сведения и данные о лекарственной медицинской технологии:

1. научно обоснованные данные о применении медицинской технологии с указанием этиотропных, патогенетических, симптоматических и иных клинических характеристик технологии для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации заболеваний, синдромов и состояний

Парез желудочно-кишечного тракта является вторым по частоте наблюдаемых послеоперационных осложнений [Гальперин Ю.М. Парезы, параличи и функциональная непроходимость кишечника / Ю.М. Гальперин. – М.: Медицина, 1975. - 217 с. // Черпак Б.Д. Профилактика и лечение послеоперационных парезов и параличей пищеварительного канала: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1988.- 44 с. // Baker L.W., Postoperative intestinal motility. An experimental study on dogs / L.W. Baker, D.R. Webster // Brit. J. Surg. – 1968. – Vol. 55, N 5. – P. 374-378.]. Патогенез его весьма сложен и, видимо, имеет не одну, а несколько причин развития. Чаще всего парез желудочно-кишечного тракта встречается после обширных абдоминальных операций. Многие авторы это объясняют тем, что при подобных оперативных вмешательствах травмируется богатая рецепторами брюшина, вследствие чего развиваются циркуляторные расстройства в стенке органов желудочно-кишечного тракта, повышается тонус симпатической нервной системы с выбросом в кровь большого количества катехоламинов [Boeckxstaens G.E. Activation of an adrenergic and vagally-mediated NANC pathway in surgery-induced fundic relaxation in the rat / G.E. Boeckxstaens, D.P. Hirsch, A. Kodde, et al. // Neurogastroenterol. Motil.- 1999.- Vol. 11, N 6.- P. 467-474. // Courtney T.L. Gastric electrical stimulation as a possible new therapy for patients with severe gastric stasis / T.L. Courtney, E.D. Shirmer, B.E. Bellahsene et al. // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 100, N 5. – Pt 2.

– Р. А882. // Брискин Б.С. Лечение больных с нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника / Б.С. Брискин, Л.И. Шугорева // Хирургия. – 1986. - № 3. – С. 11-15]. В связи с этим, многие авторы оценивают развитие послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта как защитную реакцию на операционную травму в ближайшие 2—3 дня после операции.

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта является наиболее частым и тяжелым осложнением перитонита. По мнению большинства исследователей в патогенезе перитонита одним из ключевых факторов прогрессирования заболевания является синдром энтеральной недостаточности. Он рассматривается в качестве патологического симптомокомплекса, возникающего при острой хирургической патологии и травмах органов брюшной полости и сопровождающегося нарушением всех функций пищеварительного тракта, когда кишечник становится основным источником интоксикации и развития полиорганной недостаточности [Курыгин А.А. Моторная функция тонкой кишки в норме и при некоторых патологических состояниях / А.А. Курыгин, Багаев В.А., Курыгин Ал.А. и др.- СПб.: Наука, 1994. 202 с. // Гаин Ю.М. Энтеральная недостаточность при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, С.А. Алексеев. – Молодечно, 2001.- 265 с. // Deitch E.A. Bacterial translocation: the influence of dietary variables / E.A. Deitch // Gut.- 1994.- Vol. 35, Suppl.1.- P. S23-S27].

При развитии воспаления в брюшной полости одним из патогенетических механизмов, определяющих изменение моторной функции желудочно-кишечного тракта, является нарушение взаимоотношения между симпатической и парасимпатической нервными системами. Гипертонус симпатической нервной системы распространяется не только на гладкие мышцы кишечной стенки, но и на снабжающие их сосуды, что приводит, с одной стороны, к угнетению моторики кишечника, с другой (в результате нарастающего артериального спазма) к резкому снижению регионарного кровотока [Гаин Ю.М. Энтеральная недостаточность при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, С.А. Алексеев. – Молодечно, 2001.- 265 с. // Weiner N. Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors / N. Weiner // The Pharmacological Basis of Therapeutics. - 6-th Ed. -1980.-P. 176-210].

В начале развития парез желудочно-кишечного тракта может быть обусловлен дисфункцией со стороны эндокринных механизмов регуляции:

- 1) выбросом катехоламинов;
- 2) активацией каллекриин-кининовой системы с избыточным поступлением в кровотоки гистамина, брадикинина, протеолитических ферментов и других биологически активных веществ;
- 3) снижением биологической активности клеток APUD-системы (серотонина [субстанции P] и мотилина), участвующих в работе мигрирующего миоэлектрического комплекса кишки и периферической гемодинамики [Биряльцев В.Н. Электрогастроэнтерография в хирургической

гастроэнтерологии / В.Н. Биряльцев, А.В. Бердников, В.А. Филиппов, Н.А. Велиев. - Казань.: Изд-во Казан. гос. тех. ун-та., 2003.- 156 с. // Adrian T.E. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY/ T.E. Adrian, G.L. Ferri, A.J. Bacarese-Hamilton // Gastroenterology.-1985.-Vol. 89, N 5.-P. 1070-1077. // Espat N.J. Vasoactive intestinal peptide and substance P receptor antagonists improve postoperative ileus / N.J. Espat, G. Cheng, M.C. Kelley // J. Surg. Res. -1995.- Vol. 58, N 6.- P. 719-723];

4) дисрегуляторным поступлением секретина, холецистокинина и энтероглюкагона [Петров В.П. Кишечная непроходимость / В.П. Петров, И.А. Ерюхин. – М.: Медицина, 1999.- 285 с.].

На основе экспериментальных и клинических исследований была создана концепция о роли серотонина и серотониновых рецепторов в генезе дисфункции гладкой мускулатуры, являющейся составной частью клинического синдрома серотониновой недостаточности. В настоящее время известно, что серотонин играет важную роль в регуляции функций желудочно-кишечного тракта. Наибольший запас серотонина в организме находится в желудочно-кишечном тракте, составляя более чем 95 % от серотонина во всем организме [Козлов И.А. Первый опыт назначения серотонина адипината для коррекции сосудистой недостаточности у кардиохирургических больных / И.А. Козлов, Т.В. Клыпа, В.Ю. Рыбаков и др. // Вестник инт. тер.-2006.- № 1.- С. 8-10. // Симоненков А.П. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных / А.П. Симоненков, В.Д. Фёдоров, В.М. Клюжев и др. // Вест. инт. тер.- 2005.- № 1.- С. 53- 57. // Смирнова В.И. Лечение гладкомышечной недостаточности у хирургических больных / В.И. Смирнова, А.П. Симоненков, В.В. Казеннов и др. // Хирургия.- 1998.- № 3 С. 31-32.].

Основная часть серотонина содержится в энтерохроматофинных клетках эпителия, в пределах которого серотонин синтезируется из L-триптофана и хранится в секреторных гранулах. Энтерохроматофинные клетки вкраплены в кишечном эпителии главным образом в области крипты. Серотонин также присутствует в серотонинергических нейронах тонкокишечной нервной системы. Некоторые функции «тонкокишечного» серотонина уже изучены в настоящее время.

Во-первых, серотонин действует как медиатор межнейрональных связей в мышечной оболочке тонкой кишки [Wade P.R. Analysis of the role of 5-HT in the enteric nervous system using anti-idiotypic antibodies to 5-HT receptors / P.R. Wade, H. Tamir, A.L. Kirchgessner // Am. J. Physiol.- 1994.- Vol. 266.- P. G403-G416].

Во-вторых, серотонин, выделяемый из энтерохроматофинных клеток, в ответ на химическую или механическую стимуляцию, воздействует на желудочно-кишечную моторику и кишечный транспорт электролитов [Imada-Shirakata Y. Serotonin activates electrolyte transport via 5HT2A receptor in colonic crypt cells / Y. Imada-Shirakata, T. Kotera, S. Ueda et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1997.-Vol. 230, Issue 2.- P. 437-441 // Pan H. Activation

of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine / H. Pan, M.D. Gershon // *J. Neurosci.*- 2000.- Vol. 20, N 9.- P. 3295-3309]. Перистальтика различных отделов кишечника координируется нейронами тонкокишечной нервной системы, которые после активации серотониновых механизмов выпускают другие медиаторы [Grider J.R. 5-Hydroxytryptamine₄ receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine / J.R. Grider, A.E. Fox-Orenstein, J.G. Jin // *Gastroenterology.*- 1998.- Vol. 115, N 2.- P. 370-380]. Кроме того, внешние сенсорные нейроны, активируемые серотонином, инициируют физическое восприятия от кишечника, которые в себя могут включать ощущение тошноты, метеоризма и боли [Gershon M.D. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel / M.D. Gershon // *Aliment. Pharmacol. Ther.*- 1999 .- Vol. 13, Suppl. 2.- P.15-30].

Так же серотонин, находящийся в энтерохроматофинных клетках, регулирует рост соседних эпителиоцитов [Tutton P.J. Biogenic amines as regulators of the proliferative activity of normal and neoplastic intestinal epithelial cells (Review) / P.J. Tutton, D.H. Barkla // *Anticancer Res.*- 1987.- Vol. 7, N 1.- P. 1-12.] и может замедлять кишечное поглощение сахара [Arruebo M.P. Effect of serotonin on D-galactose transport across the rabbit jejunum / M.P. Arruebo, J.E. Mesonero, M.D. Murillo et al. // *Reprod. Nutr. Dev.* 1989.- Vol. 29, N 4.- P. 441–448.] и L-альфа-аминоизокапроновой кислоты [Salvador M.T. 5 HT receptor subtypes involved in the serotonin-induced inhibition of L-leucine absorption in rabbit jejunum / M.T. Salvador, M.C. Rodriguez-Yoldi, A.I. Alcalde // *Life Sci.*- 1997.- Vol. 61, N 3.- P. 309-318.]. В основе дисфункции гладкой мускулатуры лежит нарушение взаимодействия серотонина с серотониновыми рецепторами гладкой мускулатуры [Симоненков А.П. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных / А.П. Симоненков, В.Д. Фёдоров, В.М. Клюжев и др. // *Вест. инт. тер.*- 2005.- № 1.- С. 53- 57]. Видимо, при перитоните нарушается его синтез [Haverback V.J. Serotonin and the gastrointestinal tract / V.J. Haverback, J.D. Davidson // *Gastroenterology.*- 1958 .- Vol. 35, N 6.- P. 570–578] и, как следствие, возникает серотониновая недостаточность, приводящая к гладкомышечной недостаточности. Установлено, что у больных с перитонитом уровень эндогенного серотонина снижен в 2,5 раза по сравнению с нормальными показателями [Синенченко Г.И. Эндолимфатическая инфузия серотонина адипината в лечении послеоперационного пареза кишечника / Г.И. Синенченко, В.Г. Вербицкий, А.В. Колунов// *Мед. Вестн. МВД – 2006. -№2.- С.21-23*].

Согласно данной концепции, дисфункция гладкой мускулатуры, возникшая в результате нарушения взаимодействия серотонина с его рецепторами, ведет к нарушению эндогенной вазомоторики, нарушению микроциркуляции, к возникновению локальной и региональной гипоксии, повреждению и некрозу тканей. На основе экспериментальных и клинических исследований [Симоненков А.П. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности

у хирургических больных / А. П. Симоненков, В. Д. Федоров // Хирургия.- 2003; №3.- С. 76-80. // Смирнова В.И. Лечение гладкомышечной недостаточности у хирургических больных / В.И. Смирнова, А.П. Симоненков, В.В. Казеннов и др. // Хирургия.- 1998.- № 3 С. 31-32.] установлено, что при патологических состояниях в организме увеличивается количество лигандов серотониновых рецепторов. Лиганды серотониновых рецепторов подразделяются на агонисты и антагонисты. Антагонисты серотонина при взаимодействии с серотониновыми рецепторами вызывают паралич гладкой мускулатуры. Агонисты напротив вызывают спазм гладкой мускулатуры. Согласно данной концепции дисфункция гладкой мускулатуры, возникшая в результате нарушения взаимодействия серотонина с его рецепторами, ведет к нарушению эндогенной вазомоторики, нарушению микроциркуляции, к возникновению локальной и региональной гипоксии, повреждению и некрозу тканей. В дальнейшем миоциты оказываются неспособными к восприятию нервных импульсов ввиду выраженных метаболических сдвигов и внутриклеточных электролитных нарушений. Всё это ведёт к растяжению кишечных петель и повышению внутриполостного давления, приводя к повреждению, как всей пищеварительной системы, так и других функциональных систем гомеостаза [Симоненков А.П. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных / А. П. Симоненков, В. Д. Федоров // Хирургия.- 2003; №3.- С. 76-80. // Симоненков А.П. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных / А.П. Симоненков, В.Д. Фёдоров, В.М. Клюжев и др. // Вест. инт. тер.- 2005.- № 1.- С. 53- 57.].

Возникающий застой сопровождается местным повышением венозного давления, приводя к угнетению резорбции газов и дальнейшему увеличению внутрикишечного давления. Когда величина последнего достигает уровня диастолического давления, прекращается всасывание жидкости, что, в свою очередь, обуславливает ещё более выраженное растяжение тонкой кишки и нарушение питания кишечной стенки [Петров В.П. Кишечная непроходимость / В.П. Петров, И.А. Ерюхин. – М.: Медицина, 1999.- 285 с. // Baker L.W., Postoperative intestinal motility. An experimental study on dogs / L.W. Baker, D.R. Webster // Brit. J. Surg. – 1968. – Vol. 55, N 5. – P. 374-378.]. Эти процессы усугубляются прогрессирующей эндогенной интоксикацией, которая увеличивает степень гипоксии кишечной стенки, формируя «порочный круг». Токсическое действие на кишечную стенку прямо и косвенно оказывают экзо- и эндотоксины, а также «факторы агрессии» и продукты метаболизма непрерывно размножающейся микрофлоры, колонизирующей проксимальные отделы. Когда к угнетению моторики кишечника присоединяется снижение интрамурального кровотока, интенсивность процессов переваривания и всасывания резко снижается, достигая критического уровня. Объем нарушения местного кровотока в первую очередь зависит от степени дилатации петли кишечника и силы сдавления сосудов в её стенке. При уровне давления в просвете кишки выше

100 мм рт. ст. наблюдается глубокое нарушение фильтрационной функции капилляров с резким ограничением потребления кислорода тканями и нарастанием ишемии кишечной стенки, последняя развивается при снижении кровотока в кишечной стенке на 50% от должного объёма [Clavien P.A. Diagnosis and management of mesenteric infarction / P.A. Clavien // Br. J. Surg.- 1990.- Vol.77, N 6.- P.601-603.].

В условиях кишечной ишемии происходит уменьшение содержания в тканях кислорода и питательных веществ (при увеличении концентрации активных токсических окислителей), развивается тканевая ацидоз, возникает гиперпродукция паракринных субстратов (гистамина, серотонина, брадикинина, оксида азота, лейкотриенов, тромбоксанов, интерлейкинов-1, 2, 4, 6, 8, 10, эндотелинов, комплемента и тромбина) [Гринёв М.В. Хирургический сепсис/ М.В. Гринёв, М.И. Громов, В. Е. Комраков. – СПб.- М.: ОАО «Типография «Внешторгиздат», 2001.- 315 с. // Курыгин А.А. Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / А.А. Курыгин, М.Д.Ханевич, О.Н. Асанов и др. - СПб.: Сфинкс, 1996. - 370 с. // Ханевич М.Д. Перитонит: Инфузионно-трансфузионная и детоксикационная терапия / М.Д. Ханевич, Е.А. Селиванов, П.М. Староконь.- М.: МедЭкспертПресс, 2004. – 205 с.]. Тем самым, на наш взгляд происходит истощение запасов этих веществ, что, в конце концов, может приводить к их стойкому дефициту.

С развитием пареза кишечника и, как следствие, задержкой пассажа кишечного содержимого происходят интенсивный рост и изменения микрофлоры тонкой кишки. А в условиях воспаления брюшины развивается дисбаланс между различными видами микроорганизмов и их распределением по различным отделам кишечника. Усиленное размножение патогенной аллохтонной (чужеродной, не из данного участка желудочно-кишечного тракта) микрофлоры ослабляет местную иммунную защиту слизистой оболочки, приводя к снижению её барьерной функции; угнетению функциональной активности лимфатической и ретикулоэндотелиальной систем; потере антагонистических свойств у нормальной микрофлоры кишечника по отношению к патогенным и гнилостным микробам; падению витаминообразующей и ферментной функции [Курыгин А.А. Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / А.А. Курыгин, М.Д.Ханевич, О.Н. Асанов и др. - СПб.: Сфинкс, 1996. - 370 с.].

Это в значительной мере сказывается на эффективности противoinфекционной защиты в целом. Выделяемые патогенными микроорганизмами капсульные антигены белковой и полисахаридной природы обеспечивают избирательную возможность их адгезии к поверхности энтероцитов. После фиксации микробных клеток наблюдается их пролиферация. Выделяющийся при этом энтеротоксин (эндотоксин), вызывает нарушение транспорта электролитов, приводя к усиленной секреции в просвет кишки, водному дисбалансу и выраженной дегидратации

организма. Образованные аллохтонными патогенными микроорганизмами экзотоксины приводят к метаболической дисфункции покровных клеток; нарушению соотношения между секрецией и абсорбцией жидкости; оказывают цитотоксический эффект, сопровождающийся разрушением клеточных мембран эпителиоцитов.

Разнонаправленное воздействие этих многочисленных патогенных факторов на структурные образования слизистой оболочки кишечника приводит к резкому изменению её свойств (особенно, барьерных) и «прорыву» патогенной микрофлоры в лимфатическое русло, портальный кровоток и даже – свободную брюшную полость. Процесс этот получил название «бактериальной транслокации» [Курыгин А.А. Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / А.А. Курыгин, М.Д.Ханевич, О.Н. Асанов и др. - СПб.: Сфинкс, 1996. - 370 с. // Петров В.П. Кишечная непроходимость / В.П. Петров, И.А. Ерюхин. – М.: Медицина, 1999.- 285 с. // Van Leeuwen P.A. Clinic value of a translocation / P.A. Van Leeuwen, M.A. Voormeester, A. P. Houdijk // Gut.- 1994.- Vol. 35, Suppl. 1.- P. S28-S34.].

В настоящее время именно этому патологическому синдрому придаётся ведущая роль в насыщении организма эндотоксином (с включением липополисахаридного комплекса), являющимся основным индуктором развития синдрома системного воспалительного ответа, абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности. Именно с интенсивностью бактериальной транслокации связывают характер и выраженность эндогенной интоксикации, развитие и прогрессирование синдрома полиорганной дисфункции.

Таким образом, патогенетические причины послеоперационного пареза кишечника разнообразны, но наибольшего внимания заслуживает теория серотониновой недостаточности, которая предложена Симоненковым А.П. [Симоненков А.П. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных / А. П. Симоненков, В. Д. Федоров // Хирургия.- 2003; №3.- С. 76-80. // Симоненков А.П. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных / А.П. Симоненков, В.Д. Фёдоров, В.М. Клюжев и др. // Вест. инт. тер.- 2005.- № 1.- С. 53- 57.].

Вводимый извне серотонин, обладая более высоким сродством к серотониновым рецепторам, вытесняет лиганды и способствует восстановлению нормальной моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта.

Препарат Динатон – это единственный лекарственный препарат серотонина на отечественном рынке. Его использование патогенетически обосновано при функциональной кишечной непроходимости в послеоперационном периоде. Многолетними исследованиями убедительно доказано, что данное патологическое состояние является следствием дисфункции гладкой мускулатуры, которая в свою очередь является проявлением синдрома серотониновой недостаточности.

2. значимость медицинской технологии (отметить и указать статистические и (или) экспертные данные) обусловлена:

2.1. высокой частотой заболевания

- ✓ Частота развития послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта остается высокой и, по некоторым данным, достигает 50% (Аскерханов Р.П., Абдуллаев М.Р., 1983; Flossetty M., 1985).
- ✓ У больных пожилого и преклонного возраста парез кишечника значительно влияет на летальность в послеоперационном периоде, которая остается высокой и колеблется от 13% до 55% (В.К. Гостищев и соавт., 2002; М.Д. Дибиров и соавт., 2012; A.Luckey et al., 2003)
- ✓ По сводным данным из различных источников частота релапаротомий, предпринятых по поводу развившейся динамической кишечной непроходимости в послеоперационном периоде, составляет 4-7% (Гальперин Ю.М., 1975; Луцевич Э.В., 2000; Ярема И.В., 2002; Ермолов А.С. и соавт., 2005; Петухов В.А., 2008; Broolin R., 1984; Kaprai W., 1986).

2.2. высокой клинической эффективностью

Высокая клиническая эффективность препарата Динатон связана с тем, что серотонин в отличие от других препаратов, применяемых для стимуляции кишечника и действующих центрально, действует периферически, непосредственно на гладкие миоциты кишечной стенки. Благодаря этому Динатон действует на всем протяжении ЖКТ (как на весь тонкий, так и на толстый кишечник). Антихолинэстеразные препараты, холиномиметики и адrenoблокаторы действуют только на желудок, 12-перстную кишку и начальные отделы тонкой кишки и за счет этого обладают значительно меньшей клинической эффективностью.

- ✓ «Дисфункция гладкой мускулатуры возникает в результате появления в организме лигандов серотониновых рецепторов, нарушающих оптимальное физиологическое преобразование биохимической энергии в электрическую и механическую, регистрируемое как нарушение различной степени выраженности сократительной активности и автоматизма миоцитов.
- ✓ Внутривенное введение Динатона нормализует нарушенную функцию ГМ организма, как при тотальном ее поражении (сосудистая недостаточность, ФКН), так и при локальных нарушениях функции ГМ, сопровождающихся нарушением микроциркуляции и тканевой гипоксией («диабетическая стопа», ишемическая болезнь сердца и т.д.).
- ✓ Применение серотонина адипината для нормализации нарушенной функции ГМ хирургических больных, начиная с первых часов послеоперационного периода, является патогенетически обоснованным и необходимым компонентом в комплексном лечении, что позволяет значительно улучшить результаты и качество их лечения» (А.П. Симоненков, В.Д. Фёдоров, В.М. Клюжев, В.Н. Ардашев «Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических

больных». - «Вестник интенсивной терапии», 2005 г., №1).

«Стандартная схема стимуляции послеоперационного пареза кишечника позволяет в 76% добиться положительного клинического эффекта.

Применение серотонина адипината, в дополнение к стандартной схеме лечения данной категории больных в 93,8 % случаев позволило в ближайшее время (3-5 часов) после введения добиться положительного клинического результата. У остальных больных многократное введение препарата привело к восстановлению перистальтики на 3-и сутки после начала лечения» (И.А. Соловьев и др. Современный подход к комплексной терапии послеоперационного пареза кишечника у хирургических больных. – Эндоскопическая хирургия, № 5, 2013).

«Включение серотонина адипината в стандарт комплексной корригирующей терапии синдрома энтеральной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у больных распространенным перитонитом позволяет уменьшить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства на 9,2% и снизить в целом уровень послеоперационной летальности на 8,3%». (Отчет о проведенном клиническом исследовании «Использование серотонина адипината в комплексном лечении синдрома энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом». – Ростов-на-Дону, 2015 г.)

2.3. новыми потребительскими свойствами

Восстановление перистальтики кишечника с помощью препарата Динатон позволяет:

- ✓ раньше начать энтеральное питание
- ✓ уменьшить объем внутривенной инфузии
- ✓ снизить риск транслокации кишечной флоры
- ✓ уменьшить вероятность послеоперационной пневмонии
- ✓ уменьшить потери белка, воды и электролитов
- ✓ снизить риск развития спаечного процесса

2.4. принадлежностью к орфанным (редко применяемым) медицинским технологиям согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»

Не принадлежит

2.5. наличием (локализацией) производства лекарственной медицинской технологии в Российской Федерации

Препарат Динатон производится в Российской Федерации ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России со стадии производства фармацевтической субстанции (серотонина адипинат), а также все стадии производства готовой лекарственной формы, включая выпускающий контроль качества.

Владелец регистрационного удостоверения: ООО «ПРОФИТ ФАРМ», г. Москва.

3. научно обоснованные данные о сравнительных клинических и экономических преимуществах применения медицинской технологии

Восстановлению двигательной активности кишечника в раннем послеоперационном периоде способствует ряд следующих лечебных мероприятий: длительная эпидуральная блокада (лидокаином, маркакаином, наропином) путем устранения симпатического гипертонуса; поясничная новокаиновая блокада по А.В.Вишневскому; применение симпатолитических и ганглиоблокирующих средств (димеколин, пентамин, бензогексоний и др.), антихолинэстеразных и холиномиметических препаратов (ацеклидин, убретид, галантамин, прозерин и др.), блокатора допаминовых D2-рецепторов (метоклопрамид); внутривенное введение 20-40 мл 10% раствора натрия хлорида; очистительные клизмы; использование методов рефлексотерапии (электростимуляция, магнитофоры и др.) [Т.С.Попова и соавт., 1991; А.А.Курыгин и соавт., 1996; А.С.Ермолов и соавт., 2005].

Оценивая медикаментозную терапию, направленную на нормализацию нервной регуляции кишечника, восстановление тонуса кишечной мускулатуры и стабилизацию моторики желудочно-кишечного тракта в условиях пареза, отмечено, что многие препараты, достаточно широко используемые в обычной клинической практике, не всегда эффективны и обладают нежелательными побочными эффектами.

Так, прозерин и его антихолинэстеразные аналоги оказывают отрицательное инотропное и хронотропное воздействие на миокард и в связи с этим противопоказаны при ишемической болезни сердца, нарушениях сердечного ритма, а также при бронхиальной астме. Кроме того, действие антихолинэстеразных препаратов на гладкую мускулатуру желудка и тонкой кишки кратковременно и не сопровождается координацией нарушенной моторики всего желудочно-кишечного тракта [Д.Б.Закиров, 1994; А.Ј.Вауег, G.E.Voecxstaens, 2004], а также приводит к усилению секвестрации жидкости в просвет кишечника [А.С.Ермолов и соавт., 2005].

Применение ганглиоблокаторов наряду с их позитивным воздействием на вегетативную нервную систему сопровождается выраженным вазоплегическим эффектом, что является серьезным препятствием для использования этих препаратов у тяжелых больных, имеющих склонность к гипотонии [А.А.Курыгин и соавт., 1994].

При лечении послеоперационного пареза кишечника в неотложной абдоминальной хирургии также широко используется метоклопрамид (церукал). Вместе с тем проведенными исследованиями установлено, что метоклопрамид снижает суммарную электрическую активность желудка и тонкой кишки, угнетая их сократительную активность, и способствует восстановлению сокращений лишь на уровне двенадцатиперстной кишки [Д.Б.Закиров, 1994].

Анализ результатов медикаментозного лечения послеоперационного пареза кишечника в условиях синдрома энтеральной недостаточности у больных с абдоминальной хирургической инфекцией показал, что положительного эффекта адrenoблокаторов, холиномиметиков и антихолинэстеразных

препаратов на моторику желудочно-кишечного тракта можно ожидать лишь при парезах легкой и средней степени тяжести [А.С.Ермолов и соавт., 2005; В.П.Заневский В.П. и соавт., 2011; В.Ю. Шур и соавт., 2014; M.G.Mythen, 2005].

Таким образом, широко применяемые в повседневной клинической практике традиционные методы фармакологического лечения послеоперационного пареза кишечника не всегда эффективны, что свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска патогенетически обоснованных путей медикаментозного воздействия на моторную активность гастроинтестинального тракта при данной патологии.

С этих позиций, учитывая важную роль APUD-системы тонкой кишки в патогенезе паралитической кишечной непроходимости, заслуживают внимания исследования, посвященные влиянию серотонина на моторно-эвакуаторную функцию кишечника при различных формах абдоминальной хирургической патологии.

Исследования П.К.Климова (1976), показали, что серотонин в дозах 0,1 мг/кг вызывает активную перистальтическую деятельность желудка и тонкой кишки. Эти результаты были подтверждены электрофизиологическими и рентгенологическими исследованиями.

А.П. Симоненковым (1987, 2003) впервые был патогенетически обоснован и предложен способ лечения послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта путем применения серотонина адипината, который представляет собой естественное биологически активное вещество, способствующее сокращению гладкомышечных клеток кишечника, минуя вегетативную нервную систему. По данным автора, после внутримышечного введения серотонин адипината в дозе 0,2–0,3 мг/кг усиливается электрическая активность тощей кишки и наблюдается более упорядоченный и стабильный ритм сократительной активности тонкой кишки.

Н.С.Тропская и соавт. (2003) установили, что после введения серотонина адипината в просвет тонкой кишки в ранние сроки после операций на органах брюшной полости наблюдалась распространяющаяся сократительная активность гладкой мускулатуры от желудка к тощей кишке. При этом сроки нормализации всех параметров моторики желудочно-кишечного тракта сокращались с 7 до 4 суток.

В клинических наблюдениях описан положительный опыт применения серотонина адипината при его внутривенном капельном введении в количестве 20-60 мг в сутки в раннем послеоперационном периоде для восстановления кишечной перистальтики у больных с функциональной непроходимостью кишечника. При этом продолжительность введения препарата составила от 2 до 5 суток. У всех больных, получавших в ранние сроки после операции внутривенные инфузии серотонина адипината, получены благоприятные результаты лечения, что авторы связывают с быстрой нормализацией двигательной активности кишечника [В.И.Смирнова и соавт., 1998; А.П.Симоненков и соавт., 2005].

Особый интерес представляют данные, полученные группой исследователей

[Г.И.Синенченко и соавт., 2006; А.В.Колунов, 2007] при применении различных вариантов введения серотонина адипината у больных с послеоперационным парезом кишечника в условиях гнойного перитонита. Авторами было установлено, что при эндолимфатическом способе введения серотонина адипината восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника у больных происходило в более ранние сроки по сравнению с пациентами, у которых применялись традиционные методы его введения. Таким образом, серотонин (препарат Динатон[®]) обладает достаточным разнообразием фармакологических эффектов, главным из которых является нормализация сократительной активности гладкой мускулатуры кишечника, что служит основанием к его применению при парезе кишечника и функциональной кишечной непроходимости в послеоперационном периоде.

Свойства	Динатон	Антихолинэстеразные	Ганглио-блокаторы	Прокинетики
Прямое воздействие на гладкую мускулатуру ЖКТ	++	-	-	-
Нарушения гемодинамики	-	+	+++	-
Нарушения функции ЦНС	-	-	-	+
Нарушения сердечного ритма и проводимости	-	++	+	+
Улучшение микроциркуляции и уменьшение тканевой гипоксии	++	-	-	-
Эффективность при парезе кишечника	+++	++	+	+

Обоснования заявленных данных:

1. эпидемиологические данные (при наличии): данные по заболеваемости, смертности, инвалидизации в отношении заболевания, синдрома или состояния, для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации которых показана медицинская технология (представляются на основании результатов государственного статистического наблюдения, других официальных источников и эпидемиологических исследований распространенности заболевания)

✓ Частота развития послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта остается высокой и, по некоторым данным, достигает 50% (Аскерханов Р.П., Абдуллаев М.Р., 1983; Flossety M., 1985).

- ✓ У больных пожилого и преклонного возраста парез кишечника значительно влияет на летальность в послеоперационном периоде, которая остается высокой и колеблется от 13% до 55% (В.К. Гостищев и соавт., 2002; М.Д. Дибиров и соавт., 2012; A.Luckey et al., 2003)
- ✓ По сводным данным из различных источников частота релапаротомий, предпринятых по поводу развившейся динамической кишечной непроходимости в послеоперационном периоде, составляет 4-7% (Гальперин Ю.М., 1975; Луцевич Э.В., 2000; Ярема И.В., 2002; Ермолов А.С. и соавт., 2005; Петухов В.А., 2008; Brodin R., 1984; Kaprai W., 1986).

2. клинические данные

Обзор клинических исследований серотонина, проведенных до 2005 г., представлен в статье: А.П. Симоненков, В.Д. Фёдоров, В.М. Клюжев, В.Н. Ардашев

(Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Главный Военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко) «Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных», опубликованной в журнале «Вестник интенсивной терапии», 2005 г., №1.

№ п/п	Тип исследования	Препарат сравнения (для сравнительных исследований)	Отеч./зарубежное	Кол-во пациентов	Длительность наблюдения	Критерии оценки эффективности	Данные о частоте побочных эффектов	Выводы
1.	Рандомизированное сравнительное открытое исследование ^{1,3}	Стандартная схема консервативной терапии послеоперационного пареза кишечника	Отечественное	57	1,5 года	Изучение клинических симптомов (появление или усиление перистальтических шумов при аускультации брюшной полости, отхождение газов, появление первого стула) и периферическая электрогастроинтестинография	Не отмечались	При стандартной схеме терапии послеоперационного пареза кишечника положительный эффект был получен у 76% больных. Применение серотонина адипината, в дополнение к стандартной схеме лечения данной категории больных в 93,8 % случаев позволило в ближайшее время (3-5 часов) после введения добиться положительного клинического результата. У остальных больных многократное введение препарата привело к восстановлению перистальтики на 3-и сутки после начала лечения.

2.	Рандомизированное сравнительное открытое исследование ²	Стандартная схема консервативной терапии послеоперационного пареза кишечника	Отечественно	1000	Много летнее	Изучение клинических симптомов (появление или усиление перистальтических шумов при аускультации брюшной полости, отхождение газов, появление первого стула)	Не отмечалось	Подтвердило высокую эффективность препарата в комплексном лечении послеоперационного пареза кишечника
3.	Пострегистрационное наблюдательное клиническое исследование лечебной эффективности и безопасности препарата Динатон® у больных, оперированных на брюшном отделе аорты в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ⁴	Стандартная схема консервативной терапии послеоперационного пареза кишечника	Отечественно	44	1 год	Оценивались показатели системной и центральной гемодинамики, дыхание, гомеостаз, выделительная функция почек, моторно-эвакуаторная функция ЖКТ в послеоперационном периоде (появление или усиление перистальтических шумов при аускультации брюшной полости, отхождение газов, появление первого стула)	Не отмечалось	Результаты исследования убедительно доказывают выраженное стимулирующее действие серотонина (Динатон®) на моторную функцию кишечника. Отмечается более раннее восстановление моторных функций кишечника (отхождение газов в 1 группе на фоне введения серотонина (Динатон®) зафиксировано на 10 часов раньше, первый стул в этой группе наблюдался на 1,5 суток раньше, чем в группе сравнения).
4.	Сравнительное проспективное клиническое исследование «Использование серотонина адипината в комплексном лечении синдрома энтеральной недостаточности и у больных распространенным перитонитом» ⁵	Стандартная схема консервативной терапии синдрома энтеральной недостаточности у больных распространенным перитонитом	Отечественно	182	1,5 года	Исследовались динамика содержания серотонина в сыворотке крови, величина внутрибрюшного давления, объемный кровотока в сосудах спланхического русла, изменения клинико-лабораторных маркеров системной воспалительной реакции и эндотоксикоза, показатели мультифакторных оценочных шкал APACHE II и SAPS.	Не отмечалось	Внутривенное введение серотонина адипината в раннем послеоперационном периоде у больных распространенным перитонитом способствует более быстрому восстановлению двигательной активности кишечника, разрешению синдрома энтеральной недостаточности, ликвидации интраабдоминальной гипертензии, восстановлению спланхического кровотока и реабилитации функциональной недостаточности печени. Применение препарата Динатон у больных с распространенным перитонитом способствует быстрому регрессу клинико-лабораторных признаков эндотоксикоза, существенно уменьшает выраженность дефиниций системной воспалительной реакции и тяжесть состояния пациентов, оцениваемой по

							<p>мультифакторным системам-шкалам APACHE II и SAPS. Включение серотонина адипината в стандарт комплексной корригирующей терапии синдрома энтеральной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у больных распространенным перитонитом позволяет уменьшить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства на 9,2% и снизить в целом уровень послеоперационной летальности на 8,3%.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

3. данные о клинико-экономических (фармакоэкономических) характеристиках медицинской технологии

Сведения отсутствуют

4. данные отчетов о результатах мониторинга безопасности медицинской технологии (в Российской Федерации и (или) за рубежом) (при наличии)

Отчёт о результатах пострегистрационного наблюдательного клинического исследования лечебной эффективности и безопасности препарата Динатон® (Серотонин) у больных, оперированных на брюшном отделе аорты в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. – Москва, 2014.

Данные, представленные заявителем в инициативном порядке

Сведения отсутствуют

2. Стратегия поиска информации о медицинской технологии

Был проведен поиск опубликованных клинических и клинико-экономических исследований эффективности, безопасности и экономичности медицинской технологии «применения препарата Динатон для профилактики и лечения функциональной кишечной непроходимости».

2.1. перечень источников информации, в которых проводился поиск

Поиск проводился в базе данных контролируемых испытаний Кокрановского сотрудничества, в базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, кокрановской библиотеке и в базах данных MEDLINE и PUBMED, а также в поисковых системах Yandex и Google.

2.2. перечень ключевых слов, по которым проводился поиск

Поиск проводился по ключевым словам: «serotonin adipinate», «серотонина адипинат», «postoperative intestinal paresis», «послеоперационный парез кишечника», «randomized clinical trials», «systematic review», «систематический обзор», «meta-analysis», «мета-анализ», «рандомизированное клиническое исследование», «clinical and economic research», «клинико-экономическое исследование».

2.3. временные рамки проведения поиска

Глубина поиска клинических и клинико-экономических исследований составила 10 лет (с 2005 по 2015 гг.).

2.4. перечень всех найденных материалов с указанием выходных данных

В поисковых базах данных по ключевым словам всего было проанализировано 48 ссылок. При анализе публикаций были отобраны три релевантные публикации, которые соответствуют тематике «послеоперационный парез кишечника». Анализировались данные о действенности, эффективности, безопасности и возможности построения модели экономической целесообразности применения препарата Динатон для профилактики и лечения функциональной кишечной непроходимости.

Анализ релевантных публикаций:

1. Колунов А.В. Эндолимфатическая инфузия серотонин адипината в комплексном лечении послеоперационного пареза кишечника. Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб, 2007.

Перспективное исследование на больных с перитонитом и высоким риском развития непроходимости. Выделено две группы: 1-я группа – 57

больных, получавших серотонин внутримышечно (29 человек) и внутривенно (28 человек); 2-я группа – 29 человек, получавших серотонин эндолимфатически. Принципы выделения групп не описаны, рандомизация не проводилась. Группа сравнения без применения серотонина не представлена. Нет статистической обработки представленных результатов (различия в группах по смертности и по скорости восстановления перистальтики). Работа не содержит доказательной информации по гипотезе улучшения эвакуаторной функции кишечника на фоне применения серотонина.

2. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных // Вестник интенсивной терапии, 2005.- № 1. – С.1-6

В работе А.П.Симоненкова описана концепция о роли серотонина и серотониновых рецепторов в генезе дисфункции гладкой мускулатуры, а также возможности его применения при различных нозологиях. Исходя из понимания генеза дисфункции гладкой мускулатуры, для профилактики и лечения функциональной кишечной непроходимости и сосудистой недостаточности (нарушение локальной и региональной микроциркуляции с гипотонией и без нее) в клинической практике авторы стали применять внутривенное введение серотонина адипината с первых часов послеоперационного периода. Восстановление функции гладкой мускулатуры и нормализация моторно-эвакуаторной функции кишечника под действием серотонина происходило непосредственно во время введения препарата, которое сопровождалось усилением перистальтики, отхождением газов и каловых масс.

В статье указано, что применение серотонина адипината для профилактики и лечения функциональной кишечной непроходимости и сосудистой недостаточности по методике авторов было использовано более чем у 1000 хирургических больных в Институте хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, в клиниках Российского, Курского, Харьковского госмедуниверситетов и в других медицинских учреждениях России и Украины.

Работа не содержит клинической информации.

3. Шур В.Ю., Самокруева М.А., Мажитова М.В. и соавт. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения // Фундаментальные исследования, 2014. – № 7. – С. 621-629.

В работе Шур В.Ю. с соавторами представлен обзор литературных данных, касающихся использования в клинических условиях лекарственной формы серотонина – серотонина адипината – в качестве корректора таких патологических состояний, как функциональная кишечная непроходимость, сосудистая недостаточность и расстройства микроциркуляции, раневой процесс, нарушения иммунного статуса,

острые отравления различной этиологии и др. Клиническое применение серотонина оправдано многообразием биологического действия амина, в частности его выраженными цитопротекторным и прорегенераторным эффектами, обусловленными способностью серотонина ингибировать процессы свободно-радикального окисления и регулировать интенсивность внутриклеточного метаболизма. Авторы сделали заключение, что серотонин обладает многогранным, но до конца не изученным спектром биологического действия. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее изучение свойств данного амина с целью расширения возможностей его применения в арсенале средств современной медицины.

Работа не содержит клинической информации.

3. Доказательства эффективности медицинской технологии

Проведенный поиск литературы по эффективности применения серотонина (Динатон) для профилактики и лечения функциональной кишечной непроходимости у оперированных больных не выявил исследований, позволяющих подтвердить данную гипотезу.

4. Доказательства экономической целесообразности (приемлемости) медицинской технологии (при наличии)

Сведения отсутствуют

5. Дополнительная информация об особенностях и результатах применения технологии

Сведения отсутствуют

Заключение рабочей комиссии

Рабочая группа пришла к консенсусу относительно следующего заключения по эффективности и безопасности медицинской технологии:

Уровень убедительности доказательств	Характеристика показателя	Отметить
A	доказательства убедительны: существуют веские доказательства в пользу того, чтобы рекомендовать применение технологии	
B	относительная убедительность: существует достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать применение технологии	
C	достаточные доказательства отсутствуют: имеющихся доказательств недостаточно для формулирования рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	+
D	достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данной технологии	
E	веские отрицательные доказательства: имеются веские доказательства для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данной технологии	

по экономической эффективности:

	Отметить
приемлема	
не приемлема	
отсутствуют данные	+

Комментарии и обоснование

Рекомендуется проведение проспективного рандомизированного клинико-экономического исследования по применению препарата Динатон для профилактики и лечения функциональной кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заневский В.П., Кулагина А.Е., Ровдо И.М. Нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника после внутрибрюшных операций. Учебно-методическое пособие, Минск БГМУ, 2011, 20 с.
2. Гальперин Ю.М. Парезы, параличи и функциональная непроходимость кишечника / Ю.М. Гальперин. – М.: Медицина, 1975. – 217 с.
3. Попова Т.С. Синдром кишечной непроходимости в хирургии / Т.С. Попова, Т.Ш. Томазашвили, А.Е. Шестопапов. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
4. Гаин Ю.М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, С.А. Алексеев. – Молодечно, 2001. – 265 с.
5. Биряльцев В.Н. Электрогастроэнтерография в хирургической гастроэнтерологии / В.Н. Биряльцев, А.В. Бердников, В.А. Филиппов, Н.А. Велиев. – Казань.: Изд-во Казан. гос. тех. ун-та., 2003. – 156 с.
6. Adrian T.E. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY / T.E. Adrian, G.L. Ferri, A.J. Vaccaresе-Hamilton // *Gastroenterology*. – 1985. – Vol. 89, N 5. – P. 1070–1077.
7. Петров В.П. Кишечная непроходимость / В.П. Петров, И.А. Ерюхин. – М.: Медицина, 1999. – 285 с.
8. Baker L.W., Postoperative intestinal motility. An experimental study on dogs / L.W. Baker, D.R. Webster // *Brit. J. Surg.* – 1968. – Vol. 55, N 5. – P. 374–378.
9. Шур В.Ю., Самотруева М.А., Мажитова М.В. и соавт. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения // *Фундаментальные исследования*, 2014. – № 7. – С. 621-629.
10. Condon R.F. Resolution of postoperative ileus in humans / R.F. Condon, V.E. Cowles, W.J. Schulte et al. // *Ann. Surg.* – 1986. – Vol. 203. – P. 574–581.
11. Livingston E.N. Postoperative ileus / E.N. Livingston, E.P. Passaro // *Dig. Dis. Sci.* – 1990. – Vol. 35, N 1. – P. 121-132.
12. Ермолов А.С. Синдром кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии / А.С. Ермолов, Т.С. Попова, Г.В. Пахомова и др. — М.: МедЭкспертПресс, 2005. — 460 с.
13. Gan T.J. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery / T.J. Gan, A. Soppitt, M. Maroof et al. // *Anesthesiology*. — 2002. — Vol. 97, № 4. — P. 820-826.
14. Mythen M.G. Postoperative Gastrointestinal Tract Dysfunction / M.G. Mythen // *Anesth. Analg.* — 2005. — Vol. 100, № 1. — P. 196-204.
15. Костюченко А.Л. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений / А.Л. Костюченко, К.Я. Гуревич, М.И. Лыткин. — СПб.: Спецлит., 2000. — 543 с.
16. Калинин А.В. Физиология и клинические аспекты нарушений моторики тонкой кишки / А.В. Калинин, Л.И. Буторова // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* — 2001. — № 4. — С. 25-32.

17. Каминский В.В. Методы профилактики парезов кишечника в оперативной гинекологии / В.В. Каминский, А.М. Дубов, Р.А. Ткаченко // Таврический медико-биологический вестник. — 2011. — Т. 14, № 3. — Ч. 2(55). — С. 264-266.
18. Курыгин А.А. Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / А.А. Курыгин, М.Д. Ханевич, О.Н. Асанов и др. — СПб.: Сфинкс, 1996. — 370 с.
19. Гринёв М.В. Хирургический сепсис/ М.В. Гринёв, М.И. Громов, В. Е. Комраков. —СПб.-М.: ОАО «Типография «Внешторгиздат», 2001. — 315 с.
20. Симоненков А. П. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных / А. П. Симоненков, В. Д. Фёдоров, В. М. Ключев и др. // Вест. инт. тер.- 2005.- № 1.- С. 53- 57.
21. Козлов И.А. Первый опыт назначения серотонина адипината для коррекции сосудистой недостаточности у кардиохирургических больных / И.А. Козлов, Т.В. Клыпа, В.Ю. Рыбаков и др. // Вестник инт. тер. — 2006. — № 1. — С. 8–10.
22. Смирнова В.И. Лечение гладкомышечной недостаточности у хирургических больных / В.И. Смирнова, А.П. Симоненков, В.В. Казеннов и др. // Хирургия. — 1998. — № 3 С. 31–32.
23. Симоненков А.П. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных / А.П. Симоненков, В.Д. Федоров // Хирургия. — 2003; № 3. — С. 76–80.
24. Брискин Б.С. Лечение больных с нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника / Б.С. Брискин, Л.И. Шугорева // Хирургия. — 1986. — № 3. — С. 11–15.
25. Ханевич М.Д. Перитонит: Инфузионно-трансфузионная и детоксикационная терапия / М.Д. Ханевич, Е.А. Селиванов, П.М. Староконь.- М.: МедЭксперт-Пресс, 2004. — 205 с.
26. Косинец В.А. Синдром энтеральной недостаточности: патогенез, современные принципы диагностики и лечения. /Новости хирургии. — 2008, №2, том 16.- С.130-138.
27. De Castro SM, van den Esschert JW, van Heek NT, et al: A systematic review of the efficacy of gum chewing for the amelioration of postoperative ileus. Dig Surg 2008; Vol.25. P.39–45.
28. Bengmark S, Gil A: Bioecological and nutritional control of disease: prebiotics, probiotics, and synbiotics. Nutr Hosp 2006. — Vol. 21 — P. 72–84.
29. Закиров Д.Б. Оценка моторно-эвакуаторной функции органов желудочно-кишечного тракта у хирургических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 23 с.
30. Bauer AJ, Boeckxstaens GE: Mechanisms of postoperative ileus. Neurogastroenterol Motil 2004. — Vol. 16 P. 54–60.
31. Курыгин А.А. Моторная функция тонкой кишки в норме и при некоторых патологических состояниях / А.А. Курыгин, Багаев В.А., Курыгин Ал.А. и др.- СПб.: Наука, 1994. 202 с.

32. Ревин Г.О. Моторная функция толстой кишки после стволовой ваготомии с пилоропластикой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2003. 23 с.
33. Бредикис Ю.Ю. Использование методов электростимуляции органов в клинической практике. /Ю.Ю.Бредикис// Материалы 1-го съезда Всесоюзного научного-медикотехнического общества: тез.докл.-Москва, 1975.-Ч.1.-С.31-35.
34. Климов П.К. Функциональные взаимосвязи в пищеварительной системе / П.К. Климов. – Л.: Наука, 1976. – 272 с.
35. Симоненков А.П. Профилактика и лечение послеоперационного пареза кишечника серотонин-адипинатом: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1987. – 28 с.
36. Тропская Н.С. Влияние серотонина адипината на электрическую активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде / Н.С. Тропская, Г.И. Соловьева, Л.Ф. Порядков и др. // Тез. докл. на 7-м Международном конгрессе «Парентеральное и энтеральное питание». Москва, 22–24 октября 2003. С. 116.
37. Колунов А.В. Эндолимфатическая инфузия серотонин адипината в комплексном лечении послеоперационного пареза кишечника. Автореф.дис.канд.мед.наук. – СПб, 2007.
38. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Является ли хроническая серотониновая недостаточность основой диабетической и возрастной ангиопатии?. Бюл. exper. биол. и мед. 1997; 1: 103-110.
39. Симоненков А. П., Фёдоров В.Д., Клюжев В.М., и др. Уточнение классификации гипоксических состояний. Вестник РАМН. 2004. 1. С.46-48.
40. Симоненков А.П., Клюжев В.М., Ардашев В.Н., Федоров В.Д., Врублевский О.Ю. Применение серотонина адипината для улучшения сократительной активности гипокинетических зон миокарда// Военно-медицинский журнал.- 2002.- № 1.
41. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Клюжев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных// Вестник интенсивной терапии.- 2005.- № 1.
42. Отчет о результатах клинического применения 1% раствора серотонина адипината при лечении сердечно-сосудистой недостаточности у больных ИБС, у пациентов после кардиохирургических и сложных абдоминальных оперативных вмешательств, находившихся на лечении в отделениях реанимации ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко за период 2000–2003 гг. (рукопись), 2003 г., Москва.
43. Инструкция по применению препарата серотонин. Государственный реестр лекарственных средств.
44. Национальный стандарт Российской Федерации «Оценка медицинских технологий. Общие положения» (ГОСТ Р 56044-2014)
45. «Клинико-экономический анализ», под. ред. П.А. Воробьева, Ньюдиамед, Москва, 2008