

Оценка медицинской технологии применения препарата Динатон

Представлены результаты оценки медицинских технологий применения препарата Динатон (серотонина адипинат) при функциональной кишечной непроходимости.

Ключевые слова: уровень доказательности, динатон, серотонин, функциональная кишечная непроходимость, оценка медицинских технологий

Key words: level of evidence, dinaton, serotonin, serotonin adipinate, 5-hydroxytryptamine, paralytic ileus, health technology assessment

1. **Объект оценки:** эффективность и безопасность применения препарата Динатон (серотонина адипинат) при внутривенном и/или внутримышечном введении при функциональной кишечной непроходимости

2. Общие сведения об объекте оценки

Состав в соответствии с ЛС-002272-181012 [1]:

Активное вещество: серотонина адипинат, 10мг

Вспомогательные вещества: унитиол - 1,5 мг, вода для инъекций до 1 мл.

МНН - отсутствует, группировочное химическое название - серотонин (serotonin). В инструкции к препарату Серотонин (переименован позднее в Динатон) ошибочно указано как МНН Серотонин [1].

Торговое наименование: Динатон

Владелец регистрационного удостоверения лекарственного средства - с 17.11.2006 по 17.11.2011 НПЦ ФГУП "Фармзащита" [2], с 05.12.2011 (дата переоформления 13.10.2014, срок действия удостоверения не указан) ООО "Профит Фарм" [3].

Производитель фармацевтической субстанции (серотонина адипинат) - Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-производственный центр "Фармзащита" Федерального медико-биологического агентства, Россия

Производитель (Все стадии, включая выпускающий контроль качества) - Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-производственный центр "Фармзащита" Федерального медико-биологического агенства, Россия.

Фармакологическая группа в соответствии с ЛС-002272-181012 [1] - гемостатическое, серотонинэргическое средство. Код АТХ в соответствии с ЛС-002272-181012 [1] - А03АЕ (антагонисты серотониновых рецепторов), В02ВХ (гемостатики системные другие).

Код АТХ А03АЕ (антагонисты серотониновых рецепторов) в инструкции присвоен препарату ошибочно, а в базе ГРЛС для препарата указана только группа В02ВХ [2-3].

LD50 для серотонина варьирует от 5 до 81 мг\кг веса при внутривенном введении в зависимости от подопытного животного [4]. Оценка периода полувыведения экзогенного серотонина T1/2 проводилась на собаках и составила 1,2 минуты, у человека T1/2 в отношении серотонина адипината и серотонина не известно. Максимальная концентрация в крови Cmax - неизвестна, время наступления максимальной концентрация Tmax- не известно, период полувсасывания T1/2 abs- не известен, AUC- не известно, клиренс Cl - неизвестен.

3. Описание ситуации применения объекта оценки

В соответствии с в соответствии с ЛС-002272-181012 показаниями к применению препарата являются

- функциональная кишечная непроходимость (код МКБ 9 - 560.1, 997.4, код МКБ 10 - K56.7),
- геморрагический синдром
 - при болезни Верльгофа (код МКБ 9 - , код МКБ 10 -),

- на фоне лечения цитостатиками,
- при острой, подострой и хронической лучевой болезни (код МКБ 9 - , код МКБ 10 -),
- при злокачественных новообразованиях (код МКБ 9 - , код МКБ 10 -),
- гипо- и апластической анемиях (код МКБ 9 - , код МКБ 10 -),
- тромбоцитопении (код МКБ 9 - , код МКБ 10 -),
- геморрагическом васкулите (код МКБ 9 - , код МКБ 10 -).

В основе **функциональной непроходимости кишечника** лежат острые нарушения моторной функции желудка и кишечника, при этом механическое препятствие для продвижения кишечного содержимого отсутствует. Данное состояние характеризуется наличием состояния кишечного стаза, острой кишечной непроходимостью, грубыми нарушениями моторной деятельности пищеварительного тракта [38].

Функциональная непроходимость по морфофункциональным признакам подразделяется:

- спастическая непроходимость (в результате повышения тонуса),
- паралитическая непроходимость (в результате снижения тонуса миоцитов кишечника).

В большинстве случаев динамическая кишечная непроходимость развивается:

- после операций на органах брюшной полости
- осложняет течение аппендицита, острого холецистита, острого панкреатита и т.д.
- при приеме некоторых лекарств (средства для наркоза, опиаты и т.д.)

Постоперационная непроходимость кишечника [39]:

	Функциональная непроходимость кишечника
Форма	Острая
Заболевания	Не применимо
Кишечник	Толстый, тонкий
Причины	Операции за брюшиной, наркоз
Степень распространенности	Наибольшая
Код	МКБ-9 560.1 (МКБ-10 K56.7) – 6,8% МКБ-9 560.1 (МКБ-10 K56.7) и МКБ-9 997.4 (МКБ-10 исключён) – 8,5% МКБ-9 997.4 (МКБ-10 исключён) – 2,1%
Пол	Мужской – 45,9% Женский – 54,1%
Возраст:	
18-35	10,4%
36-50	27,6%
51-64	51,1%
65-80	8,8%
81 и старше	2,1%
Национальность:	
Европеец	70,5%
Афроамериканец	13,6%
Испанец	3,6%
Другие	12,3%
Спонтанное восстановление	Тонкий кишечник – несколько часов, толстый кишечник 4-5 дней [15]
Методы лечения	Консервативные, хирургические
Осложнения	Лёгочные осложнения
Смертность	50% (при развитии ишемического некроза и перфорации) [40]

В условиях **неликвидированной непроходимости** наблюдаются значительные потери жидкости (в течение суток могут достигать 4,0 л и более), нарушается натриево-калиевый баланс, что отражается на

снижении мышечного тонуса, уменьшении сократительной способности миокарда и угнетении перистальтической активности кишечника. В дальнейшем, в связи с деструкцией кишечной стенки, развитием перитонита и олигурии возникают гиперкалиемия (что может привести к калиевой остановке сердечной деятельности) и метаболический ацидоз [39].

Наряду с жидкостью и электролитами теряется значительное количество белков (до 300 г/сут) за счет голодания, рвоты, пропотевания в просвет кишки и брюшную полость. Особенно значимы потери альбумина плазмы. Белковые потери усугубляются превалированием процессов катаболизма.

В условиях циркуляторной гипоксии функция биологического барьера кишечника снижается, в результате чего значительная часть токсичных продуктов неполного гидролиза белков (полипептиды) может поступать в общий кровоток, что способствует нарастанию интоксикации.

В результате застоя содержимого, ускоряется размножение и/или миграция чужеродной микрофлоры из других отделов кишечника. Выделение экзо- и эндотоксинов, нарушение барьерной функции кишечной стенки приводят к попаданию бактерий в порталный кровоток, лимфу и перитонеальный экссудат, что в конечном итоге может привести к тяжёлому сепсису.

Нарушения моторной и секреторно-резорбтивной функции кишечника. В раннюю стадию непроходимости перистальтика усиливается, перистальтические движения в приводящей петле укорачиваются по протяжённости, но становятся чаще. Возбуждение парасимпатической нервной системы при сохранении препятствия может привести к возникновению антиперистальтики. Далее наступает фаза значительного угнетения моторной функции, перистальтические волны становятся более редкими и слабыми. В поздних стадиях непроходимости развивается полный паралич кишечника. В основе этого лежит нарастающая циркуляторная гипоксия кишечной стенки, вследствие которой постепенно утрачивается возможность передачи импульсов по интрамуральному нервному аппарату. Затем уже и сами мышечные клетки не способны воспринимать импульсы к сокращению в результате глубоких метаболических расстройств и внутриклеточных электролитных нарушений. Расстройства метаболизма кишечных клеток усугубляет нарастающая эндогенная интоксикация, которая, в свою очередь, увеличивает тканевую гипоксию.

Выраженный болевой синдром чаще возникает при обтурационной и странгуляционной кишечной непроходимости за счёт сдавления нервных стволов брыжейки. Это поддерживает расстройства центральной гемодинамики и микроциркуляции, что определяет тяжёлое течение данного патологического состояния.

Для подтверждения диагноза в срочном порядке выполняют рентгенологическое исследование органов брюшной полости, анализ крови. В качестве дополнительного метода используют ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

В течение первых шести часов **кишечную непроходимость чаще всего лечат** консервативно, симптоматически (при отсутствии перитонита): промывание желудка при помощи желудочного зонда, клизма, капельницы (до 5,0 л в первые сутки лечения, введение электролитов, белковых препаратов, нормализация кислотно-основного состояния, обезболивание, снятие интоксикации).

Если состояние больного не улучшается, приступают к операции.

Вид операции зависит от причины, вызвавшей непроходимость и особенностей поражения кишечника. Чаще всего удаляют часть кишки. Операцию не выполняют только в том случае, если непроходимость кишечника вызвана резким ослаблением сокращений кишки. С такой ситуацией удастся справиться с помощью специальных лекарственных средств.

Регуляция моторно-эвакуаторной и секреторной функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) осуществляется посредством холинергических, адренергических, допаминергических, серотониновых, мотилиновых и холецистокининовых рецепторов.

Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-НТ), – моноаминовый нейромедиатор, является одним из основных регуляторов функции сосудов и моторики ЖКТ. В кишечнике серотонин синтезируется и накапливается в гранулах энтерохромаффинных (ЭХ) клеток, до 95% (остальная масса серотонина находится преимущественно в тромбоцитах и серотонинергических нейронах), расположенных у основания крипт слизистой оболочки кишечника в соотношении с энтероцитами 1:100 [41].

Серотонин образуется из аминокислоты триптофана путём её последовательного 5-гидроксилирования ферментом 5-триптофангидроксилазой (в результате чего получается 5-

гидрокситриптофан, 5-ГТ) и затем декарбоксилирования получившегося гидрокситриптофана ферментом триптофандекарбоксилазой.

Секреция 5-НТ осуществляется в ответ на химическое или механическое раздражение слизистой оболочки [43] (после приёма пищи, в ответ на изменения давления в кишечной стенке, а также при воздействии раздражителей [44]), а затем серотонин поступает в просвет кишечника и в его стенки из базолатерального депо ЭХ-клеток [45].

5-НТ активирует первичный афферентный нейрон сплетения подслизистой оболочки (IPAN), который передаёт сигнал интернейронам. Восходящие нейроны через интернейроны активируют возбуждающие мотонейроны, секретирующие ацетилхолин, вызывая сокращение гладких мышц. Нисходящие нейроны активируют ингибирующие мотонейроны, продуцирующие монооксид азота, вазоинтестинальный пептид и/или АТФ, вызывая расслабление гладких мышц в дистальных отделах кишечника [45]. Причём в регионах, проксимально расположенных от воздействия энтерохромаффинных клеток, преимущественно высвобождается субстанция P, обуславливая сокращение, а в дистальных регионах – вазоинтестинальный пептид, обуславливая расслабление стенки кишечника, участвуя в формировании перистальтики кишечника [46].

Влияние серотонина на кишечную моторику хорошо изучено [47-50]. Он стимулирует круговые и продольные мышцы желудка, двенадцатиперстной кишки, тощей кишки [51-52] и подвздошной кишки [52]. В тонком кишечнике он стимулирует круговые сокращения мышц в течение первой манометрической фазы, вызываемые сокращения распространяются, становятся более частыми и активируют быстрые моторные комплексы [53]. В толстом кишечнике серотонин стимулирует подвижность на протяжении всей длины, вызывая фазовые сокращения, но не гигантские двигательные комплексы [54].

В настоящее время выделено 7 типов и более 28 подтипов серотониновых рецепторов [55]. Рецепторы серотонина ЖКТ (5-НТ₁, 5-НТ₂, 5-НТ₃, 5-НТ₄ и 5-НТ₇) находятся в кишечных нейронах, энтерохромаффинных (ЭХ) клетках (около 80% рецепторов) и в гладкой мускулатуре ЖКТ [55-56]. Степень их участия в перистальтической активности ЖКТ подразделяется следующим образом: 5-НТ₃ – 65%, 5-НТ₄ – 85% и 5-НТ₇ – 40% [56, 57]. Таким образом, рецепторы 5-НТ₄ и 5-НТ₃ играют наиболее важную роль для перистальтики и секреторной активности ЖКТ, участвуя в сенсорных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая такие проявления, как рвота, запор или диарея, нарушения пищевого поведения, боли в животе, изменённые сенсомоторные рефлексы [58].

Кишечные функции 5-НТ-рецепторов связаны с гладкими мышцами, увеличением количества дефекаций, а также со снижением кишечного транзитного времени [59-60]. Блокада 5-НТ₃-рецепторов приводит к запорам [61]. Напротив, использование агонистов рецептора 5-НТ₄-рецепторов оказывает стимулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника.

При освобождении серотонина из энтерохромаффинных клеток происходит инициация перистальтических, выделительных, сосудорасширяющих, ноцицептивных рефлексов [62]. Однако, важно знать, что не всегда у пациентов с нарушенной перистальтикой бывает дефицит серотонина, в ряде случаев врач может сталкиваться с его избытком. У таких пациентов развивается аэрофагия, что приводит к раздражению рецепторного аппарата [63]. Повышенный уровень серотонина со стороны ЖКТ может вызвать увеличение воздушного пузыря в желудке, частую тошноту и рвоту вследствие активации блуждающего нерва, диарею или спастический запор.

Серотонин играет важную роль не только в регуляции моторики и секреции в ЖКТ, усиливая его перистальтику и секреторную активность, но и является фактором роста для некоторых видов симбиотических микроорганизмов, усиливает бактериальный метаболизм в толстой кишке. Сами бактерии толстой кишки также вносят некоторый вклад в секрецию серотонина кишечником, поскольку многие виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан. При дисбиозе и ряде других заболеваний толстой кишки продукция серотонина кишечником значительно снижается. Массивное высвобождение серотонина из погибающих клеток слизистой желудка и кишечника при воздействии цитотоксических химиопрепаратов является одной из причин возникновения тошноты и рвоты, а также диареи при химиотерапии злокачественных опухолей [64-65].

Тромбоциты крови содержат значительные количества серотонина и обладают способностью захватывать и накапливать серотонин из плазмы крови. Серотонин повышает функциональную активность тромбоцитов и их склонность к агрегации и образованию тромбов. Стимулируя специфические серотониновые рецепторы в печени, серотонин вызывает увеличение синтеза печенью факторов свёртывания крови. Выделение серотонина из повреждённых тканей является одним из механизмов обеспечения свёртывания крови по месту повреждения.

Способ применения технологии - внутримышечные и/или внутривенные инъекции.

4. Цель: оценить медицинские технологии применения препарата Динатон при функциональной кишечной непроходимости.

5. Задачи исследования:

1. Провести поиск информации о месте серотонина адипината (Динатон) в мировой и российской медицине, в том числе при функциональной кишечной непроходимости.
2. Провести поиск исследований препаратов серотонина, в том числе серотонина адипината, при функциональной кишечной непроходимости.
3. Оценить медицинские технологии с применением данных препаратов.

6. Стратегия поиска информации о медицинской технологии

Оценка технологии выполнялась согласно стандарту «Оценка медицинских технологий» [27].

Поиск результатов исследований проводился в базах данных Medline, Pubmed и поисковых системах Yandex.ru и Google.com. В базах данных Medline и Pubmed поиск осуществлялся с внесением наименования препарата и типа исследования на английском языке. В поисковой системе Yandex.ru название препарата и тип исследования вносились на русском языке.

Для анализа отбирались опубликованные исследования. В первую очередь выбирались исследования с высоким уровнем доказательности: доказательства, обобщенные в систематическом обзоре, в мета-анализе, и доказательства, полученные в проспективных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), соответственно. В случае отсутствия таковых рассматривались исследования с меньшим уровнем доказательности. Для оценки уровня убедительности доказательств использовалась шкала из стандарта «Оценка медицинских технологий» [27].

Для анализа места медицинской технологии в российской и зарубежной медицине проводился анализ наличия технологии в нормативных документах, базах клинических исследований, реестрах и регистрах лекарственных средств, рекомендациях и руководствах профессиональных сообществ.

Для данного анализа проводился поиск в соответствующей русскоязычной документации по присутствию ключевых слов “динатон”, “серотонин”, “серотонина адипинат”, “5-гидрокситриптамиин”, в англоязычной по присутствию ключевых слов “serotonin”, “serotonin adipinate”, “5-НТ”, “5 hydroxytryptamine” с последующей проверкой найденных документов на релевантность.

Перечень ключевых слов, по которым проводился поиск

На русском языке: “динатон”, “серотонин”, “серотонина адипинат”, “5-гидрокситриптамиин”, “5-гидрокситриптамиин”.

На английском языке: “serotonin”, “serotonin adipinate”, “5-НТ”, “5 hydroxytryptamine”.

Результаты сводились в специальные таблицы для анализа и подвергались экспертной оценке.

7. Результаты и обсуждение

7.1 Результаты поиска источников информации по объекту оценки

7.1.1 Анализ наличия технологии в нормативных документах РФ, США, ЕС

Тип нормативной документации	Показание к применению	№ источника	Присутствие в документе
Государственный реестр лекарственных средств	Не применимо	[2-3]	Зарегистрирован
Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год	Не уточняется	[6]	Отсутствие
Справочник лекарственных средств Фармулярного комитета 2010	Любое показание из инструкции	[8]	Отсутствие
Стандарты специализированной медицинской помощи	Любое показание из инструкции	[7]	Отсутствие
Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США	Любое показание из инструкции	[19]	Отсутствие
Европейское медицинское агентство	Любое показание из инструкции	[20]	Отсутствие
Перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету	Не применимо	[26]	Отсутствие

7.1.2 Анализ наличия технологии в клинических рекомендациях высокого методического качества

Организация	№ источника	Наименование рекомендации	Область применения
Российское общество клинической онкологии	[9]	Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии 2014	Не применяется ни в одной из рекомендаций
Европейское Общество Медицинской Онкологии (ESMO)	[10]	Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) от 2010 г.	Не упоминается ни в одной из рекомендаций
Национальное гематологическое общество	[11-12]	Национальные стандарты	Не упоминается ни в одной из рекомендаций
Кохрановское сообщество	[21]	Обзоры кохрановского сообщества	Не упоминается ни в одном из обзоров

NCCN	[22]	Клинические рекомендации и руководства	Не упоминается ни в одной из рекомендаций
ASCO	[23]	Клинические рекомендации и руководства	Не упоминается ни в одной из рекомендаций
Medscape reference	[24]	Обзоры сообщества Medscape	Не упоминается ни в одном из обзоров
Up-to-date	[25]	Обзоры сообщества Up-to-date	Не упоминается ни в одном из обзоров

7.1.3 Анализ наличия технологии в базах клинических исследований

База данных	Номер источника	Наименование исследования	Группы сравнения	Фаза	Тип исследования
ClinicalTrials.gov	[14]	Отсутствуют	-	-	-
The European Union Clinical Trials Register	[13]	Отсутствуют	-	-	-
Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ]	[15]	Отсутствуют	-	-	-

7.1.4 Анализ публикаций по объекту оценки

Номер источника	Характеристика исследования	Число включенных участников	Оцениваемые параметры	Результаты исследований	Уровень методического качества исследований
[16]	Перспективное нерандомизированное сравнительное исследование без плацебо-контроля	140 пациентов с ОТКН после операции по поводу рака толстой кишки 1) ВПП+базисная терапия-38 пац. 2) СПП+базисная терапия-44 пац. 3) НПП+базисная терапия - 25 пац. 4)	Шум при аускультации брюшной полости Отхождение газов кишечника Появления первого стула, медиана времени в часах	Восстановление эвакуаторной функции кишечника у 1) 52 часа, 2) 44 часа, 3) 75 часов 4) 56 часов без указания достигнутого уровня статистической значимости различий	С - не обоснованы параметры выделения групп сравнения, не проведена проверка групп сравнения на принадлежность к одной выборке, отсутствует рандомизация, ослепление и плацебо-контроль, не определена стартовая точка определения

		НПП+базисная терапия +Динатон - 20 пац.			времени задержки стула, не проведена статобработка достоверности различий медиан и достигнутый уровень значимости. Количество пациентов в опытной группе не удовлетворительное.
[17]	Упомянуты 5 публикаций	Не приведено	1)Электрическая активность тощей кишки 2)Ритм сократительной активности тонкой кишки 3)Сократительная активность от желудка к тощей кишке (без уточнения) 4)Моторика желудочно-кишечного тракта (без уточнения) 5)Кишечная перистальтика (без уточнения)	Не указаны	С - не проведен анализ дизайна исследований, исследуемых параметром, достигнутого уровня значимости и достоверности различий в группах сравнения
[18]	Упомянуты 16 статей	Не приведено	1)Моторно-эвакуаторная функция (без уточнения) 2)Усиление перистальтики (без уточнения) 3)Отхождение газов 4)Отхождение каловых масс. 5)Рентгенологические методы (без уточнений) 6)Ультразвуковые методы (без уточнения) 7)Элеткромиографические методы (без уточнения)	Не указаны	С - не проведен анализ дизайна исследований, исследуемых параметром, достигнутого уровня значимости и показателей различий в группах сравнения
[28]	Перспективное не рандомизированное	88 пациентов с послеопераци	1)Послеоперационная летальность, % 2)Восстановление	1) Послеоперационная летальность	С - отсутствует рандомизация, ослепление и

	<p>рованное плацебо не контролируемое сравнительное исследование</p>	<p>онным парезом кишечника (32 больных со спаечной ОНК и 56 больных с перитонитом)</p> <p>1) стандартная терапия - 49 пац. 2) стандартная терапия +Сорбилакт+ Динатон - 39 пац.</p>	<p>моторно-эвакуационной функции кишечника, сутки</p> <p>3) Клинико-лабораторные признаки эндотоксикоза</p> <p>4) Признаки интраабдоминальной гипертензии</p> <p>5) Признаки нарушений спланхического кровотока</p> <p>6) Частота релапаротомий</p> <p>7) Тяжесть состояния по шкале SAPS</p>	<p>ниже в группе Динатон+Сорбитол - 20,5% (8 больных) и 28,6% (14 больных)</p> <p>2) Восстановление моторно-эвакуационной функции кишечника раньше в группе Динатон+Сорбитол - 3-4 сутки и 5-6 сутки.</p> <p>3) Релапаротомии в группе Динатон+Сорбитол не требовались - 0 случаев и 4 случая.</p> <p>4) Тяжесть состояния по шкале SAPS в обеих группах сравнения одинакова 13,3+-1,2 и 13,4+-1,5.</p>	<p>плацебо-контроль, не указана стартовая точка определения времени задержки стула, не проведена статобработка достоверности различий результатов в группах сравнения и достигнутый уровень значимости.</p>
[29]	<p>Перспективное не рандомизированное плацебо не контролируемое сравнительное исследование</p>	<p>86 пациентов с перитонитом</p> <p>1) серотонин адипинат эндолимфатически - 29 пац. 2) серотонин адипинат внутривенно - 28 пац. 3) серотонин адипинат внутримышечно - 29 пац.</p>	<p>1) Концентрация серотонина в сыворотке через 0, 1, 8, 24 часов после инъекции</p> <p>2) Пульс, артериальное давление температура тела</p> <p>3) СМП, ЛИИ, кол-во лейкоцитов</p> <p>4) миоэлектрическая активность ЖКТ</p> <p>5) Доля восстановления моторно-эвакуаторной функции в период времени</p> <p>6) летальность</p>	<p>Концентрация серотонина в сыворотке при эндолимфатическом введении была достоверно выше. Снижение пульса, давления и некоторых показателей крови происходило на 3-4 сутки в группе эндолимфатического введения по сравнению с 5-6 сутками в 2-х других группах</p> <p>Летальность в группе эндолимфатического введения составила 10%, в 2-х других</p>	<p>С - отсутствует рандомизация, ослепление и плацебо-контроль, отсутствует группа без серотонина адипината, не проведено подтверждение нормальности распределения признака внутри групп сравнения для обоснования применения критерия Стьюдента, не проведена оценка достоверности различия показателей</p>

				<p>группах-17% Восстановление моторно-эвакуаторной функции в группе с эндолимфатическим введением на 1 сутки- у 45%, в 2-х других - у 21%, на 2 сутки - у 34% и 23% соответственно, к концу третьих суток - у 96% и 83% соответственно.</p>	<p>смертности и моторно-эвакуаторной функции кишечника. Количество пациентов в группах сравнения не удовлетворительное</p>
[30]	<p>Перспективное плацебо не контролируемое не рандомизированное исследование</p>	<p>137 больных 1) комплексное лечение - 76 пац. 2) комплексное лечение+серотонина адипинат - 61 пац.</p>	<p>1) Гематологические показатели 2) Срок отхождения газов 3) Срок появления перистальтики 4) Срок появления стула 5) Летальность 6) Доля пациентов с послеоперационными осложнениями 7) Характеристика микробного пейзажа</p>	<p>Послеоперационная летальность в группе серотонина адипината составила 1,6% (1 пац), в контрольной группе 5,3% (4 пац) Послеоперационные осложнения отмечены у 4,9% (2 пац) группы серотонина адипината и 10,5% (8 пациентов) контрольной группы. У группы серотонина адипината отмечено более раннее восстановление эвакуаторной функции кишечника, появления газов и перистальтики.</p>	<p>С - отсутствие ослепления, рандомизации, плацебо контроля в контрольной группе, не проведена оценка достоверности различия показателей смертности и моторно-эвакуаторной функции кишечника, отсутствие внятной статистической обработки результатов - указанные 0,05 не пояснены и не обосновано применение критерия. Количество пациентов в выборках удовлетворительное.</p>

Анализа места медицинской технологии в российской и зарубежной медицине показал, что ни препарата Динатон, ни серотонина адипината, ни серотонина в любой другой форме нет ни в одном из изученных нормативных документов медицинской деятельности в РФ (кроме реестра лекарственных

средств), США, Европе, ни в одной из изученных национальной рекомендации по применению при состояниях, указанных в качестве показаний, ни в одной из проверенных баз клинических исследований.

Анализ публикаций по препарату динатон, серотонину адипинату, а также любой другой лекарственной форме серотонина показал, что систематические обзоры и мета-анализы ни по препарату Динатон, ни по любой другой лекарственной форме серотонина не проводились. Рандомизированных клинических испытаний ни для одного из показаний к применению не обнаружено.

7.1.5 Анализ числа и качества исследований, в которых изучалось применение препарат Динатон

Нами было обнаружено 13 источников информации об эффективности препарата Динатон при функциональной кишечной непроходимости, из них 5 статей, 4 тезисов конференций, 4 диссертации. Из них проверить доказательную базу удалось для 6 источников - 2 обзоров, 2-х тезисов конференций и 2 диссертаций. В 4 из 6 источников не приведены точные стандартизованные параметры определения эвакуаторной функции кишечника, не проведена полноценная статистическая обработка результатов: не обоснованы параметры выделения групп сравнения, не проведена проверка групп сравнения на принадлежность к одной выборке, не проведена статобработка достоверности различий измеряемого параметра и достигнутого уровня статистической значимости. В диссертации [29] проведена проверка достоверности различий и определение уровня достигнутой значимости некоторых клинических показателей, но не обоснован применяемый стат критерий, а в диссертации [30] он не указан. При этом в обеих диссертациях не проведена оценка достоверности различий основных показателей - сроков восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника, частоты релапаротомий и послеоперационной летальности. Анализ доступных источников информации об эффективности препарата Динатон при функциональной кишечной непроходимости показал их низкое качество, поэтому сделать выводы об эффективности препарат не представляется возможным.

Отсутствие корректно проведенных фармакокинетических исследований, наличие информации о времени полувыведения серотонина из сыворотки крови в 1,2 минуты [5] и расхождения в уровне серотонина в крови, фигурирующие в разных исследованиях, позволяют усомниться в патогенетическом обосновании возможного эффекта серотонина адипината на изменение эвакуаторной функции кишечника.

7.1.6 Анализ эффективности применения технологии по сравнению с альтернативными технологиями

Определить эффективность применения препарата Динатон по сравнению с альтернативными технологиями не представляется возможным из-за низкого качества проведенных исследований.

7.1.7 Результаты оценки медицинской технологии, проведенной другими организациями - Результаты оценки сторонними организациями не обнаружены.

7.2 Этическая характеристика применения технологии

Технология не является этически неоднозначной по способу и методам использования, а также по показаниям к применению.

7.3 Социальные аспекты применения технологии

7.4 Правовые и организационные аспекты применения технологии

Технология не требует изменений в режиме существующей медицинской практики, так как:

а) применяется в виде стандартных медицинских манипуляций - внутримышечные и внутривенные инъекции,

б) может быть введена в медицинскую практику путем включения в национальное руководство и клинические рекомендации.

в) т.к. Динатон является зарегистрированным лекарственным средством, то отсутствуют юридические препятствия его применения в качестве лекарственного средства на территории РФ

г) т.к. Динатон отсутствует в любых национальных руководствах, стандартах медицинской помощи, клинических рекомендациях профессиональных медицинских сообществ, и доказательная база его эффективности и безопасности низка, то он не должен применяться вне рамок клинических исследований.

д) т.к. действующее вещество препарата Динатон не является сильнодействующим или наркотическим веществом, то он не включён в список сильнодействующих и наркотических веществ и не требует особого режима назначения.

7.5 Нерешенные в ходе оценки технологии вопросы

Не определены.

Декларация отсутствия конфликта интересов

Рабочая экспертная группа в составе [REDACTED]

подтверждает отсутствие конфликта интересов в отношении разработки, производства и дистрибуции препарата Динатон.

Использованные источники

- 1 Инструкция по применению лекарственного препарата Серотонин [Электронный ресурс:] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?regNr=%D0%9B%D0%A1-002272&page=3> - 22.02.2015
- 2 Запись о регистрации препарата Серотонин в базе данных ГРЛС [Электронный ресурс] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=3997&isOld=1&t= - 22.02.2015
- 3 Запись о регистрации препарата Динатон в базе данных ГРЛС [Электронный ресурс] веб сайт / Государственный реестр лекарственных средств - 2015. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=86411&isOld=0&t= - 22.02.2015
- 4 Substance Name: Serotonin [Электронный ресурс] веб сайт / ChemIDplus. A TOXNET DATABASE - 2015. Режим доступа: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/50-67-9> - 22.02.2015.
- 5 Zinner M. J., Kasher F., Jaffe B. M. The hemodynamic effects of intravenous infusions of serotonin in conscious dogs //Journal of Surgical Research. – 1983. – Т. 34. – №. 2. – С. 171-178.
- 6 Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год. Распоряжение правительства РФ от 30 декабря 2014 года № 2782 -р. - 2014.
- 7 Стандарты медицинской помощи <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983> - 22.02.2015
- 8 Справочник лекарственных средств Формулярного комитета 2010 <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=preparats&mod2=db1&mod3=db2> - 22.02.2015
- 9 Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии 2014
- 10 Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) от 2010 г. http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf - 22.02.2015
- 11 Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови Национального гематологического общества <http://npngo.ru/Library.aspx?ct=Guidline&id=96> - 22.02.2015
- 12 Национальные рекомендации по диагностике и лечению острых лейкозов, лимфопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, миелопролиферативных заболеваний, болезни Виллебранда. <http://npngo.ru/Library.aspx?ct=Guidline&id=119> - 22.02.2015
- 13 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html>
- 14 <https://clinicaltrials.gov/>
- 15 Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ] <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>
- 16 Стаканов А.В., Дударев И.В., Поцелуев Е.А., Мартыненко Н.Ю., Ярковая Я.Н., Синченко Р.Ю. ДИНАТОН ПРИ УСТРАНЕНИИ ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ // Материалы 1 конгресса анестезиологов и реаниматологов Юга России. 24-26 октября 2014. Режим доступа: <http://rostanest.ru/wp->

content/uploads/2014/11/%D0%9C%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8B-I-%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D0%B3%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B0.pdf - 22.02.2015

17 Соловьев И.А., Колунов А.В. Послеоперационный парез кишечника – проблема абдоминальной хирургии (обзор литературы) // Хирургия/ - 2013. - №11.

18 А.П. Симоненков, В.Д.Фёдоров, В.М.Клюжев, В.Н.Ардашев. ПРИМЕНЕНИЕ СЕРТОНИНА АДИПИНАТА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИИ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ У ХИРУРГИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ // Вестник интенсивной терапии. - 2--5 г. - №1.

19 U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс]: web сайт / U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services - Silver Spring, MD, USA, 2015 - Режим доступа: <http://www.fda.gov/> - 20.02.2015

20 European Medicines Agency [Электронный ресурс]: web сайт / European Medicines Agency, an agency of European Union - London, UK, 1995 - Режим доступа: <http://www.ema.europa.eu/ema/> - 20.02.2015

21 Cochrane Reviews [Электронный ресурс]: web сайт / Cochrane Community (beta) - London, UK, 1972 - Режим доступа: <http://community.cochrane.org/cochrane-reviews> - 22.02.2015

22 NCCN Guidelines [Электронный ресурс]: web сайт / National Comprehensive Cancer Network - Washington, USA 1994 - Режим доступа: http://http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.as - 22.02.2015

23 ASCO Guidelines [Электронный ресурс]: web сайт / American Society of Clinical Oncology - Alexandria, USA, 197-2015 - Режим доступа: <http://www.instituteforquality.org/practice-guidelines> - 22.02.2015

24 Medscape Reference [Электронный ресурс]: web сайт / WebMD Health Professional Network - New York, USA, 1994-2015 - Режим доступа: <http://www.medscape.com/pharmacists> - 22.02.2015

25 UpToDate [Электронный ресурс]: web сайт / UpToDate, Walters Kluwer, USA, 1992-2015 - Режим доступа: <http://www.uptodate.com/home/specialties> - 22.02.2015

26 Российская Федерация. Приказы. Приказ Минздрава России от 22 апреля 2014 г. № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету» - Москва. - "РГ". - Федеральный выпуск №6446. - 5 августа 2014 г.

27 ГОСТ Р 56044–2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения [Текст]. – Введ. 2014–01–14. – М. : Стандартинформ, 2014. – IV, 111 с. : ил. ; 29 см.

28 Белик Б.М. КОМПЛЕКСНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ // СБОРНИК ТЕЗИСОВ VIII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием, посвященной 95-летию СамГМУ. - 14-17 мая 2014 г.

29 Колунов А.В. Эндолимфатическая инфузия серотонина адипината в комплексном лечении послеоперационного пареза кишечника. Авторферат диссертации на соискание уч. степени к.м.н. - Санкт-Петербург. - 2007 г. -

30 Сычинский, Ю.О. Пути улучшения результатов хирургического лечения спаечной кишечной непроходимости. АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание уч.степени к.м.н. / Сычинский Ю.О. - Москва. - 2009 г.

31 Альянов, А.Л. Влияние серотонина адипината на ишемические изменения тонкой кишки при острой кишечной непроходимости (экспериментальное исследование). Диссертация на соискание уч. степени к.м.н. / Сычинский Ю.О. - Москва. - 2009 г.

32 Симоненков, А.П. Профилактика и лечение послеоперационного пареза кишечника серотонином- адипинатом: дис. . канд. мед. наук / А.П. Симоненков. М., 1987. - 28 с.

33 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(21). — С.21-23.

34 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.

35 Ступин В.А. Профилактика и лечение послеоперационного пареза кишечника серотонин-адипинатом/ В.А. Ступин, А.В. Федоров, А.П. Симоненков // Хирургия. 1989. - № 3. - С. 113-115.

36 Синенченко Г И Роль серотонина адипината в нормализации моторики кишки в раннем послеоперационном периоде / Г И Синенченко, А В Колунов, М Ю Кабанов, Д М Яковлева // Актуальные

вопросы Военно -морской мед в период соц экон реф Сб материалов науч - практ конф , посвящ 290-летию 1 Военно-морского клинич госпиталя — СПб , 2005 -С 126-127

37 Синенченко Г И Методика эндолимфатического введения серотонина адипината у хирургических больных / Г И Синенченко, А В Колунов, И Г Смирнов, С Ю Полушин // Современные диагностические и лечебные технологии в многопрофильной клинике Материалы конф , посвящ 145-летию ФГУ «Сев -Зап окр мед центр Федерал агентства по здравоохранению и социал развитию» - СПб , 2006 — С 95-96

38. В. С. Савельев, А. И. Кириенко. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. — 1-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 832. — ISBN 978-5-9704-1023-3.

39. Shrividya Iyer, PhD; William B. Saunders, PhD; and Stephen Stemkowski, PhD, Economic Burden of Postoperative Ileus Associated With Colectomy in the United States, *Journal of Managed Care Pharmacy*, Vol. 15, No. 6 July/August 2009, 484-495.

40. Cameron JL, ed. *Current Surgical Therapy*. 7th ed. Chicago: Mosby; 2001

41. H J Kim, M Camilleri, P J Carlson, F Cremonini, I Ferber, D Stephens, S McKinzie, A R Zinsmeister, R Urrutia. Association of distinct α_2 -adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. // *Gut*. 2004 Jun. 53(6). 829–837.

42. Gershon M. D. Plasticity in serotonin control mechanisms in the gut // *Curr Opin Pharmacol*. 2003. 3. P. 600–607.

43. Bearcroft C. P., Perrett D., Farthing M. J. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study // *Gut*. 1998. 42. P. 42–46.

44. Hansen M. B. Small intestinal manometry // *Physiol Res*. 2002. 51. P. 541–556.

45. Gershon M.D., Liu M. T. Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2007 Aug19 Suppl 2.19-24.

46. Значение медикаментозного управления активностью серотониновых рецепторов при лечении заболеваний пищеварительного тракта

47. Kim D. Y., Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection // *Am J Gastroenterol*. 2000. 95. P. 2698–2709.

48. Berger M., Gray J. A., Roth B. L. The expanded biology of serotonin // *Annu Rev Med*. 2009. 60. P. 355–366.

49. Hannon J., Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors // *Behav Brain Res*. 2008. 195. P. 198–213.

50. Crowell M. D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Br J Pharmacol*. 2004. 141. P. 1285–1293.

51. Fishlock D. J., Parks A. G., Dewell J. V. Action of 5-hydroxytryptamine on the human stomach, duodenum, and jejunum in vitro // *Gut*. 1965. 6. P. 338–342.

52. Hopkinson G. B., Hinsdale J., Jaffe B. M. Contraction of canine stomach and small bowel by intravenous administration of serotonin. A physiologic response? // *Scand J Gastroenterol*. 1989. 24. P. 923–932.

53. Hansen M. B., Gregersen H., Husebye E., Wallin L. Effect of serotonin and ondansetron on upper GI manometry in healthy volunteers // *Neurogastroenterol Motil*. 2000. 12. P. 281.

54. Boerckxstaens G. E., Pelckmans P. A., Rampart M. et al. Pharmacological characterization of 5-hydroxytryptamine receptors in the canine terminal ileum and ileocolonic junction // *J Pharmacol Exp Ther*. 1990. 254. P. 652–658.

55. De Maeyer J. H., Lefebvre R. A., Schuurkes J. A. 5-HT₄ receptor agonists: similar but not the same // *Neurogastroenterol Motil*. 2008. 20. P. 99–112.

56. Hannon J., Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors // *Behav Brain Res*. 2008. 195. P. 198–213.

57. Balestra B., Vicini R., Pastoris O. et al. 5-HT receptors and control of intestinal motility: expression and hierarchic role // *Poster Session, Bologna*. 2011.

58. Read N. W., Gwee K. A. The importance of 5-hydroxytryptamine receptors in the gut // *Pharmacol Ther*. 1994. Apr-May; 62 (1–2). P. 159–173.

59. Ruckebusch Y., Bardon T. Involvement of serotonergic mechanisms in initiation of small intestine cyclic motor events // *Dig Dis Sci*. 1984. 29. P. 520–527.

60. Haus U., Spath M., Farber L. Spectrum of use and tolerability of 5-HT₃ receptor antagonists // Scand J Rheumatol Suppl. 2004. 119. P. 12–18.
61. Ford A. C., Brandt. L. J., Young C. at al. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: Systematic review and metaanalysis // Am J Gastroenterol. 2009. 104. P. 1831–1843.
62. Е. Ю. Плотникова, О. А. Краснов. Роль серотониновых рецепторов в моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач, август 2014, №3, с. 40
63. Буров Н. Е. Тошнота и рвота в клинической практике (этиология, патогенез, профилактика и лечение) // Российский медицинский журнал. 2002. № 16. С. 390–395.
64. Баринов Э. Ф., Сулаева О. Н. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта // РЖГГК. 2012. Т. 21. № 2. С. 4–13.
65. Ашмарин И. П., Ещенко Н. Д., Каразеева Е. П. Нейрохимия в таблицах и схемах. М.: «Экзамен», 2007. 143 с.