

"Approuvé"

Directeur du Centre scientifique

Département de neurologie, Académie russe des sciences médicales

Académicien de l'Académie russe des sciences médicales,

professeur, docteur en sciences médicales

_____ Z.A. Suslina

___ de _____ 2010

RAPPORT

Étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de Tenoten, 2 comprimés 5 fois par jour.

jour pendant 4 semaines dans le traitement de l'anxiété dans le

patients atteints de troubles neurologiques

(CIM-10 : G20, I67.2, I67.4, I69.3)

(phase IV)

Commanditaire de l'étude :

ООО «NPF «Materia Medica Holding», 3-r
Samotechnnyy alley, numéro 9 127473,
Moscou, Russie

Médicament faisant l'objet d'une enquête :

Tenoten

Numéro du rapport :

TT106152.1531-100.R

Chercheurs

1. SNIllarioshkin, docteur en sciences médicales, professeur, directeur adjoint des études au CCN de l'Académie russe des sciences médicales
2. M.A. Domashenko, candidat au doctorat en sciences médicales, chercheur associé au CCN de l'Académie russe des sciences médicales.
3. M.V. Yershova, docteur en sciences médicales, chercheuse associée au Centre national de recherche nucléaire de l'Académie russe des sciences médicales.
4. T.A. Bolotova, docteur en sciences médicales, médecin au Centre national de recherche nucléaire de l'Académie russe des sciences médicales.

Étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de Tenoten, 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de troubles neurologiques (phase IV)

TT106152.1531-100.R

OOO «NPF «Materia Medica Holding»

Nom de l'étude : Essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo de l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de Tenoten, 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de troubles neurologiques (CIM-10 : G20, I67.2, I67.4, I69.3) (phase IV)

Médicament faisant l'objet d'une enquête : Tenoten

Instructions: traitement de l'anxiété cliniquement significative chez les patients atteints de Maladie de Parkinson (G20) et maladies cérébrovasculaires chroniques (artériosclérose cérébrale (I67.2), encéphalopathie hypertensive (I67.4), conséquences de l'infarctus cérébral (I69.3))
- en monothérapie

commanditaire de la recherche: OOO «NPF «Matéria Médica Holding»

Numéro de protocole : TT106152.1531-100.P

Numéro du rapport : TT106152.1531-100.P

Phase d'étude : phase IV

Date de début des études : 6 avril 2008

Date d'achèvement des études : 1er octobre 2009

Chercheur principal de l'étude : SN Illarionov, Docteur en sciences médicales, Professeur, directeur adjoint des études au Centre scientifique de neurologie de l'Académie de Sciences médicales de Russie

Dans le cadre de cette étude, tous les chercheurs ont respecté les normes de qualité des études cliniques en vigueur en Fédération de Russie, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) européennes et la Déclaration d'Helsinki.

L'ensemble des travaux cliniques réalisés conformément à ce rapport est conforme aux BPC et aux normes de qualité des études cliniques en vigueur en Fédération de Russie.

Dates du rapport : Octobre 2009 – janvier 2010

Aperçu général

Nom du commanditaire/de l'entreprise : ООО « NPF « MATERIA MEDICA HOLDING »
Nom du médicament : tenoten
Nom de la substance active : Anticorps purifiés et raffinés dirigés contre la protéine S-100 spécifique du cerveau – 0,003 g (introduits sous forme de mélange hydroalcoolique de la forme active de la substance active ; la forme active ayant une concentration n'excédant pas 10 ⁻¹⁵ ng/g de la substance active.)
Nom de l'étude : Étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de tenoten, 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines, dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de troubles neurologiques (CIM-10 : G20, I67.2, I67.4, I69.3).
Chercheurs : SN Illarioshkine ; MA Domashenko; MV Erchova ; T.A. Bolotova
Centre de recherche : Centre scientifique RAMN pour la neurologie
Phase d'étude : IV.
Périodes étudiées : • Date d'entrée de la première personne testée :6 avril 2008; • Date de départ de la dernière personne testée :1er octobre 2010.
But: 1. Évaluer l'efficacité clinique du tenoten dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et chez les patients souffrant de troubles cérébrovasculaires par rapport à un placebo. 2. Évaluer l'innocuité de l'utilisation du tenoten dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et chez les patients souffrant de troubles cérébrovasculaires par rapport à un placebo. 3. Évaluer l'effet du tenoten sur l'évolution de la maladie principale.
Méthodologie: Essai clinique randomisé, en groupes parallèles, en double aveugle et contrôlé par placebo. L'étude incluait des patients atteints de la maladie de Parkinson (G20) et de maladies cérébrovasculaires chroniques (athérosclérose cérébrale (I67.2), encéphalopathie hypertensive (I67.4), séquelles d'infarctus cérébral (I69.3)) et présentant une anxiété cliniquement manifeste (score total à l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) ≥ 20 ; score total à la sous-échelle d'anxiété de l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière (HADS) ≥ 11 points). Après avoir obtenu le consentement éclairé des patients pour participer à l'étude clinique, un examen initial a été réalisé afin de vérifier leur conformité aux critères d'inclusion et d'exclusion. Les patients répondant aux critères d'inclusion et ne présentant aucun critère d'exclusion ont été inclus dans l'étude et randomisés dans l'un des deux groupes : ténotène ou placebo. Pendant le traitement, les patients ont effectué des visites périodiques (après 1, 2 et 4 semaines de thérapie, ainsi qu'une visite de contrôle 4 semaines après la fin de la prise du médicament), au cours desquelles l'état des patients a été évalué (évaluation de l'anxiété et de la dépression par l'échelle de Hamilton, l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière, l'échelle d'anxiété de Spielberger, évaluation de l'indépendance fonctionnelle des patients par l'échelle d'invalidité de Sheehan (aux visites 1, 4 et 5), ainsi que par le questionnaire sur l'état fonctionnel des patients atteints de maladies cérébrovasculaires chroniques (aux visites 1, 4 et 5), évaluation des symptômes du parkinsonisme par l'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Assessment Scale) (aux visites 1, 4 et 5), évaluation des signes vitaux (PA, FC aux visites 1, 4 et 5), numération sanguine et paramètres urinaires (aux visites 1 et 4)), et l'efficacité et la sécurité du traitement ont été notées.
Nombre de patients : 62 patients.
Diagnostic: 31 patients diagnostiqués avec la maladie de Parkinson (G20) 31 patients atteints de maladies cérébrovasculaires chroniques (diagnostic d'athérosclérose cérébrale (I67.2) – 5 patients, encéphalopathie hypertensive (I67.4) – 17 patients, séquelles d'infarctus cérébral (I69.3) – 8 patients).
Critères d'inclusion : 1. Patients âgés de 18 à 75 ans. 2. Patients atteints de troubles neurologiques (maladie de Parkinson (G20), athérosclérose cérébrale (I67.2)),

encéphalopathie hypertensive (I67.4), séquelles d'infarctus cérébral (I69.3)). 3. Présence d'anxiété cliniquement exprimée : score global sur l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) – pas moins de 20 ; score global sur la sous-échelle d'anxiété de l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière (HADS) – pas moins de 11 points. 4. Présence du consentement éclairé imprimé et signé du patient pour participer à l'étude.
Médicament étudié, posologie et voie d'administration, numéro de série : Tenoten(Certificat d'enregistrement n° LS-000542 du 19/11/2009) – anticorps purifiés et raffinés dirigés contre la protéine S-100 spécifique du cerveau – 0,003 g (administrés sous forme de mélange hydroalcoolique de la forme active de la substance active ; la forme active ayant une concentration n'excédant pas 10⁻¹⁵ng/g de substance active). Excipients : lactose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium. Posologie : 2 comprimés 5 fois par jour, indifféremment des repas. Mode d'administration : garder le comprimé en bouche jusqu'à absorption complète. Le produit utilisé dans l'étude appartenait à la série 680206, K161007.
Durée du traitement : 4 semaines
Médicaments comparatifs, posologie et voie d'administration, numéro de série : Placebo–Sa composition et son aspect extérieur sont identiques à ceux de Tenoten, mais il ne contient pas la substance active (une dose infime d'anticorps). Il est administré selon le même schéma posologique que Tenoten pendant 4 semaines. Le médicament utilisé dans l'étude appartenait à la série K171205, A 231007.
Évaluation de l'efficacité : <u>Critères d'efficacité primaires :</u> 1. Pourcentage de patients dans les groupes ayant répondu au traitement (diminution du score global de l'échelle HAM-A de plus de 50 % par rapport au score initial) – évaluation aux semaines 1, 2 et 4 du traitement et 4 semaines après l'arrêt du médicament. 2. Réduction moyenne de l'intensité de l'anxiété selon l'échelle HAM-A – évaluation aux semaines 1, 2 et 4 du traitement et 4 semaines après l'arrêt du médicament. <u>Critères d'efficacité secondaires :</u> 1. Réduction moyenne de l'intensité de l'anxiété sur la sous-échelle d'anxiété de l'HADS – évaluation aux semaines 1, 2 et 4 du traitement et 4 semaines après l'arrêt du médicament. 2. Réduction moyenne de l'intensité de l'anxiété selon l'échelle de Spielberger – évaluation à 1, 2 et 4 semaines de traitement et 4 semaines après l'arrêt du médicament.
Évaluation de la sécurité : 1. Présence et nature des effets indésirables pendant le traitement, leur lien avec la prise du médicament. 2. Dynamique des indicateurs de laboratoire (CSC, EGO). 3. Évaluation de l'évolution de la maladie principale : - Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (G20) – selon l'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson ; - Chez les patients atteints de troubles cérébrovasculaires (I67.2, I67.4, I69.3) – par l'échelle globale de l'état fonctionnel.
Méthodes statistiques : Statistiques descriptives : la moyenne arithmétique, l'erreur standard de la moyenne, l'écart type, l'intervalle de confiance à 95 %, le nombre d'observations – pour les variables quantitatives ; les pourcentages et les pourcentages de patients présentant tel ou tel indicateur – pour les variables qualitatives. La significativité statistique des différences entre les variables quantitatives a été évaluée par des méthodes non paramétriques (test U de Mann-Whitney et test des rangs signés de Wilcoxon) et paramétriques (test t de Student pour échantillons appariés et test t de Student pour échantillons indépendants). La significativité statistique des différences entre les variables qualitatives a été évaluée par le test du χ^2 ou le test exact de Fisher. L'analyse de corrélation (méthode de Pearson et méthode de Spearman) et l'analyse de régression ont été utilisées pour analyser la relation entre les variables.
Résumé: L'administration de ténoten à des patients âgés de 37 à 75 ans atteints de troubles neurologiques (maladie de Parkinson, maladies cérébrovasculaires chroniques) et souffrant de troubles anxieux a entraîné une réduction significative des symptômes anxieux. La comparaison des résultats du traitement par ténoten avec ceux d'un placebo a montré qu'un traitement de quatre semaines par ténoten produisait l'effet anxiolytique et antidépresseur durable susmentionné.

Résultats selon l'évaluation de l'efficacité :

À l'issue des quatre semaines de traitement, les patients atteints de troubles neurologiques ont présenté une nette amélioration, se traduisant par une réduction des symptômes anxieux : globalement, tous groupes confondus, l'intensité de l'anxiété, mesurée par l'échelle HAM-A, a diminué de $45,63 \pm 2,61$ %, contre $13,09 \pm 3,38$ % dans le groupe placebo ($p < 0,05$). L'effet anxiolytique du médicament s'est maintenu, comme en témoigne la persistance de cet effet quatre semaines après l'arrêt du traitement : globalement, tous groupes confondus, l'intensité de l'anxiété, mesurée par l'échelle HAM-A, a diminué de $48,19 \pm 2,1$ %, contre $9,21 \pm 2,68$ % dans le groupe placebo ($p < 0,05$). Le pourcentage de patients ayant répondu au traitement médicamenteux, exprimé par une diminution du score global sur l'échelle HAM-A de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale, après avoir terminé le traitement, était de 41,3 % dans le groupe tenoten et de 6,7 % dans le groupe placebo ($p < 0,05$) à la fin de l'observation des patients.

– dans le groupe tenoten – 44,6 %, dans le groupe placebo – 0 % ($p < 0,05$).

Chez les patients atteints de troubles cérébrovasculaires chroniques, l'intensité de l'effet anxiolytique était légèrement supérieure à celle observée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Ceci s'est traduit à la fois par une réduction plus importante de l'intensité de l'anxiété, évaluée par l'échelle HAM-A (à la fin du traitement, le niveau d'anxiété évalué par l'échelle HAM-A a diminué de $53,09 \pm 2,02$ % dans le groupe des troubles cérébrovasculaires chroniques et de $37,68 \pm 4,08$ % dans le groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson ; à la fin de la période d'observation, le niveau d'anxiété évalué par l'échelle HAM-A a diminué de $52,98 \pm 2,42$ % dans le groupe des troubles cérébrovasculaires chroniques et de $43,07 \pm 3,02$ % dans le groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson), et par un pourcentage plus élevé de patients ayant répondu au traitement (après la fin du traitement, ce taux était de 62,5 % dans le groupe des troubles cérébrovasculaires chroniques et de $37,68 \pm 4,08$ % dans le groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson). à la fin de l'observation des patients – dans le groupe de patients atteints de MCV chronique – 62,5 %, dans le groupe de patients atteints d'EP – 26,7 %).

L'effet anxiolytique et antidépresseur du médicament a également été démontré lors de l'évaluation des résultats du traitement des patients par l'échelle HADS, qui s'est traduite par une réduction statistiquement significative du niveau d'anxiété (sous-échelle Anxiété de l'échelle HADS) et de dépression (sous-échelle Dépression de l'échelle HADS) à la fin du traitement, ainsi qu'après 4 semaines d'arrêt du traitement par rapport au placebo.

Résultats de l'évaluation de la sécurité :

Durant toute la période d'observation, le médicament a été bien toléré, de façon similaire au placebo. Des effets indésirables ont été rapportés chez un patient du groupe tenoten (brûlures d'estomac, éructations) et chez un patient du groupe placebo (brûlures d'estomac, troubles du système nerveux autonome). Le médicament n'a entraîné aucune modification pathologique des paramètres hématologiques et urinaires, ni aggravé les symptômes neurologiques, évalués chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à l'aide de l'échelle UPDAS (Unified Parkinson's Disease Assessment Scale) ou chez les patients présentant des troubles cérébrovasculaires à l'aide de l'échelle GFS (Global Functional Status Scale).

Conclusion:

1. Le Tenoten a un effet anxiolytique prononcé chez les patients atteints de maladies neurologiques (maladie de Parkinson, formes chroniques de maladies cérébrovasculaires) : l'indication du médicament à la posologie de 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines a conduit à une réduction de l'intensité des symptômes d'anxiété et de dépression.
2. L'effet anxiolytique du traitement par tenoten est stable, ce qui se traduit par le maintien de cet effet pendant 4 semaines après l'arrêt du médicament.
3. Le Tenoten est sûr chez les patients atteints de maladies neurologiques à une dose de 10 comprimés par jour pendant 4 semaines : le médicament ne provoque pas d'effets indésirables, n'influence pas la numération sanguine ni les paramètres urinaires et n'influence pas la gravité des symptômes neurologiques focaux.
4. Compte tenu de la grande efficacité et de la sécurité du tenoten, il est possible de recommander l'indication de ce médicament aux patients atteints de maladies neurologiques présentant des troubles anxieux prononcés.

Date de rédaction du rapport Octobre 2009-Janvier 2010

Indice

1. Liste des abréviations	7
2. Aspect éthique	8
3. Les chercheurs et la structure administrative de l'étude.....	9
4. Introduction.....	9
5. Objectifs de l'étude	13
6. Plan d'études.....	13
6.1. Description générale de la conception et de la planification de l'étude	13
6.2. Sélection du groupe d'étude.....	15
6.2.1 Critères d'inclusion.....	15
6.2.2 Critères d'exclusion.....	15
6.3. Retrait précoce des patients de l'étude	15
6.4. Traitement prescrit et identité des médicaments étudiés	16
6.5. Traitements antérieurs et concomitants	17
6.6. Efficacité et sécurité variables	18
6.7. Mesure de la concentration du médicament.....	19
6.8. Assurance qualité des données.....	19
6.9. Méthodes statistiques utilisées dans le rapport	20
7. Patients inclus dans l'étude.....	20
8. Évaluation de l'efficacité	21
8.1. Groupes de données analysés.....	21
8.2. Caractéristiques démographiques initiales et autres caractéristiques	21
8.3. Résultats de l'évaluation de l'efficacité	25
8.4. Conclusions de l'évaluation de l'efficacité	31
9. Évaluation de la sécurité	32
9.1. Événements indésirables.....	32
9.2. Évaluation des données de laboratoire.....	32
9.3. Évaluation de la dynamique de la maladie principale	33
9.4 Conclusions de l'évaluation de la sécurité	34
10. Remarques générales et conclusions	34
11. Bibliographie	36
12. Annexes.....	38

1. Liste des abréviations

ALT–Alanine aminotransférase **AMM**–

Association médicale mondiale

AST–Aspartate aminotransférase

AC–Champ ouvert

IC à 95 %–intervalle de confiance à 95 % **CIM-10**–Classification

internationale des maladies **CSC**–Numération formule sanguine

complète **EA**–événements indésirables

VEC–maladies cérébrovasculaires

EGO–Test urinaire général **EP**–

maladie de Parkinson **FC**–fréquence

cardiaque

FCI–Formulaire de consentement éclairé

GABA–acide gamma-aminobutyrique

GCP–Bonnes pratiques cliniques **HAM-A**–Échelle d'anxiété de

Hamilton **IECPM**–Institut d'études cliniques et précliniques

des médicaments **LCE**– Labyrinthe surélevé en forme de croix

POL–Peroxydation lipidique

RCEA–réponse conditionnée d'évitement actif

RCEP–Réponse d'évitement passif conditionnée

SNC–système nerveux central **TA**–Typage

animal **TA**

- Pression artérielle

TPR–Carte d'enregistrement personnel

NADS–Échelle d'anxiété et de dépression hospitalière

2. Aspect éthique

Cette étude a été menée conformément aux normes de qualité pour les études cliniques en Fédération de Russie (norme industrielle OST 42-511-99, approuvée par le ministère de la Santé de la Fédération de Russie le 29 décembre 1998, date d'entrée en vigueur le 1^{er} janvier 1999), à l'arrêté n° 266 du 19 juin 2003 du ministère de la Santé de la Fédération de Russie (portant approbation du règlement relatif à la pratique clinique en Fédération de Russie) ; à la norme d'État P 52379-2005 du 27 septembre 2005 (Bonnes pratiques cliniques) ; Loi fédérale « sur les médicaments » n° 86-FZ du 22.06.1998 (modifiée et complétée par les articles 126 du décret n° 2 de 2000, 2 article 2 du décret n° 1 de 2002 et 167 du décret n° 2 de 2003), Constitution de la Fédération de Russie, Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale (Helsinki, 1964) modifiée (Édimbourg, 2000), Convention de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales (Rome, 1950), Charte sociale européenne (1988) et exigences des BPC européennes.

La réalisation de cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique de l'Agence fédérale pour le contrôle de la qualité des médicaments (extrait de la loi n° 90 du 26.06.2007).

L'étude a été menée sous l'autorisation n° 21 de 21.01.2008 du Service fédéral de surveillance de la santé publique et du développement social du ministère de la Santé et du Développement social de la Fédération de Russie.

Tous les participants à l'étude ont signé un formulaire de consentement éclairé avant leur inclusion. L'étude a été menée conformément aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki, aux exigences des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) européennes et aux normes de qualité des études cliniques en vigueur en Fédération de Russie.

3. Les chercheurs et la structure administrative de l'étude

La structure administrative de l'étude a été représentée comme suit :

1. Le chercheur responsable :

- **SNillarioshkin** Docteur en sciences médicales, professeur, directeur adjoint des études au Centre scientifique de neurologie de l'Académie russe des sciences médicales

2. Les chercheurs :

- **M.A.Domashenko** doctorant en sciences médicales, chercheur
Membre associé du Centre scientifique de neurologie de l'Académie de Sciences médicales de Russie
- **M.V. Yershva**, doctorant en sciences médicales, chercheur
Membre associé du Centre scientifique de neurologie de l'Académie de Sciences médicales de Russie
- **T.A.Bolotova**, doctorante en sciences médicales, médecin au Centre
Chercheur en neurologie à l'Académie russe des sciences médicales

L'étude a été menée à la clinique du Centre scientifique de neurologie de l'Académie russe des sciences médicales. Le diagnostic a été établi au laboratoire de diagnostic clinique du même centre.

4. Introduction

L'ampleur des maladies cérébrovasculaires (MCV), le niveau élevé de mortalité et d'invalidité chez les patients atteints de cette pathologie nous permettent de considérer la recherche de méthodes optimales pour la correction des événements cérébrovasculaires comme l'un des principaux problèmes de la médecine clinique (Grigorova I.A., 1997).

Les maladies cérébrovasculaires (MCV) se développent de deux manières : un accident vasculaire cérébral ischémique aigu avec séquelles neurologiques persistantes, et une évolution chronique et progressive aboutissant à une démence vasculaire. Le taux de mortalité élevé et le handicap profond dont souffrent les patients, l'impact significatif des troubles circulatoires cérébraux chroniques sur le potentiel intellectuel et les perspectives incertaines de récupération des fonctions altérées et de la capacité de travail soulignent l'importance médico-sociale de ce problème.

L'insuffisance vasculaire cérébrale se manifeste par des symptômes neurologiques focaux (selon la prévalence de l'insuffisance circulatoire au niveau des artères vertébrobasilaires ou carotides) sous forme de syndromes paramyloïdes, vestibulo-atactiques, cérébelleux-atactiques, bulbaires et pseudobulbaires, et sous-corticaux, ainsi que par des lésions traumatiques des innervations cérébrales et des troubles du langage. Des troubles mentaux sont fréquents, se manifestant par des changements de personnalité névrotiques et un déclin des capacités intellectuelles et mentales : diminution de l'attention, de la concentration et de la mémoire de travail ; augmentation de l'anxiété ; et altération de l'activité sensorimotrice et intégrative. Dans certains cas, une démence se développe.

La stratégie de traitement et de prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) comprend diverses interventions thérapeutiques visant à traiter les principales pathologies sous-jacentes (hypertension, athérosclérose, etc.), à améliorer l'hémodynamique cérébrale, à corriger les troubles métaboliques et à assurer une neuroprotection. De nouvelles données sur la physiopathologie de l'ischémie cérébrale ont souligné l'importance du développement du concept de neuroprotection, c'est-à-dire la protection des cellules cérébrales contre la destruction induite par l'hypoxie. Les agents neuroprotecteurs et les anxiolytiques jouent un rôle important dans les protocoles de traitement des patients présentant une altération de la circulation cérébrale (Mishchenko T.S., 2003 ; Suslina Z.A., 2004).

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative chronique et progressive du système nerveux central qui se manifeste par une altération des fonctions cognitives.

Mouvements volontaires. La maladie de Parkinson (MP) a été décrite pour la première fois par James Parkinson en 1817 dans son « Essai sur la paralysie agitante », où il résumait les résultats de ses observations sur six patients. En Russie, selon diverses estimations, on compte entre 117 000 et 338 000 personnes atteintes de MP. Après la démence, l'épilepsie et les maladies cérébrovasculaires, la MP est le problème de santé le plus fréquent chez les personnes âgées (Ortel V.Kh., Korshunov A.M., 1999).

La maladie de Parkinson (MP) évolue généralement lentement, si bien qu'à ses débuts, elle peut rester non diagnostiquée pendant plusieurs années. L'absence de traitement approprié peut entraîner des difficultés d'adaptation sociale pour le patient. Par conséquent, le développement de nouvelles méthodes de traitement de la MP représente un défi à la fois médical et social. En pratique clinique, les médecins adoptent une approche multifonctionnelle pour traiter cette maladie, incluant des médicaments appartenant à différentes classes pharmacologiques (tels que les dopaminergiques, les cholinergiques, la lévodopa, etc.). Cependant, la pathogenèse de la MP et les principes de son traitement restent encore insuffisamment étudiés.

Dans les maladies cardiovasculaires (MCV) comme dans l'embolie pulmonaire (EP), la réduction de l'anxiété est essentielle à l'adaptation sociale des patients et à l'amélioration de leur qualité de vie. Les anxiolytiques sont fréquemment utilisés à cette fin, mais tous les médicaments ne combinent pas une forte efficacité anxiolytique et un profil de sécurité optimal.

Le médicament Tenoten contient une dose ultra-faible d'anticorps purifiés par affinité dirigés contre la protéine S-100. Cette famille de protéines comprend plus de 20 membres et constitue un important sous-groupe de protéines liant le Ca^{2+} , dont l'expression est modifiée dans diverses pathologies, telles que les tumeurs cérébrales, les cardiomyopathies et les maladies neurodégénératives. Cette protéine est un régulateur de l'activité cérébrale intégrée et participe aux processus synaptiques.

Des études expérimentales ont montré que le Ténoten possède un large spectre d'activité pharmacologique psychotrope et neurotrope, incluant des effets anxiolytiques, antidépresseurs et neuroprotecteurs.

Il a été démontré que l'effet anxiolytique du Ténoten, après une administration unique ou répétée, est équivalent à celui du diazépam ; cependant, contrairement à ce dernier, il ne produit ni myorelaxant ni sédatif. Il a été suggéré que l'effet anxiolytique de ce médicament est déterminé par la modulation de la transmission synaptique dans les structures limbiques du cerveau. Il a été observé que les antagonistes du système GABAergique (bicuculine et picrotoxine) réduisent significativement l'augmentation des scores au test de « situation conflictuelle », ce qui suggère l'implication du système GABAergique dans la production de l'effet anxiolytique.

L'étude clinique a démontré une réduction de l'anxiété après l'administration de Tenoten à des patients souffrant de troubles anxieux et d'anxiété sévère. Les effets secondaires du médicament ont été quasi inexistantes.

L'activité antihypoxique, antiischémique et neuroprotectrice du médicament identifiée lors des études précliniques suggère la possibilité d'un effet positif supplémentaire du Tenoten dans les cas de troubles neurologiques.

Ces données ont servi de base à cette étude afin d'identifier l'effet anxiolytique du Tenoten chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et chez les patients souffrant de troubles cérébrovasculaires (athérosclérose cérébrale, encéphalopathie hypertensive et séquelles d'un accident vasculaire cérébral).

5. Objectifs de l'étude

1. Évaluer l'efficacité clinique du Tenoten dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et chez les patients souffrant de troubles cérébrovasculaires, comparativement à un placebo.

2. Évaluer l'innocuité de l'application de Tenoten dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et chez les patients atteints de troubles cérébrovasculaires par rapport à un placebo.
3. Évaluer les effets du Tenoten sur la dynamique de la maladie principale.

6. Plan d'études

6.1. Description générale de la conception et de la planification de l'étude

- Étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo menée en Groupes parallèles, phase IV. Le schéma global de l'étude est le suivant : présenté à **Annexe 1** sous forme de diagramme.
- Les groupes de patients suivants ont participé à l'étude : soit
Groupe Tenoten : 32 patients ;
soit groupe placebo : 30 patients.
- Durée de participation des individus à l'étude : 8 semaines (prise de médicament : 4 semaines) pour les groupes Tenoten et placebo.
- L'étude a inclus des patients ambulatoires âgés de 18 à 75 ans atteints de la maladie de Parkinson (G20) et des patients souffrant de maladies cérébrovasculaires (I67.2, I67.4, I69.3) suivis au centre de recherche pour leur traitement. Lors de la sélection, des évaluations cliniques ont été réalisées (recueil des symptômes et des antécédents médicaux des patients, et examen physique). Les patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion et ayant signé le formulaire de consentement éclairé ont été inclus dans l'étude. Après leur inclusion, une évaluation clinique a été effectuée (recueil des données des antécédents médicaux, examen physique [mesures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle], et passation de questionnaires).

et analyses de laboratoire (analyse sanguine clinique complète ; analyse d'urine générale).

- Si le patient remplit les critères d'inclusion et ne présente aucun critère d'exclusion, il est inclus dans l'un des deux groupes suivants :
- 1er groupe : Tenoten, 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines ;
- Groupe 2 : Placebo, 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines.

L'inclusion des patients dans l'un ou l'autre groupe est déterminée par tirage au sort selon la liste de randomisation.

- Au cours de l'étude, les patients des deux groupes ont eu 5 visites. programmé avec le médecin : 1 avant le traitement (sélection, randomisation, administration du médicament), 3 visites pour les visites d'évaluation clinique intermédiaires et finales (dans les 1, 2 et 4 semaines suivant le début du traitement), ainsi qu'une visite de suivi dans les 4 semaines suivant la fin du traitement).

Au cours des visites, la dynamique de l'état des patients a été évaluée (examen physique (mesure de la FC, de la PA) lors des visites 1, 4 et dernière ; les échelles et les questionnaires ont été remplis) et la sécurité du traitement effectué (**Annexe 2**À la fin de chaque visite, le chercheur remplissait les sections appropriées de la fiche d'inscription personnelle.

Il avait été préalablement conseillé à tous les patients de consulter leur médecin en cas d'effets indésirables. Lors d'une consultation non programmée, le médecin devait décider si le patient pouvait poursuivre sa participation à l'étude.

6.2. Sélection du groupe d'étude

6.2.1. Critères d'inclusion

1. Patients âgés de 18 à 75 ans.

2. Patients atteints de troubles neurologiques (maladie de Parkinson (G20), artériosclérose cérébrale (I67.2), encéphalopathie hypertensive (I67.4), conséquences d'un accident vasculaire cérébral (I69.3)).
3. La présence d'une anxiété cliniquement significative, avec un score total d'au moins 20 à l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAM-A) et un score total d'au moins 11 points à l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière (HADS).
4. La disponibilité du formulaire de consentement éclairé pour la participation à l'étude, signé par le patient.

6.2.2. Critères d'exclusion

1. L'existence d'une maladie décompensée ou d'affections aiguës susceptibles d'affecter l'étude.
2. Grossesse et allaitement.
3. Hypersensibilité à l'un des composants des médicaments utilisés dans l'étude.
4. Toxicomanie, alcoolisme chronique, abus de substances psychoactives.
5. Participation à d'autres essais cliniques au cours des 4 semaines précédant l'inclusion dans cette étude.

6.3. Retrait précoce des patients de l'étude

La personne participant à l'étude peut se retirer avant la fin de celle-ci dans les cas suivants :

- L'incapacité ou le refus du patient de suivre les exigences du protocole.
- Il est nécessaire d'administrer au patient des médicaments qui ne sont pas couverts par cette étude.
- Lorsque des événements indésirables (EI) surviennent et nécessitent l'arrêt du traitement médicamenteux.

- Le souhait du patient de mettre fin à l'étude avant la date limite fixée, en raison de son inefficacité ou pour toute autre raison.
- Impossibilité de recueillir toutes les données des patients utilisées pour l'évaluation des objectifs finaux de l'étude.
- Dans tous les cas non prévus par le protocole, si le chercheur considère que la poursuite de la participation du patient à l'étude est préjudiciable.

Tous les motifs de retrait des patients de l'étude ont été consignés dans la section correspondante du **TPR**

6.4. Traitement prescrit et identité des médicaments étudiés

Tenoten(Le brevet ООО «NPF «Materia Medica Holding», Russie), n° LS-000542 du 19/11/2009, contient 0,003 g d'anticorps purifiés par affinité dirigés contre la protéine S-100 spécifique du cerveau (administrés sous forme active, représentée par un mélange hydroalcoolique de substance active ; la forme active de la substance active contient 10⁻¹⁵(ng/g de substance active maximum). Forme pharmaceutique : pastilles. Outre la substance active, la forme pharmaceutique contient les excipients suivants : lactose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Description : Comprimés cylindriques à faces plates et sécables, blancs ou blancs avec des taches vanille ou gris. Le médicament est conditionné en flacons de 50 comprimés. L'étiquette du flacon mentionne le nom du médicament, le numéro de lot et la date de péremption.

Le médicament standard a été utilisé dans l'étude.**680206, K 161007**Le

Tenoten possède un large spectre d'activités pharmacologiques psychotropes et neurotropes, incluant des effets anxiolytiques, antidépresseurs et neuroprotecteurs. Son effet anxiolytique, après administration unique ou répétée, est similaire à celui du diazépam ; cependant, contrairement à ce dernier, il ne produit ni myorelaxant ni sédatif.

Lors des deux premières consultations, les patients ont reçu deux flacons de médicament pour une semaine de traitement. Lors de la troisième consultation, ils ont reçu trois flacons pour deux semaines de traitement. Le médicament doit être pris selon le schéma suivant : deux comprimés cinq fois par jour par voie sublinguale, indifféremment des repas. La durée totale du traitement était de quatre semaines (un mois). Le choix de cette posologie et de cette durée de traitement s'est fondé sur les résultats d'études cliniques antérieures menées avec le Ténoten.

L'effet placebo Pour cette étude, le produit a été fabriqué par NPF Materia Medica Holding (Russie). La composition du placebo était identique à celle de Tenoten, mais ne contenait pas la substance active (anticorps à très faible dose). Les excipients utilisés étaient : le lactose, la cellulose microcristalline et le stéarate de magnésium.

Un placebo a été utilisé dans cette étude. **K171205, K231007**
L'emballage indiquait « Tenoten ». Le placebo était en tout point identique au médicament actif (comprimés et flacons), à l'exception du numéro de série sur l'emballage.

Le schéma posologique du placebo était identique à celui du Tenoten : 2 comprimés par voie sublinguale 5 fois par jour, indépendamment des repas. La durée totale du traitement était de 4 semaines (1 mois).

6.5. Traitements antérieurs et concomitants

Au cours de l'étude, les participants étaient autorisés à prendre les médicaments prescrits pour leur maladie principale, à condition que ces médicaments n'aient pas d'effet anxiolytique. La posologie et la fréquence d'administration des médicaments ont été maintenues constantes tout au long de l'étude, dans la mesure du possible. Tous les traitements concomitants ont été consignés dans la section appropriée du dossier médical individuel.

En cas d'insomnie sévère, des hypnotiques à action rapide comme le zolpidem et le zopiclon étaient prescrits aux doses habituelles. Dans la mesure du possible, l'utilisation de médicaments concomitants était réduite au minimum.

6.6. Efficacité et sécurité variables

L'efficacité et l'innocuité du traitement ont été évaluées lors des visites du patient chez le médecin (**Annexe 2**).

Les indicateurs suivants ont été analysés pour évaluer l'efficacité du traitement :

Critères d'efficacité primaires :

1. La proportion de patients répondeurs dans les groupes (réduction du score total selon l'échelle NAMA-A (**Annexe 3**) plus de 50 % de l'évaluation initiale) : évaluation dans les 1, 2 et 4 semaines suivant le début du traitement et dans les 4 semaines suivant la fin du traitement.
2. La réduction moyenne de l'anxiété selon l'échelle HAM-A : évaluation dans les 1, 2 et 4 semaines suivant le début du traitement et dans les 4 semaines suivant la fin du traitement.

Critères d'efficacité secondaires :

1. La réduction moyenne de l'anxiété selon l'échelle HADS (**Annexe 3**): une évaluation dans les 1, 2 et 4 semaines suivant le début de la thérapie et dans les 4 semaines suivant la fin du traitement.
2. La réduction moyenne de l'anxiété selon l'échelle de Spielberger (**Annexe 3**): une évaluation dans les 1, 2 et 4 semaines suivant le début de la thérapie et dans les 4 semaines suivant la fin du traitement.

Le traitement a été considéré comme efficace en cas d'amélioration significative des paramètres listés par rapport à leurs valeurs initiales.

Pour évaluer l'innocuité du traitement, les éléments suivants ont été pris en compte :

1. La présence et la nature des événements indésirables survenus pendant le traitement, et leur lien avec l'utilisation des médicaments.
2. La dynamique des paramètres de laboratoire (numération formule sanguine complète, analyse d'urine générale).
3. Évaluation de la dynamique de la maladie principale :

- chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (G-20) selon l'échelle de classification unifiée de la maladie de Parkinson (**Annexe 3**);
- Chez les patients atteints de troubles cérébrovasculaires (I67.2, I67.4, I69.3) : selon l'échelle d'évaluation de l'état fonctionnel (**Annexe 3**).

6.7. Mesure de la concentration du médicament

Le médicament Tenoten contenant des doses infimes d'anticorps purifiés par affinité dirigés contre la protéine cérébrale spécifique S-100, il a été impossible de déterminer leur concentration plasmatique. La sensibilité des méthodes physico-chimiques d'analyse modernes (chromatographie en phase gazeuse, chromatographie liquide à haute performance, chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse) ne permet pas la détection de telles concentrations et, par conséquent, l'étude de la pharmacocinétique du médicament.

6.8. Assurance qualité des données

Tous les travaux cliniques réalisés conformément à ce rapport sont conformes aux normes de qualité pour les études cliniques en Fédération de Russie et à la réglementation européenne GCP.

L'étude a été supervisée par des représentants autorisés du promoteur, qui ont évalué périodiquement la précision du produit de comblement TPR et l'étude dans son ensemble. Les chercheurs ont donné aux représentants du promoteur un accès complet à tous les documents relatifs à cet essai clinique.

6.9. Méthodes statistiques utilisées dans le rapport

Pour tous les indicateurs (variables), la moyenne arithmétique, l'erreur standard de la moyenne et l'écart type ont été calculés à chaque étape de l'étude. La significativité statistique des différences entre les caractères quantitatifs a été évaluée à l'aide de tests non paramétriques (test U de Mann-Whitney et test des rangs signés de Wilcoxon) et de tests paramétriques (test t de Student pour échantillons appariés et test t).

(Test t de Student pour échantillons indépendants). La significativité statistique des différences entre les caractéristiques qualitatives a été évaluée à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher. Pour analyser les relations entre les caractéristiques, une analyse de corrélation (méthodes de Pearson et de Spearman) et une analyse de régression ont été utilisées.

7. Patients inclus dans l'étude

L'étude a inclus 62 patients (38 hommes, 24 femmes) âgés de 37 à 75 ans présentant les troubles neurologiques suivants :

- 31 patients atteints de la maladie de Parkinson (G20)
- 31 patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire chronique (diagnostic de la artériosclérose cérébrale (I67.2) - 5 patients, encéphalopathie hypertensive (I67.4) - 17 patients, les conséquences d'un infarctus cérébral (I69.3) - 8 patients).

Les patients ont été répartis en groupes comme suit : 32 patients ont été randomisés dans le groupe Tenoten, 30 patients dans le groupe placebo (**Annexe 4**).

8. Évaluation de l'efficacité

8.1. Groupes de données analysés

L'analyse de l'efficacité clinique a été réalisée sur la base des données de tous les patients qui ont terminé le traitement complet selon le protocole de l'étude (n=62, dont 32 dans le groupe Tenoten et 30 dans le groupe placebo).

8.2. Caractéristiques démographiques initiales et autres caractéristiques

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de $59,5 \pm 2,00$ ans dans le groupe Tenoten et de $59,97 \pm 1,91$ ans dans le groupe placebo, la durée moyenne

L'âge de la maladie au début de l'étude était de $6,13 \pm 1,22$ ans dans le groupe Tenoten et de $6,55 \pm 0,89$ ans dans le groupe placebo.

L'âge moyen du sous-groupe de patients atteints d'EP inclus dans l'étude était de 61,43 $\pm$ 3,02 ans chez les personnes prenant du Tenoten et de 61,14 $\pm$ 2,9 ans chez les personnes prenant un placebo ; la durée moyenne de la maladie au début de l'étude était de $6,13 \pm 1,15$ ans chez les personnes prenant du Tenoten et de $8,0 \pm 1,48$ ans chez les personnes prenant un placebo.

L'âge moyen du sous-groupe de patients atteints de MCV inclus dans l'étude était de $57,94 \pm 2,52$ ans chez ceux prenant du Tenoten et de $58,87 \pm 2,56$ ans chez ceux prenant un placebo ; la durée moyenne de la maladie au début de l'étude était de $5,94 \pm 2,03$ ans chez ceux prenant du Tenoten et de $5,29 \pm 2,56$ ans chez ceux prenant un placebo.

Par conséquent, en termes d'âge et de durée de la maladie principale, les groupes Tenoten et placebo (tant dans l'ensemble du groupe de patients atteints de troubles neurologiques que dans les sous-groupes de patients atteints de MP et de MCV chroniques) étaient homogènes.

De nombreux patients présentaient des maladies concomitantes (Tableau 1).

Le groupe de patients atteints de troubles cérébrovasculaires chroniques incluant des patients souffrant d'athérosclérose cérébrale et d'encéphalopathie hypertensive chronique, les conséquences d'un infarctus cérébral étaient plus fréquentes chez les patients hypertendus et athéroscléreux. La fréquence des autres comorbidités était comparable dans les deux groupes.

Tableau 1.

Maladies concomitantes chez les patients inclus dans l'étude (n=62).

Maladie	Quantité absolue (n)	Quantité relative (%)
Hypertension artérielle	32	51,6
athérosclérose		
- Athérosclérose généralisée	13	20.9
- Cardiopathie ischémique	6	9.7
- Hypercholestérolémie	1	1.6
- État après endartériectomie carotidienne	1	1.6
- Ischémie chronique des membres inférieurs	1	1.6
arythmies cardiaques		
- Tachycardie paroxystique	1	1.6
- fibrillation auriculaire	4	6.5
- Syndrome de dysfonctionnement sinusal, une affection survenant après l'implantation d'un stimulateur cardiaque	1	1.6
Gastrite chronique et/ou gastroduodénite	7	11.3
Ulcère gastrique et ulcère duodénal	3	4.8
cholécystite chronique	4	6.5
pancréatite chronique	2	3.2
Maladies de la thyroïde (thyroïdite de Maladie de Hashimoto (goitre thyrotoxique diffus)	4	6.5
Ostéochondrose	4	6.5
Glaucome	3	4.8
Cataracte	2	3.2
Maladies veineuses des membres inférieur	2	3.2
Bronchite chronique	2	3.2
prostatite chronique	2	3.2
Baisse	1	1.6
diabète sucré de type 2	1	1.6
Malformation cardiaque combinée	1	1.6
Rhumatisme	1	1.6
Urolithiase	1	1.6
Pyélonéphrite chronique	1	1.6
allergie polyvalente	1	1.6
kystes dermoïdes de l'ovaire	1	1.6
État après hystérectomie	1	1.6

Un traitement concomitant a été prescrit à 100 % des patients : les patients atteints de la maladie de Parkinson ont reçu le traitement standard de leur maladie (lévodopa, agonistes des récepteurs de la dopamine, amantadine) ; les patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire chronique ont reçu un traitement à base d'aspirine (patients ayant subi un accident vasculaire cérébral), de statines (patients atteints d'athérosclérose) et d'un traitement antihypertenseur (patients présentant une hypertension artérielle ont reçu des inhibiteurs de l'ECA, des bêta-bloquants et des inhibiteurs calciques).

Tous les patients inclus présentaient une anxiété cliniquement significative, confirmée par des scores élevés aux échelles HAM-A et HADS. Le score total à l'échelle d'anxiété HAM-A était de $27,28 \pm 0,66$ points dans le groupe Tenoten et de $26,37 \pm 0,6$ points dans le groupe placebo ; le score total à la sous-échelle d'anxiété HADS était de $14,75 \pm 0,46$ points dans le groupe Tenoten et de $15,7 \pm 0,41$ points dans le groupe placebo. Ainsi, les patients atteints de maladies neurologiques randomisés dans les groupes Tenoten et placebo présentaient des niveaux d'anxiété similaires, tant pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude que lors des analyses de sous-groupes pour la maladie de Parkinson et les maladies cardiovasculaires (tableau 2).

Les patients des groupes Tenoten et placebo (dans l'ensemble du groupe et dans les sous-groupes MP et MCV) ont également été comparés selon d'autres paramètres étudiés : la sous-échelle de dépression de l'échelle HADS, l'échelle de Spielberger et l'échelle d'invalidité de Sheehan. Au sein du sous-groupe MCV, les patients des groupes Tenoten et placebo ne présentaient pas de différence significative concernant les principaux critères du questionnaire d'évaluation fonctionnelle. Dans le sous-groupe MP, les patients du groupe placebo ont obtenu des scores légèrement supérieurs à ceux des patients du groupe Tenoten à l'échelle UPDRS (tableau 2).

Tableau 2.

**Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude, avec leur répartition
en groupes et sous-groupes.**

Indices (points)	TENOTEN			PLACEBO		
	Tout au long de grappe (n=32)	Les patients avec EP (n=16)	Les patients avec une maladie cardiovasculaire (n=16)	Tout au long de grappe (n=30)	Les patients avec EP (n=15)	Les patients avec une maladie cardiovasculaire (n=15)
Score total selon l'échelle HAM-A	27,28±0,66	26,38±0,82	28,19±1,01	26,37±0,6	27,13±0,65	25,6±0,9
Score total selon l'échelle A ADOLESCENT						
sous-échelle d'anxiété	14,75±0,46	15±0,68	14,24±0,63	15,7±0,41	16,93±0,34	14,47±0,59
sous-échelle de dépression	10,75±0,44	9,75±0,56	11,35±0,61	11,03±0,47	11,6±0,47	10,47±0,81
Score total selon l'échelle de Spielberger						
sous-échelle d'anxiété réactif	60,09±1,05	59,31±1,71	59,82±1,24	60,8±1,07	63±1,06	58,6±1,7
sous-échelle d'anxiété personnel	62,28±0,97	62,69±1,76	60,82±0,88	59,5 ± 1,25	61,53±1,82	57,47±1,61
Échelle de Invalidité de Sheehan	17,13±0,89	17,88±1,3	16,06±1,22	18,43±0,83	20,87±0,75	16,0±1,2
Questionnaire du état fonctionnel :						
fonctions physiques			95,02 ± 2,67	-	-	88,43 ± 6,27
fonctions psychologiques	-	-	41,88±3,14	-	-	48,8±1,71
fonction sociale	-	-	83,33±4,44	-	-	78,89±6,6
fonction d'interaction	-	-	60,47±4,15	-	-	54,93±3,79
Échelle UPDRS	-	67,31±3,23	-	-	76,32±3,1	-

Les résultats des examens de laboratoire (numération formule sanguine complète, examen général des urines) n'ont montré aucune altération pathologique de l'état des patients au moment de leur inclusion dans l'étude.

Ainsi, compte tenu des données de dépistage primaire des patients effectuées avant le début du traitement, les deux groupes (Ténoten et placebo) ont été constitués de manière uniforme : les patients randomisés dans ces groupes présentaient des caractéristiques initiales très similaires.

8.3. Résultats de l'évaluation de l'efficacité

8.3.1 Critères d'efficacité primaires

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était l'évaluation de l'anxiété à l'aide de l'échelle HAM-A. L'évolution du score total de l'échelle HAM-A chez les patients traités par Tenoten est présentée à l'annexe 5 ; l'évolution de ce score chez les patients des groupes Tenoten et placebo à la fin du traitement et à la fin de la période de contrôle est présentée dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3.

Dynamique du score total des patients examinés selon l'échelle HAM-A.

Indices	TENOTEN (n=32)			PLACEBO (n=30)		
	Initial	Au terminer thérapie	Une fois terminé la période contrôle	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période contrôle
Score total selon l'échelle HAM-A, points	27,28±0,66	14,74±0,74	14,13±0,68	26,37±0,6	22,83±1,05	24,03±0,89
Le pourcentage de réduction de valeur HAM-A en comparant avec le initial, %	-	- 45,63±2,61	- 48,19±2,1	-	- 13,96±3,38	- 9,21±2,68

Les données présentées (tableau 3) montrent qu'après 4 semaines de traitement, une tendance positive a été observée chez les patients atteints de troubles neurologiques, avec une diminution du syndrome anxieux : dans l'ensemble du groupe, l'anxiété a diminué de $45,63 \pm 2,61$ %, selon l'échelle HAM-A, et dans le groupe placebo de $13,09 \pm 3,38$ % ($p < 0,05$). L'effet anxiolytique du médicament s'est maintenu, puisque 4 semaines après la fin du traitement, l'anxiété a diminué de $48,19 \pm 2,1$ % dans l'ensemble du groupe et de $9,21 \pm 2,68$ % dans le groupe placebo ($p < 0,05$).

Le pourcentage de patients ayant répondu au traitement médicamenteux, comme en témoigne une réduction du score total HAM-A de plus de 50 % par rapport au score initial (tableau 4), était de à la fin de l'étude

thérapie 41,3% dans l'ensemble du groupe Tenoten et 6,7% ($p < 0,05$) dans le groupe placebo; et à la fin de la période de contrôle 44,6% dans le groupe Tenoten et 0% ($p < 0,05$) dans le groupe placebo.

Tableau 4.

Le pourcentage de patients ayant répondu au traitement médicamenteux à l'étude.

Groupe de patients	Visite 3 (2 semaines de thérapie)	Visite 4 (4 semaines de thérapie)	Visitez 5 (4 semaines plus tard) (pour terminer la thérapie)
Patients du groupe Tenoten (n=32)	3.1	41,3	44,6
Patients du groupe placebo (n=30)	0	6.7	0
Patients du groupe Tenoten atteints d'EP (n=16)	0	20	26.7
Patients du groupe Tenoten atteints de MCV (n=16)	6.3	62,5	62,5

Lors de l'évaluation de l'effet anxiolytique dans les sous-groupes de patients atteints de MP et de MCV (Tableau 5, Annexes 6 et 7), il convient de souligner que l'effet anxiolytique chez les patients atteints de troubles cérébrovasculaires chroniques était légèrement supérieur à celui observé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Ceci s'est manifesté à la fois par une diminution de l'anxiété selon l'échelle HAM-A (à la fin du traitement, le niveau d'anxiété selon l'échelle HAM-A a diminué de $53,09 \pm 2,02$ % dans le groupe de patients atteints de MCV chronique et de $37,68 \pm 4,08$ % dans le groupe de patients atteints de MP ; à la fin de la période de contrôle, le niveau d'anxiété selon l'échelle HAM-A a diminué de $52,98 \pm 2,42$ % dans le groupe de patients atteints de MCV chronique et de $43,07 \pm 3,02$ % dans le groupe de patients atteints de MP), et par une proportion plus élevée de patients ayant répondu au traitement (à la fin du traitement, le taux de réponse pour cet indice était de 62,5 % dans le groupe de patients atteints de MCV chronique et de 20 % dans le groupe de patients atteints de PE ; à la fin de la période de contrôle, cet indice était de 62,5 % dans le groupe de patients atteints de MCV chronique et de 26,7 % dans le groupe de patients atteints de PE).

Tableau 5.

Dynamique du score total selon l'échelle HAM-A chez les patients atteints de MP et ECV.

Sous-groupes de patients	TENOTEN			PLACEBO		
	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle
EP	26,38±0,82	16,4±1,21	15±1,01	27,13±0,65	26,07±1,05	26,78±0,64
VEC	28,19±1,01	13,19±0,7	13,31±0,9	25,6±0,9	19,6±1,41	21,2 ± 1,31

8.3.2 Critères d'efficacité secondaires

L'évaluation des résultats du traitement des patients selon l'échelle HADS a également démontré les effets anxiolytiques et antidépresseurs du médicament (Annexe 5, Tableau 6), qui se sont manifestés par la diminution du niveau d'anxiété (sous-échelle d'anxiété HADS) et de dépression (sous-échelle de dépression HADS) à la fois à la fin du traitement et dans les 4 semaines suivant la fin de la thérapie, par rapport au placebo.

Tableau 6.

Évolution du score total selon l'échelle HADS chez les patients qui ont participé à l'étude.

Sous-échelle, points	TENOTEN (n=32)			PLACEBO (n=30)		
	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle
Anxiété	14,75±0,46	7,74±0,53	7,61±0,49	15,7±0,41	12,93±0,8	13,1±0,69
Dépression	10,75±0,44	6,23±0,34	5,87±0,31	11,3±0,47	9,57±0,58	9,63±0,52

Lors de l'évaluation de l'effet anxiolytique dans les sous-groupes de patients atteints de la maladie de Parkinson et de maladies cardiovasculaires (tableau 7, annexes 6 et 7), il convient de souligner que, comme pour l'échelle HAM-A, l'effet anxiolytique était légèrement supérieur chez les patients souffrant de troubles cérébrovasculaires chroniques par rapport à ceux atteints de la maladie de Parkinson. Ceci s'est traduit par une réduction plus importante du niveau d'anxiété, mesurée par la sous-échelle d'anxiété de l'échelle HADS. Un effet antidépresseur plus marqué a été observé chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.

L'administration de Tenoten a induit une réduction plus importante de la dépression chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, évaluée par la sous-échelle de dépression de l'échelle HADS. Il convient toutefois de noter que les scores de dépression initiaux des patients atteints de maladies cardiovasculaires étaient plus élevés que ceux des patients atteints de la maladie de Parkinson. Les effets anxiolytiques et antidépresseurs de Tenoten se sont maintenus chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et de maladies cardiovasculaires, comme en témoigne leur persistance jusqu'à quatre semaines après la fin du traitement.

Tableau 7.

Dynamique du score total selon l'échelle HADS chez les patients atteints de MP et ECV.

Sous-groupe de patients	TENOTEN			PLACEBO		
	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle
Sous-échelle de Anxiété, points						
EP	15,5±0,68	8,8±0,97	8,8 ± 0,74	16,93±0,34	16,0±0,53	15,6±0,36
VEC	14,24±0,63	6,75±0,39	6,5±0,52	14,47±0,59	9,87±1,0	10,6±0,97
Sous-échelle de Dépression, points						
EP	9,75±0,56	6,67±0,51	6,07±0,36	11,6±0,47	11,4±0,56	11,0±0,61
VEC	11,35±0,61	5,81±0,45	5,69±0,51	10,47±0,81	7,73±0,77	8,27±0,7

Dès la deuxième semaine de traitement, une diminution du niveau d'anxiété a été observée chez les patients traités par Tenoten, comparativement au groupe placebo, selon l'échelle de Spielberger (tableau 8, annexe 5). Cette diminution a atteint son maximum à la fin du traitement (4 semaines). Il est à noter que l'anxiété réactionnelle a diminué légèrement plus que l'anxiété personnelle, selon l'échelle de Spielberger. L'effet anxiolytique de Tenoten s'est également maintenu pendant 4 semaines après la fin du traitement.

Tableau 8.

**Évolution du score total selon l'échelle de Spielberger chez les patients qui ont
ont participé à l'étude.**

Sous-échelle, points	TENOTEN (n=32)			PLACEBO (n=30)		
	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle
Anxiété réactif	60,09±1,05	43,48±1,06	43,65±0,85	60,8±1,07	54,0 ± 1,58	56,67±1,27
Anxiété personne	62,28±0,97	50,58±1,25	49,45±1,04	59,5 ± 1,25	55,93±1,55	56,47±1,33

Lors de l'évaluation de l'effet anxiolytique dans les sous-groupes de patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) et de maladies cardiovasculaires (MCV) (tableau 9, annexes 6 et 7), il convient de noter que, comme pour les autres échelles, l'effet anxiolytique chez les patients souffrant de troubles cérébrovasculaires chroniques était légèrement supérieur à celui observé chez les patients atteints de la MP, comme en témoigne la diminution du niveau d'anxiété selon l'échelle de Spielberger. L'anxiété réactionnelle était davantage réduite chez les patients atteints de MCV traités par Tenoten (comparativement aux patients sous placebo et aux patients atteints de MP). Le niveau d'anxiété personnelle chez les patients atteints de MP et de MCV traités par Tenoten diminuait de façon similaire, et de façon plus marquée que chez les patients sous placebo. Il est également à noter que la réduction de l'anxiété réactionnelle et personnelle chez les patients atteints des deux affections traités par Tenoten était persistante, cet effet se maintenant jusqu'à quatre semaines après la fin du traitement.

Tableau 9.

**Dynamique du score total selon l'échelle de Spielberger chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et
ECV.**

Sous-groupes des patients	TENOTEN			PLACEBO		
	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle
Anxiété réactive, points						
EP	59,31±1,71	46,4±1,57	46,67±1,13	63,0±1,06	58,6±1,59	60,47±1,19
VEC	59,82±1,24	40,75±1,07	40,81±0,78	58,6±1,7	49,4±2,19	52,87±1,8
Anxiété personnelle, points						

EP	62,69±1,76	53,2±2,27	51,0±1,91	61,53±1,82	61,07±1,55	60,6±1,43
VEC	60,82±0,88	48,13±0,82	48,0±0,84	57,47±1,61	50,8±1,95	52,33±1,69

Les résultats du questionnaire d'incapacité de Sheehan (tableau 10) constituaient un critère supplémentaire d'évaluation du traitement de l'anxiété et de la dépression chez les patients. Dans l'ensemble du groupe et dans les sous-groupes de patients atteints de la maladie de Parkinson et de maladies cardiovasculaires traités par Tenoten, une diminution du niveau d'incapacité a été observée par rapport au groupe placebo, selon les déclarations des patients à la fin du traitement et dans les 4 semaines suivant son arrêt.

Dans le même temps, chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson traités par Tenoten, une amélioration du sommeil a été constatée dès la deuxième semaine de traitement, se manifestant par un endormissement facilité et une diminution du nombre de réveils nocturnes.

Tableau 10.

Dynamique du score total selon le questionnaire d'invalidité de Sheehan dans les patients qui ont participé à l'étude.

Sous-groupes de les patients, points	TENOTEN			PLACEBO		
	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle	Initial	Une fois terminé thérapie	Une fois terminé la période de contrôle
Tous les patients traités	17,13±0,89	13,16±0,86	12,59±0,79	18,43±0,83	17,57±1,06	18,1±0,93
Patients atteints EP	17,88±1,3	13,16±0,86	12,59±0,79	20,87±0,75	21,2±1,08	21,33±0,79
Patients atteints VEC	16,06±1,22	12,38±1,14	12,36±1,26	16,0±1,2	13,93±1,27	14,87±1,2

8.4. Conclusions de l'évaluation de l'efficacité

1. Un effet anxiolytique significatif du Ténoten a été démontré dans le Cas de patients atteints de maladies neurologiques (maladie de Parkinson, maladie cérébrovasculaire chronique). Pendant le traitement de cette catégorie de patients pendant plus de 4 semaines à une dose de 2

La prise de comprimés par jour a montré une tendance positive significative pour les paramètres suivants :

- La réduction du score total sur l'échelle HAM-A de 45,63 % ;
- Le pourcentage élevé de patients (41,3 %) dont le score total a diminué de plus de 50 % selon l'échelle HAM-A ;
- La réduction du score total de la sous-échelle d'anxiété HADS dans 47,53 % ;
- La réduction du score total de la sous-échelle d'anxiété réactive de l'échelle de Spielberger de 27,64 % et de la sous-échelle d'anxiété personnelle de l'échelle de Spielberger de 18,78 %.

2. Un effet antidépresseur du Ténoten a été démontré dans les cas de Chez les patients atteints de maladies neurologiques (maladie de Parkinson, maladie cérébrovasculaire chronique), un traitement par Tenoten (2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines) a permis d'observer une réduction statistiquement significative de 42,05 % du score total de la sous-échelle d'anxiété de l'échelle HADS.

3. Les effets anxiolytiques et antidépresseurs du Ténoten ont été maintenus. 4 semaines après la fin du traitement, aussi bien dans le groupe de patients atteints de troubles neurologiques en général que dans les sous-groupes de patients atteints de maladies cardiovasculaires et de la maladie de Parkinson.

4. L'effet anxiolytique du Ténoten était légèrement plus prononcé dans le Les patients atteints de maladies cardiovasculaires chroniques présentaient un effet plus marqué que les patients atteints de la maladie de Parkinson, mais dans les deux groupes, cet effet était plus important que dans le groupe placebo.

9. Évaluation de la sécurité

9.1. Événements indésirables

L'analyse de sécurité a inclus les données de tous les patients participant à l'étude (n=62) pendant toute la période de surveillance.

Le médicament a été bien toléré par les patients, de façon comparable au placebo : des effets indésirables ont été observés chez un patient du groupe Tenoten (brûlures d'estomac, éructations) et chez un patient du groupe placebo (brûlures d'estomac, troubles du système nerveux autonome). Tous les patients des deux groupes participant à l'étude ont terminé le traitement dans les délais prévus par le protocole ; aucun patient n'a interrompu le traitement avant la date prévue.

9.2. Évaluation des données de laboratoire

L'absence d'anomalies pathologiques dans l'hémogramme et l'analyse d'urine a confirmé l'innocuité du traitement administré. Comme le montrent les données présentées (tableau 11, annexes 8 et 9), les différences observées dans les paramètres biologiques analysés, selon la visite et le groupe, n'ont pas atteint le seuil de signification statistique et sont restées inférieures aux limites de tolérance physiologique.

Tableau 11.

Les valeurs des principaux paramètres de laboratoire des patients avant et après du traitement.

Concept	TENOTEN (n=32)		PLACEBO (n=30)	
	Initial	4 semaines de traitement	Initial	4 semaines de traitement
Hémoglobine (g/l)	132,87±2,04	130,52±2,46	136,97±2,33	133,12±2,34
Érythrocytes (x10) ¹² /l)	4,19±0,06	4,16±0,07	4,25±0,06	4,27±0,07
Leucocytes (x10) ⁹ /l)	5,21±0,19	5,22±0,18	5,71±0,26	5,49±0,24
Neutrophiles (%)	58,65±1,3	60,0±1,28	59,79±1,39	59,33±1,71
Basophiles (%)	0,47±0,09	0,74±0,17	0,29±0,11	0,63±0,12
Éosinophiles (%)	3,16±0,72	3,37±0,68	1,9±0,28	2,38±0,31
Lymphocytes (%)	29,81±1,66	26,61±1,95	31,14±1,32	28,4±1,31
Monocytes (%)	6,48±0,51	6,26±0,66	5,97±0,68	6,76±0,64
SGV (mm/heure)	12,94±1,31	12,44±0,86	10,34±1,06	11,04±1,49
densité urinaire	1013,0±0,81	1013,36±0,92	1013,32±0,9	1014,27±0,92

9.3. Évaluation de la dynamique de la maladie principale

L'impact du traitement sur l'évolution de la maladie sous-jacente a été évalué chez les patients atteints de la maladie de Parkinson selon l'échelle UPDC (tableau 12) et chez les patients présentant des troubles cérébrovasculaires selon l'échelle GFS (tableau 13). Comme le montrent ces données, le traitement par le médicament étudié (Ténoten et placebo) n'a pas entraîné de modifications significatives des symptômes neurologiques évalués selon les échelles susmentionnées, ce qui démontre la sécurité de ces médicaments.

Tableau 12.

Évaluation de l'impact du traitement dans les cas de maladie de Parkinson (selon l'échelle UPDRS).

Évaluation selon les échelle (points)	TENOTEN (n=16)			PLACEBO (n=15)		
	Initial	4 semaines de traitement	8 semaines contrôle	Initial	4 semaines de traitement	8 semaines contrôle
ponctuation total	61,31±3,23	64,6±3,02	63,77±2,71	76,32±3,1	73,53±3,35	75,71±2,68
Sous-échelles :						
activité mentale	5,25±0,46	4,93±0,44	4,67±0,37	5,87±0,39	6,36±0,41	6,21±0,41
Activités de Vie quotidienne	19±1,06	18,27±1,07	18,27±0,94	21,73±1,04	21,09±1,21	21,71±1,02
activité motrice	43,06±2,21	41,27±1,9	40,7±1,79	46,81±1,66	46,77±2,62	47,73±1,86

Tableau 13.

Évaluation de l'impact du traitement dans les cas de maladies cardiovasculaires chroniques (selon la questionnaire sur l'état fonctionnel).

Sous-échelles (points)	TENOTEN (n=16)			PLACEBO (n=15)		
	Initial	4 semaines de traitement	8 semaines contrôle	Initial	4 semaines de traitement	8 semaines contrôle
fonctions physiques	95,02 ± 2,67	99,4±0,6	98,41±1,33	88,43 ± 6,27	90,62±6,21	90,37±6,38
fonctions psychologique	41,88±3,14	52,5±3,26	49,14±2,35	48,8±1,71	52±2,34	50,4±1,65
fonction sociale	83,33±4,44	91,67±3,73	90,48±4,18	78,89±6,6	83,33±6,3	81,11 ± 6,27
fonction de interaction	60,47±4,15	62,75±3,75	58,29±4,04	54,93±3,79	55,47±3,7	52,53±2,94

Par conséquent, les médicaments utilisés dans l'étude (Ténoten et placebo) aux doses et à la durée d'utilisation indiquées sont sans danger pour les patients atteints de MP chronique et de MCV.

9.4. Conclusions de l'évaluation de la sécurité

1. Le médicament Tenoten est sûr lorsqu'il est utilisé chez les patients atteints de maladies neurologiques (MP et MCV chroniques) à une dose de 10 comprimés par jour pendant 4 semaines.

2. L'innocuité du médicament a été confirmée par l'absence d'effets secondaires, effets indésirables, absence d'effet sur la dynamique de la maladie principale, ainsi que sur la stabilité des paramètres de laboratoire pendant le traitement.

10. Observations générales et conclusions

Le Tenoten (contenant une dose ultra-faible d'anticorps purifiés par affinité dirigés contre la protéine S-100) est un nouveau médicament destiné au traitement de l'anxiété. Des études cliniques ont démontré sa grande efficacité et son innocuité chez les patients atteints de troubles neurologiques (maladie de Parkinson, maladies cardiovasculaires chroniques).

Un traitement de 4 semaines par Tenoten à la dose de 10 comprimés par jour a produit un effet anxiolytique et antidépresseur supérieur à celui du placebo. Ces effets anxiolytiques et antidépresseurs ont persisté jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement.

Les effets thérapeutiques du Ténoten étaient légèrement plus marqués chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires chroniques que chez ceux atteints de la maladie de Parkinson. Cependant, dans les deux sous-groupes de patients, les effets anxiolytiques et antidépresseurs du Ténoten étaient supérieurs à l'effet placebo.

L'étude a démontré la grande sécurité d'emploi de Tenoten : l'utilisation du médicament par des patients atteints de maladies neurologiques n'a pas entraîné d'effets indésirables.

Les effets indésirables ont été bien tolérés ; aucune altération pathologique n'a été observée dans l'hémogramme et l'analyse d'urine, et l'évolution de la maladie sous-jacente n'a pas été modifiée. Au vu des résultats obtenus, la conclusion suivante peut être tirée :

1. Le Tenoten a un effet anxiolytique chez les patients atteints de maladies neurologiques (maladie de Parkinson, formes chroniques de maladies cérébrovasculaires) : l'utilisation du médicament à une dose de 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines a entraîné une diminution des symptômes d'anxiété et de dépression.
2. L'effet anxiolytique de Tenoten est persistant et dure jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement.
3. Ténoten est sans danger pour les patients atteints de maladies neurologiques lorsqu'il est utilisé à une dose de 10 comprimés par jour pendant 4 semaines : le médicament ne provoque pas d'effets indésirables, n'influence pas les données de la numération sanguine complète et de l'examen général des urines, et n'influence pas la gravité des symptômes neurologiques.
4. Compte tenu de la grande efficacité et de l'innocuité de Tenoten, ce médicament peut être recommandé aux patients atteints de maladies neurologiques accompagnées de troubles anxieux.

Chercheur principal :

Directeur adjoint des études au Centre scientifique de neurologie de l'Académie russe des sciences médicales, professeur, docteur en sciences médicales SN Illarioshkin

Chercheurs :

Chercheur associé au Centre scientifique de neurologie de l'Académie russe des sciences médicales, candidat au doctorat en sciences médicales. M.A. Domashenko

Chercheur associé au Centre scientifique de neurologie de l'Académie russe des sciences médicales, candidat au doctorat en sciences médicales. M.V. Yershova

Médecin au Centre scientifique de neurologie de l'Académie russe des sciences médicales, candidat au doctorat en sciences médicales T.A. Bolotova

Je certifie les signatures d'Illarioshkina SN, Domashenko M.A., Yershova M.V., Bolotova T.A.

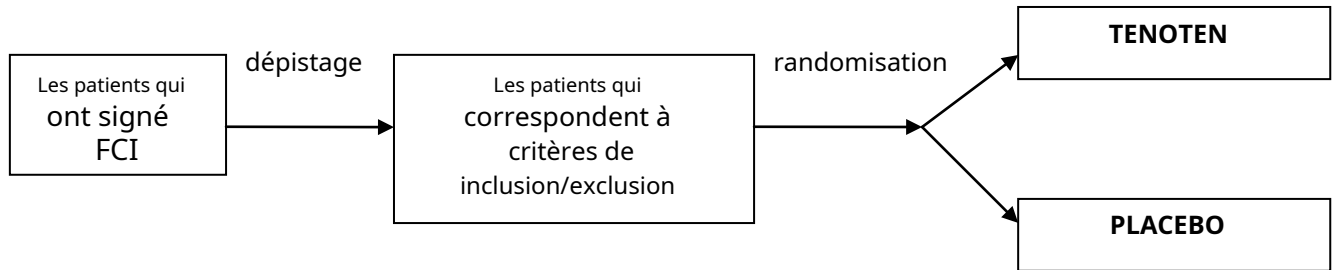
Littérature

1. Burov YV, Salimov R.M. Influence des substances pharmacologiques sur l'agression intraspécifique // Bulletin. expert.. biol. – 1976. - Vol. 15, No. 5. - Pages 64-67.
2. Crevoisier C., et al. Biodisponibilité de la L-dopa après administration de Madopar HBS chez des volontaires sains // Eur Neurol 1987. - Vol. 27, Suppl.1. - P. 36-46.
3. Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets A.A., Yakhno NN // Maladies du système nerveux. Guide pour les médecins. écrit par Yakhno NN, Shtulman DR - M. - 2001. - T.1. - pp. 231–302.
4. Dawson GR, Tricklebank MD, Utilisation du labyrinthe en croix surélevé dans la recherche de nouveaux agents anxiolytiques // Trends in Pharmacol. Sci. - 1995.- Vol.16, N 2.- P. 33-36.
5. Dunham NW, Miya TS Note sur un appareil simple pour détecter un déficit neurologique chez les rats // J. Amer. Pharm. Ass. - 1957. - Vol. 46. - P.208-209.
6. Fedorova NV Traitement et réadaptation des patients atteints de la maladie de Parkinson. // Résumé de thèse de doctorat. ... doc. en sciences médicales. - M. - 1996.
7. Fedorova NV, Shtok VN Stratégie et tactiques pour le traitement de la maladie de Parkinson // Concilium Medicum. - 2001. - Vol. 3, No. 5. - Pages 237–242.
8. Guy W, et al. État du traitement initial et sa relation avec la durée de la période de sevrage. // Manuel d'évaluation en psychopharmacologie révisé. Rockville, MD : Département de la santé, de l'éducation et du bien-être social des États-Unis. - 1976. - P. 217–222.
9. Jackowski A, Crockard A, Burnstock G, Russell RR, Kristek F. L'évolution temporelle des changements physiopathologiques intracrâniens suite à une hémorragie sous-arachnoïdienne expérimentale chez le rat // JCBFM. - 1990. - N 10. - P. 835-849.
10. Korablev M.V., Lukienko PI // Médicaments aux propriétés antihypoxiques. - Minsk : Biélorussie - 1976. – page. 28-37.
11. Makarenko A.N., Kositsyn NS, Karpenko SV, Mishina VA Modélisation de l'hémorragie locale dans le cerveau // A. c. № 1767518 du 03.11.1990
12. Molodavkin H.M., Voronina T.A. Système multicanal pour la recherche de tranquillisants et l'étude des mécanismes de leur action selon la méthode du conflit // Pharmacol. extper. et clin. - 1995. - Vol. 58, No. 2. – p. 54-56.
13. Nomura S., Shimizu J., Kinjo M. et al. Un nouveau test comportemental pour les médicaments antidépresseurs // Eur. J. Pharmacol. - 1982. - Vol. 83, N3-4. - P. 171-175.
14. Ortel V.Kh., Korshunov A.M. Traitement de la maladie de Parkinson. // Journal of Neurology. - 1999. - № 6 – pp. 45–49.
15. Poewe W.H., et al. Traitement des fluctuations motrices dans la maladie de Parkinson avec une préparation orale à libération prolongée de L-dopa : observations cliniques et pharmacocinétiques. // Clin Neuropharmacol. - 1986. - N 9, Suppl.1. - P. 430.
16. Porsolt RD, Anton G., Blavet N., Jalfre M. Désespoir comportemental chez les rats : un nouveau modèle sensible au traitement antidépresseur // Europ. J. Pharmacol. – 1978. - Vol.47. - P. 379-391.

17. Romanova HA, Barskov IV, Ostrovskaya RU, Gudasheva T.A., Viktorov IV Troubles comportementaux et morphologiques causés par une thrombose bilatérale photo-induite des vaisseaux cérébraux dans le cortex frontal du cerveau de rat // Physiologie pathologique et thérapie expérimentale.- 1998. - № 2.- Pages 8-10.
18. Sanger DJ, Perrault G., Morel E., et al., Modèles animaux et développements récents dans la recherche de nouveaux anxiolytiques // Dans : Modèles animaux en psychopharmacologie., Adv. Pharmacol. Sci., (Oliver B., Mos J., Slangen JL, eds), Birkhauser Verlag Basel. - 1991. - P. 3-14.
19. Shtok VN, Fedorova NV Principes contemporains du traitement de la maladie de Parkinson // Russian Journal of Medicine. - 1998. - Vol. 6, No. 13. - Pages 837-844.
20. Siegfried J. Valeur thérapeutique du Madopar HBS : jugement après 2 ans d'expérience. // Eur. Neurol. - 1987. - Vol. 27, Suppl.1. - P. 98-104.
21. Triet D. Modèles animaux pour l'étude des agents anxiolytiques, une revue // Neurosci. Biobehav. Reviews.- 1985. - Vol. 9. - P. 203-222.
22. Vogel JR, Beer B., Clody DE Une procédure de conflit simple et fiable pour tester les agents anxiolytiques // Psychopharmacologia (Berlin). - 1971. - Vol. 21. - P.1-7.
23. Voronina T.A., Ostrovskaya RU Instructions méthodologiques pour l'étude de l'activité nootrope des substances pharmacologiques. // Manuel d'étude expérimentale (préclinique) des nouvelles substances pharmacologiques. - M. - 2000. - Pages 153-158.
24. Voronina T.A., Seredinin SB Instructions méthodologiques pour l'étude de l'effet tranquillisant (anxiolytique) des agents pharmacologiques // Manuel d'étude expérimentale (préclinique) des nouvelles substances pharmacologiques. - M. Ministère de la Santé de la Fédération de Russie - IIA, SA Remedium.- 2000. - Pages 126-130.
25. Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. Induction d'un infarctus cérébral reproductible par thrombose photochimiquement initiée // Ann. Neurol. - 1985. - Vol. 17. - P. 497-504.
26. Watson BD. Modèles animaux d'ischémie cérébrale et d'accident vasculaire cérébral induits photochimiquement // Dans : Physiopathologie, diagnostic et prise en charge. Désir cérébrovasculaire. Blackwell Science (Ginsberg MD, Bogousslavsky J., éd.). - 1998. - Vol. 1. - P. 52-73.
27. Yakhno NN, Novel MR Principes contemporains du traitement de la maladie de Parkinson // Russian Journal of Medicine. - 2000. - Vol. 8, No. 10.- pp. 418-425.

Annexes

1. Plan d'étude



2. Calendrier des visites périodiques des patients

	V 1 (D0)	V 2 (D7)	V 3 (D14)	V 4 (D28)	V 5 (D56)
Obtention du consentement éclairé	+				
Échelle d'anxiété de Hamilton	+	+	+	+	+
Échelle d'anxiété et de dépression hospitalière	+	+	+	+	+
Échelle d'anxiété de Spielberger	+	+	+	+	+
Échelle d'invalidité de Sheehan	+			+	+
Questionnaire sur l'état fonctionnel ¹	+			+	+
Échelle unifiée de la Classification maladie de Parkinson ²	+			+	+
Évaluation des événements indésirables		+	+	+	+
Évaluation des fonctions vitales (PA, FC)	+			+	+
Numération formule sanguine complète et analyse d'urine	+			+	

¹-uniquement chez les patients atteints de troubles cérébrovasculaires

²-uniquement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson

3. Échelles et questionnaires utilisés dans l'étude

ÉCHELLE D'ANXIÉTÉ DE HAMILTON

1.	HUMEUR ANXIEUSE Inquiétudes, anticipation du pire, appréhension, irritabilité	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
2.	SOUCHE Sentiment de tension, incapacité à se détendre, réactions de sursaut, tendance à pleurer facilement, tremblements, sentiment d'agitation.	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
3.	PEURS À l'obscurité, aux étrangers, à la solitude, aux grands animaux, à la circulation, aux foules.	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
4.	INSOMNIE Difficultés d'endormissement, sommeil interrompu, sommeil non réparateur et fatigue au réveil. Cauchemars.	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
5.	ALTÉRATIONS COGNITIVES Difficultés de concentration, troubles de la mémoire.	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
6.	HUMEUR DÉPRIMÉE. Perte d'intérêt, insatisfaction vis-à-vis des divertissements, dépression, réveil précoce, sautes d'humeur au cours de la journée.	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
7.	SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (musculaires) Douleurs et courbatures musculaires, raideur musculaire, contractions musculaires, secousses cloniques, grincement des dents, voix tremblante.	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
8.	SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (sensoriels) Acouphènes, vision trouble, bouffées de chaleur et frissons, sensation de faiblesse, picotements.	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
9.	SYMPTÔMES CARDIOVASCULAIRES. Tachycardie, palpitations, pulsations vasculaires, évanouissements, extrasystoles, douleurs dans les	Absent Bénin Modéré	0 1 2

**Étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de Tenoten,
2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de
troubles neurologiques (phase IV)**

TT106152.1531-100.R

OOO «NPF «Materia Medica Holding»

	poitrine	Sérieux Très grave	3 4
10.	SYMPTÔMES RESPIRATOIRES. Sensation d'oppression ou de constriction dans la poitrine, sensation d'étouffement, soupirs, essoufflement.	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
11.	SYMPTÔMES GASTRO-INTESTINAUX. Difficultés à avaler, gaz, douleurs d'estomac, sensation de brûlure, inconfort abdominal, nausées, vomissements, digestion lente, constipation, perte de poids	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
12.	SYMPTÔMES GÉNITO-URINAIRES. Mictions fréquentes, envie urgente d'uriner, aménorrhée, ménorragie, apparition de frigidité, éjaculation précoce, absence d'érection, impuissance.	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
13.	SYMPTÔMES AUTONOMES. Bouche sèche, rougeurs, pâleur, tendance à transpirer, vertiges, céphalées de tension, piloérection, chair de poule	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4
14.	COMPORTEMENT LORS DE L'ENTRETIEN : Agitation, déambulation, nervosité, tremblements des mains, froncement de sourcils, expression faciale tendue, secousses tendineuses vigoureuses, accélération du rythme respiratoire ou dyspnée, pâleur du visage, déglutition de la salive, éructations, pupilles dilatées, exophtalmie	Absent Bénin Modéré Sérieux Très grave	0 1 2 3 4

SCORE TOTAL _____

Échelle d'anxiété de Spielberger

Lisez attentivement chacune des affirmations suivantes (n° 1 à 20) et inscrivez à droite le numéro correspondant à la réponse qui décrit le mieux votre situation.**ce moment**Ne réfléchissez pas trop aux questions. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. 1. – rien

2. – quelque chose

3. – assez

4. – beaucoup

Lisez attentivement chacune des affirmations suivantes (n° 21-40) et placez à droite un numéro qui correspond à la version de la réponse qui indique le mieux ce que vous ressentez.**en général**, Du moins, la plupart du temps. Ne vous posez pas trop de questions ; il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses.

1. – presque jamais

2. – parfois

3. – souvent

4. – presque toujours

	Répondre
1. Je me sens calme	
2. Je me sens en sécurité	
3. Je suis tendu(e).	
4. Je suis contrarié(e).	
5. Je me sens à l'aise	
6. Je suis contrarié(e).	
7. Je suis maintenant inquiet des possibles malheurs futurs.	
8. Je me sens reposé	
9. Je me sens anxieux	
10. Je me sens à l'aise	
11. J'ai confiance en moi	
12. Je me sens nerveux	
13. Je suis mal à l'aise	
14. Je me sens excité(e)	
15. Je suis détendu	
16. Je suis satisfait(e)	
17. Je suis inquiet(e).	
18. Je me sens étourdi et surexcité.	
19. Je me sens heureux	

20. En ce moment, je me sens bien	
21. Je me sens bien	
22. Je me fatigue vite.	
23. J'ai envie de pleurer	
24. J'aimerais être aussi heureux que les autres	
25. Je rate des opportunités parce que je ne prends pas de décision assez rapidement.	
26. Je me sens reposé	
27. Je suis une personne calme, sereine et posée.	
28. Je vois que les difficultés s'accumulent et je ne peux pas y faire face.	
29. Je m'inquiète trop pour des choses sans importance.	
30. Je suis heureux	
31. J'ai tendance à prendre les choses trop au sérieux.	
32. Je manque de confiance en moi	
33. Je me sens en sécurité	
34. Je ne m'occupe généralement pas des crises ou des difficultés.	
35. Je me sens triste (mélancolique)	
36. Je suis satisfait	
37. Des pensées insignifiantes me hantent et me dérangent.	
38. Les déceptions m'affectent tellement que je ne peux pas les oublier.	
39. Je suis une personne stable	
40. Lorsque je pense aux problèmes et aux préoccupations actuels, je deviens tendu et agité.	

ÉCHELLE D'ANXIÉTÉ ET DE DÉPRESSION HOSPITALIÈRE (HADS)

Ce questionnaire a été conçu pour aider votre médecin à comprendre votre état. Vous n'avez pas besoin de tenir compte des chiffres ou des lettres figurant à gauche du questionnaire. Lisez chaque question et cochez d'une croix (X) dans la colonne de gauche la réponse qui décrit le mieux votre état la semaine dernière.

Ne réfléchissez pas trop à chaque phrase. Votre première impression sera toujours la plus juste.

1	Je me sens tendu ou nerveux --- toute la journée — la majeure partie de la journée — de temps à autre --- Jamais	3 2 1 0
2	Je continue à prendre autant de plaisir qu'avant. --- Identique à avant Pas autant qu'avant. --- Juste un petit Je n'y prends plus autant de plaisir qu'avant.	0 1 2 3
3	J'éprouve une sorte de peur, comme si quelque chose de grave allait se produire. — Oui, et c'est très intense — Oui, mais pas très intensément Oui, mais ça ne m'inquiète pas. Je ne ressens rien de tout cela.	3 2 1 0
4	Je suis capable de rire et de voir le côté drôle des choses — Comme toujours Actuellement, un peu moins Actuellement, beaucoup moins. Rien pour le moment.	0 1 2 3
5	J'ai la tête pleine de soucis. --- toute la journée — la majeure partie de la journée — de temps à autre --- Jamais	3 2 1 0
6	Je me sens heureux --- Jamais — de temps à autre --- parfois --- toute la journée	3 2 1 0
7	Je suis capable de rester assis tranquillement, calme et détendu. --- Toujours --- Souvent --- Rarement --- Jamais	0 1 2 3
8	Je me sens lent et maladroit. --- toute la journée — la majeure partie de la journée — de temps à autre --- Jamais	3 2 1 0
9	J'éprouve une sensation désagréable de fourmillements et de picotements dans l'estomac. --- Jamais	0

	--- rarement --- Souvent --- Très souvent	1 2 3
10	Je ne m'intéresse plus à mon apparence physique. --- Complètement Je ne m'inquiète pas autant que je le devrais. — Vous pourriez faire un peu plus attention Je m'inquiète, comme toujours.	3 2 1 0
11	Je me sens agité, comme si je ne pouvais pas m'arrêter de bouger. --- Toujours --- Souvent --- rarement --- Jamais	3 2 1 0
12	J'attends les choses avec enthousiasme. — Comme toujours --- Moins que d'habitude — Bien moins que ce à quoi j'étais habitué --- Jamais	0 1 2 3
13	Je ressens soudain une grande détresse ou une grande peur. --- Toujours --- Souvent --- rarement --- Jamais	3 2 1 0
14	Je peux apprécier un bon livre ou une bonne émission de radio ou de télévision. --- Toujours --- Souvent --- rarement --- Jamais	0 1 2 3
VÉRIFIEZ MAINTENANT SI VOUS AVEZ RÉPONDU À TOUTES LES QUESTIONS		

Échelle d'anxiété et de dépression hospitalière

Nombre de points sur la sous-échelle « anxiété »

--	--

Nombre de points sur la sous-échelle « dépression »

--	--

Échelle de déficience fonctionnelle/d'invalidité de Sheehan

(Échelle d'invalidité de Sheehan)

En répondant aux questions suivantes, réfléchissez à votre état de santé général.

1. Dans quelle mesure, au cours du dernier mois, votre état de santé a-t-il nui à votre travail ?
y compris le travail domestique rémunéré ?

En réponse, choisissez un nombre de 0 à 10, en gardant à l'esprit que 0 signifie « pas du tout », 1 à 3
« légèrement », 4 à 6 « modérément », 7 à 9 « nettement » et 10 « extrêmement ».

2. Dans quelle mesure, au cours du dernier mois, votre état de santé a-t-il perturbé votre vie
familier?

En réponse, choisissez un nombre de 0 à 10, en gardant à l'esprit que 0 signifie « pas du tout », 1 à 3
« légèrement », 4 à 6 « modérément », 7 à 9 « nettement » et 10 « extrêmement ».

3. Dans quelle mesure votre état de santé a-t-il interféré avec votre vie sociale au cours du dernier mois ?
des relations en dehors de la famille ?

En réponse, choisissez un nombre de 0 à 10, en gardant à l'esprit que 0 signifie « pas du tout », 1 à 3
« légèrement », 4 à 6 « modérément », 7 à 9 « nettement » et 10 « extrêmement ».

Échelle d'invalidité de Sheehan

Nombre de points

--	--	--

Questionnaire sur l'état fonctionnel

(À remplir uniquement par les patients atteints de troubles cérébrovasculaires)

Ce questionnaire a été conçu pour aider votre médecin à comprendre votre ressenti. Veuillez lire attentivement chacune des affirmations suivantes et, dans la colonne de gauche, inscrivez le numéro correspondant à la réponse qui décrit le mieux votre situation. Pour les questions supplémentaires, veuillez cocher d'une croix ou d'un autre symbole la réponse qui correspond le mieux à votre situation.

Ne réfléchissez pas trop à chaque phrase. Votre première impression sera toujours la plus juste.

fonctions physiques

(fonctions primaires et secondaires de la vie quotidienne)

Évaluation des réponses :

4 = Je le faisais généralement sans difficulté. 3 = Je le faisais

généralement avec une certaine difficulté.

2 = le faisais généralement avec beaucoup de difficulté ; 1 = ne

le faisais pas à cause de la maladie

0 = Je ne l'ai pas fait pour d'autres raisons (sans lien avec la santé)

Avez-vous rencontré des difficultés au cours du dernier mois pour effectuer les actions suivantes :

___ prendre soin de soi (manger, s'habiller, se laver) ?

___ se déplacer du lit à la chaise et de la chaise au lit ? ___ se

déplacer à l'intérieur de l'appartement ou de la maison ?

___ marcher quelques rues plus loin ?

___ parcourir la distance d'un pâté de maisons ou monter ou descendre un escalier ?

___ tâches ménagères (nettoyage, jardinage léger, entretien du corps) ? ___

tâches comme faire les courses ?

Faut-il conduire une voiture ou utiliser les transports en commun ?

___activités physiques actives (course à pied, port de charges lourdes, pratique sportive) ?

Fonctions psychologiques (Santé mentale)

Évaluation des réponses : 1

= tout le temps

2 = la plupart du temps 3 =

un temps considérable

4 = un certain temps

5 = peu de temps

6 = rien

Au cours du mois dernier :

___ était très nerveux ? ___ * était

calme et posé ? ___ était triste et

déprimé ? ___ * se sentait-il

heureux ?

___ se sentaient si languissants, avaient-ils perdu tout intérêt pour la vie, que rien ne pouvait les reconforter ?

Rôles et fonctions sociales :

A. Travail (si employé)

Évaluation des réponses : 1

= tout le temps

2 = la plupart du temps

**Étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de Tenoten,
2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de
troubles neurologiques (phase IV)**

TT106152.1531-100.R

OOO «NPF «Materia Medica Holding»

3 = un certain temps

4 = rien

Dans ce cas, si vous avez travaillé le mois dernier :

___ * Votre volume de travail est-il le même que celui des autres employés occupant des postes similaires ?

Vos heures de travail ont-elles été réduites ou avez-vous fréquemment dû faire des pauses pendant votre travail en raison de problèmes de santé ?

___ * La durée de votre journée de travail est-elle la même qu'à l'accoutumée ?

Faites-vous votre travail avec le même soin et la même attention que les autres employés qui ont effectué un travail similaire ?

___ Avez-vous continué à travailler à votre poste habituel, mais avec quelques modifications dues à votre état de santé ? ___ Avez-vous eu peur de perdre votre emploi à cause de votre état de santé ?

B. Activité sociale

Évaluation des réponses :

4 = normalement exécuté sans difficulté

3 = normalement exécuté avec une certaine difficulté ; 2 = normalement exécuté avec une difficulté considérable ; 1 = normalement non exécuté pour cause de maladie

0 = n'a généralement pas effectué la prestation pour d'autres raisons (non liées à la santé)

Avez-vous rencontré des difficultés au cours du dernier mois pour effectuer les actions suivantes :

Rendre visite à des proches ou à des amis ?

___ Participer à des activités publiques, comme des messes, du travail social, des activités sociales ? ___ Prendre soin de personnes malades, par exemple, de membres de la famille ?

C. Interaction

Évaluation des réponses : 1

= tout le temps

2 = la plupart du temps 3 = un temps considérable

4 = un certain temps

5 = peu de temps

6 = rien

Au cours du mois dernier :

S'est-il isolé des autres ?

A-t-il/elle fait preuve de gentillesse envers les autres ? A-t-il/elle

fait preuve d'hostilité envers les autres ?

Avez-vous eu des reproches infondés à formuler à l'encontre de vos amis ou de votre famille ?

Vous entendiez-vous bien avec les autres ?

Questions supplémentaires

A. Laquelle des phrases suivantes décrit le mieux votre situation au travail au cours du dernier mois ?

J'ai travaillé à temps plein.

J'ai travaillé à temps partiel. J'étais au chômage et je cherchais du travail.

Étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de Tenoten, 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de troubles neurologiques (phase IV)

TT106152.1531-100.R

OOO «NPF «Materia Medica Holding»

Je n'ai pas travaillé pour des raisons de santé.

___ J'ai quitté mon emploi (et je percevais une pension d'invalidité) pour raisons de santé ___ Je suis à la retraite

B. Combien de jours, au cours du dernier mois, avez-vous été contraint de rester au lit pendant la majeure partie de la journée ?

ou une journée complète pour cause de maladie ? _____ Réponse : 0 à 31 jours

C. Combien de jours, au cours du dernier mois, avez-vous été contraint de ne consacrer qu'une demi-journée, voire moins de temps, à vos activités habituelles en raison d'une maladie ?

_____ Réponse : 0 à 31 jours

D. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de votre vie sexuelle au cours du dernier mois ?

___ très satisfait

___ satisfait

___ pas entièrement

___ mécontent

___ très insatisfait

Je n'ai pas eu de relations sexuelles

E. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait de votre santé ?

___ très satisfait

___ satisfait

___ pas entièrement

___ mécontent

___ très insatisfait

F. Au cours du dernier mois, à quelle fréquence avez-vous communiqué avec votre famille et vos amis, c'est-à-dire les avez-vous rencontrés, leur avez rendu visite, leur avez parlé au téléphone ?

___ tous les jours

___ deux à trois fois par mois

___ une fois par mois

___ même pas une seule fois

Nombre de points

--	--	--	--

Note* Ce symbole signifie que les réponses sont évaluées d'une manière contraire à la numérotation indiquée dans la section « Évaluation des réponses »

Échelle unifiée de classification de la maladie de Parkinson (UPDRS)

(À remplir uniquement pour les patients atteints de la maladie de Parkinson)

I. État mental, comportement et tabagisme (0-16 points)

1. Déclin intellectuel _____(points, de 0 à 4)
2. Hallucination _____(points, de 0 à 4)
3. Dépression _____(points, de 0 à 4)
4. Motivation, initiative _____(points, de 0 à 4)

II. Activités de la vie quotidienne (0-51 points)

5. Parle _____(points, de 0 à 4)
6. Salivation _____(points, de 0 à 3)
7. Avaler _____(points, de 0 à 4)
8. En écrivant _____(points, de 0 à 4)
9. aliments coupés _____(points, de 0 à 4)
10. S'habiller _____(points, de 0 à 4)
11. Hygiène _____(points, de 0 à 4)
12. Roulez sur le lit _____(points, de 0 à 4)
13. Chutes (sans lien avec le gel) _____(points, de 0 à 4)
14. Avoir froid en marchant _____(points, de 0 à 4)
15. mars _____(points, de 0 à 4)
16. Tremblement _____(points, de 0 à 4)
17. Altérations sensorielles _____(points, de 0 à 4)

III. Troubles du mouvement (0-108 points)

18. Parler _____(points, de 0 à 4)
19. Expression faciale _____(points, de 0 à 4)

20. Tremblements au repos :

Visage, lèvres, menton

_____ (points, de 0 à 4)

Bras

_____ (D) _____ (Gauche)(points, de 0 à 4)

pieds

_____ (D) _____ (Gauche)(points, de 0 à 4)

21. Tremblement d'action _____ (D) _____ (gauche)(points, de 0 à 4)

22. Rigidité :cou _____(points, de 0 à 4)

**Étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de Tenoten,
2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines dans le traitement de l'anxiété chez les patients atteints de
troubles neurologiques (phase IV)**

TT106152.1531-100.R

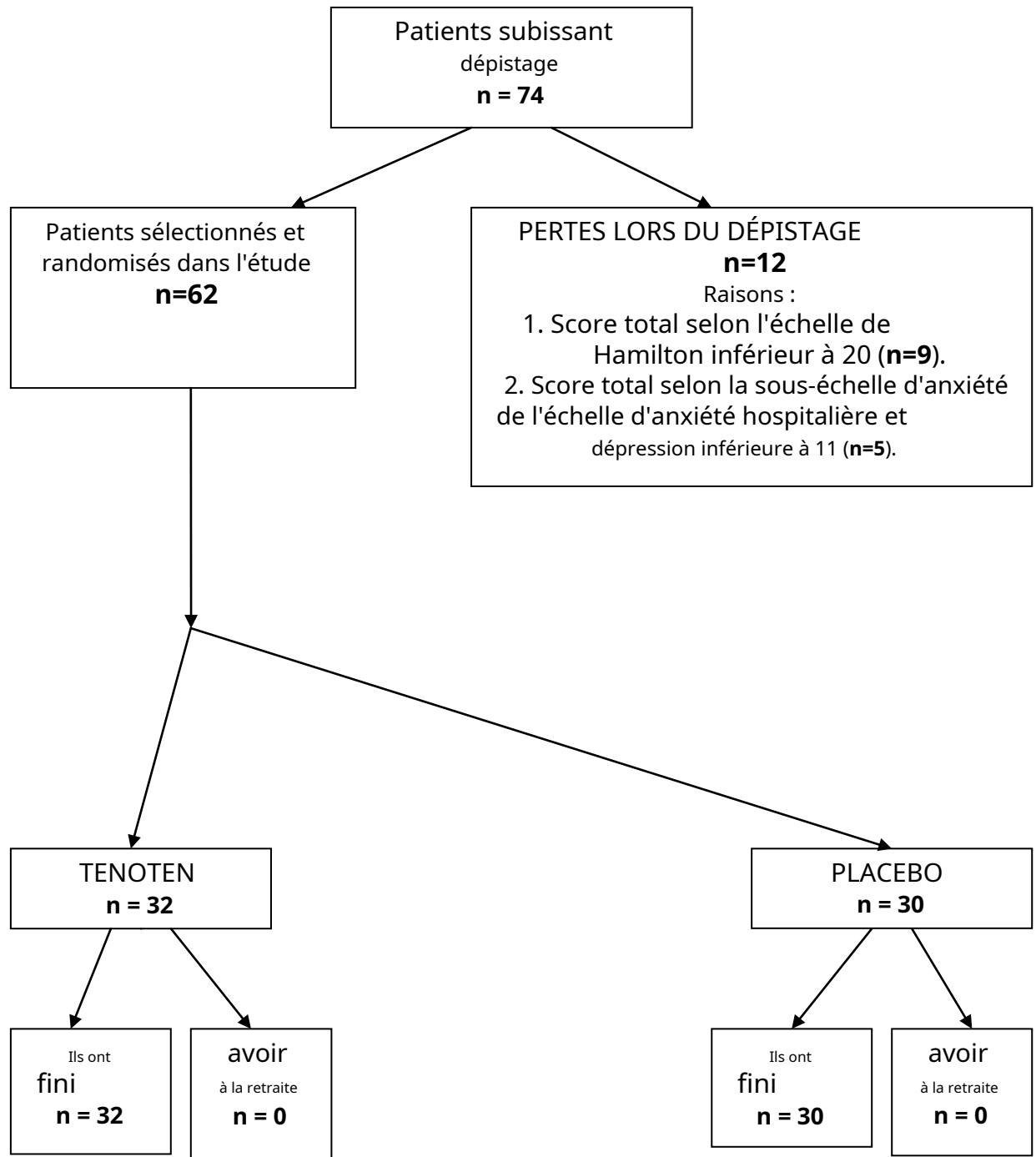
OOO «NPF «Materia Medica Holding»

- | | | | |
|--------------|-----------|----------------|--------------------|
| <i>bras</i> | _____ (D) | _____ (Gauche) | (points, de 0 à 4) |
| <i>pieds</i> | _____ (D) | _____ (Gauche) | (points, de 0 à 4) |
23. Tapotement des doigts _____ (D) _____ (Gauche)(points, de 0 à 4)
24. Mouvements des mains (Le patient ouvre et ferme les mains rapidement et constamment)
- _____ (D) _____ (Gauche) _____(points, de 0 à 4)
25. Pronation-supination des mains
- _____ (D) _____ (Gauche) _____(points, de 0 à 4)
26. Agilité des jambes
- _____ (D) _____ (SID) _____(points, de 0 à 4)
27. Se lever d'une chaise _____(points, de 0 à 4)
28. Posture _____(points, de 0 à 4)
29. Manière de marcher _____(points, de 0 à 4)
30. Stabilité posturale _____(points, de 0 à 4)
31. Bradykinésie et hypokinésie corporelle _____(points, de 0 à 4)

Nombre de points

--	--	--	--

4. Répartition des patients



5. Évolution des données d'efficacité clinique du traitement par Tenoten pendant 4 semaines avec suivi ultérieur

dans un délai de 4 semaines (tous les patients inclus, n=32)

Concept	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1ère semaine de thérapie)	Visite 3 (2e semaine de thérapie)	Visite 4 (4e semaine de thérapie)	Visitez 5 (4 semaines plus tard) (pour mettre fin à la thérapie)
Score total de selon l'échelle de HAM-A, points	27,28±0,66	24,31±0,63	20,39±0,73	14,74±0,74	14,13±0,68
Pourcentage de réduction de la valeurs HAM-A dans comparaison avec la initial, %	-	- 10,7±1,48	- 25,14±1,95	- 45,63±2,61	- 48,19±2,1
Score total de selon l'échelle de A DA,					
sous-échelle d'anxiété points	14,75±0,46	13,16±0,48	10,9±0,49	7,74±0,53	7,61±0,49
Sous-échelle de dépression, points	10,75±0,44	9,84±0,38	8,42±0,42	6,23±0,34	5,87±0,31
Score total selon l'échelle de Spielberger					
sous-échelle d'anxiété réactif, points	60,09±1,05	56,06±0,88	51,26±0,9	43,48±1,06	43,65±0,85
sous-échelle d'anxiété points personnels	62,28±0,97	59,41±0,86	55,39±1,0	50,58±1,25	49,45±1,04
Échelle d'invalidité Sheehan, points	17,13±0,89	-	-	13,16±0,86	12,59±0,79

6. Évolution des données d'efficacité clinique du traitement par Tenoten pendant 4 semaines avec suivi ultérieur

dans un délai de 4 semaines (patients atteints d'EP, n=16)

Concept	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1ère semaine de thérapie)	Visite 3 (2e semaine de thérapie)	Visite 4 (4e semaine de thérapie)	Visitez 5 (4 semaines plus tard) (pour mettre fin à la thérapie)
Score total de selon l'échelle de HAM-A	26,38±0,82	23,94±1,02	20,87±1,15	16,4±1,21	15±1,01
Pourcentage de réduction de la valeurs HAM-A dans comparaison avec la initial, %	-	- 9,41±2,55	- 20,98±2,68	- 37,68±4,08	- 43,07±3,02
Score total de selon l'échelle de A DA,					
sous-échelle d'anxiété points	15,5±0,68	13,19±0,87	11,07±0,88	8,8±0,97	8,8 ± 0,74
Sous-échelle de dépression, points	9,75±0,56	9,31±0,45	8,33±0,62	6,67±0,51	6,07±0,36
Score total selon l'échelle de Spielberger					
sous-échelle d'anxiété réactif, points	59,31±1,71	56,75±1,32	54,2±1,15	46,4±1,57	46,67±1,13
sous-échelle d'anxiété points personnels	62,69±1,76	60,13±1,49	57,6±1,67	53,2±2,27	51,0±1,91
Échelle d'invalidité Sheehan, points	17,88±1,3	-	-	14,0±1,31	12,8±1,02

7. Évolution des données d'efficacité clinique du traitement par Tenoten pendant 4 semaines avec suivi ultérieur

dans un délai de 4 semaines (patients atteints de MCV chronique, n=16)

Concept	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1ère semaine de thérapie)	Visite 3 (2e semaine de thérapie)	Visite 4 (4e semaine de thérapie)	Visitez 5 (4 semaines plus tard) (pour mettre fin à la thérapie)
Score total de selon l'échelle de HAM-A	28,19±1,01	24,69±0,76	19,94±0,93	13,19±0,7	13,31±0,9
Pourcentage de réduction de la valeurs HAM-A dans comparaison avec la initial, %	-	- 11,99±1,53	- 29,04±2,54	- 53,09±2,02	- 52,98±2,42
Score total de selon l'échelle de A DA,					
sous-échelle d'anxiété points	14,24±0,63	13,13±0,44	10,75 ± 6,75	6,75±0,39	6,5±0,52
Sous-échelle de dépression, points	11,35±0,61	10,38±0,6	8,5±0,58	5,81±0,45	5,69±0,51
Score total selon l'échelle de Spielberger					
sous-échelle d'anxiété réactif, points	59,82±1,24	55,38±1,18	48,5±0,96	40,75±1,07	40,81±0,78
sous-échelle d'anxiété points personnels	60,82±0,88	58,69±0,89	53,31±0,93	48,13±0,82	48,0±0,84
Échelle d'invalidité Sheehan, points	16,06±1,22	-	-	12,38±1,14	12,36±1,26

8. Les valeurs des principaux paramètres de laboratoire des patients avec EP, avant et après traitement.

Concept	TENOTEN (n=16)		PLACEBO (n=15)	
	Initial	4 semaines de traitement	Initial	4 semaines de traitement
Hémoglobine (g/l)	131,87±3,66	127,18±4,93	140,57±3,01	135,42±3,43
Érythrocytes (x10) ¹² /l)	4,23±0,12	4,12±0,16	4,33±0,09	4,35±0,13
Leucocytes (x10) ⁹ /l)	5,22±0,28	5,43±0,34	5,62±0,28	5,21±0,31
Neutrophiles (%)	59,93±1,69	61,36±1,96	57,31±2,19	55,63±3,41
Basophiles (%)	0,43±0,13	0,55±0,28	0,46±0,22	0,45±0,21
Éosinophiles (%)	1,27±0,41	1,55±0,58	1,36±0,29	1,64±0,41
Lymphocytes (%)	31,33±2,31	27,18±2,55	31,71±2,26	28,92±2,23
Monocytes (%)	5,33±0,73	5,55±1,14	7,0±1,07	6,75±1,18
SGV (mm/heure)	12,6±2,45	10,64±1,22	8,5 ± 1,34	7,5±1,2
densité urinaire	1014,0±1,49	1015,6±1,97	1013,64±0,16	1017,23±1,16

9. Les valeurs des principaux paramètres de laboratoire des patients atteints de maladies cérébrovasculaires avant et après traitement.

Concept	TENOTEN (n=16)		PLACEBO (n=15)	
	Initial	4 semaines de traitement	Initial	4 semaines de traitement
Hémoglobine (g/l)	133,76±2,08	132,81±2,38	133,6±3,4	131,0 ± 3,23
Érythrocytes (x10) ¹² /l)	4,15±0,04	4,19±0,07	4,18±0,08	4,2±0,08
Leucocytes (x10) ⁹ /l)	5,21±0,27	5,08±0,21	5,79±0,44	5,73±0,36
Neutrophiles (%)	57,44±1,95	59,06±1,69	61,93±1,93	61,62±1,61
Basophiles (%)	0,50±0,13	0,88±0,2	0,13±0,09	0,77±0,12
Éosinophiles (%)	4,94±1,18	4,63±0,98	2,4±0,45	3,0±0,39
Lymphocytes (%)	28,38±2,4	26,23±2,85	30,6±1,5	27,92±1,53
Monocytes (%)	7,56±0,61	6,75±0,79	5,0±0,82	6,77±0,63
SGV (mm/heure)	13,25±1,16	13,69±1,1	12,07±1,53	14,31±2,33
densité urinaire	1014,0±1,49	1015,6±1,97	1013±1,43	1011,13±0,85