

"Approuvé"

Vice-recteur à la recherche des établissements de formation professionnelle
supérieure « Université de médecine et de chirurgie dentaire de Moscou
de l'Agence fédérale pour la santé publique et le développement social»

Professeur, Docteur en sciences médicales

_____I.Yu.Lebedenko

«__»_____2010

RAPPORT

**Étude clinique ouverte, randomisée et comparative de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation
Tenoten, 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines pour stopper les troubles
anxieux-dépressifs réactionnels et en prophylaxie des troubles liés au stress
post-traumatique**

Commanditaire de l'étude : OOO « NPF « MATERIA MEDICA HOLDING »
Russie, 127473, Moscou
3e ruelle Samotechny, 9

Médicament étudié : Tenoten

Numéro du rapport : TT1071111-101.C

Chercheur principal : NVYarygin, docteur en sciences médicales, professeur, chef du
département de médecine des catastrophes, vice-recteur à la
recherche à l'IFPS UMDM de Roszdrav.

Chercheur: AI Lukutina, docteur en sciences médicales, assistante du
département de médecine de catastrophe de l'IFPS UMDM de
Roszdrav.

Résumé

Nom sponsor/entreprise :	ООО « NPF « MATERIA MEDICA HOLDING »
Nom de l'étude :	Étude clinique ouverte, randomisée et comparative de l'efficacité et de l'innocuité de l'utilisation de Ténoten, 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines, pour le traitement des troubles anxio-dépressifs réactionnels et la prophylaxie du trouble de stress post-traumatique
Numéro du rapport :	TT1071111-101.C
Chercheurs :	Yarygin NV, PhD, Professeur, Vice-recteur aux études, Directeur de la Chaire de médecine de catastrophe, GOU VPO MGMSU Roszdrava Lukutina AI, MS., professeur adjoint de médecine des catastrophes GOU VPO MGMSU Roszdrava.
Centre de recherche :	Agence d'État pour la formation professionnelle supérieure « Université médico-stomatologique d'État de Moscou de l'Agence fédérale pour la santé publique et le développement social »
Périodes étudiées (années):	Date d'entrée de la première personne testée : 24/05/2007 ; Date de sortie de la dernière personne testée : 13/03/2008
Objectifs de l'étude :	1. Évaluation de l'efficacité clinique du tenoten dans la cessation des états anxieux-dépressifs réactifs chez les patients présentant un profil traumatique par rapport à une thérapie standardisée. 2. Évaluation de l'action prophylactique du tenoten en relation avec le risque de développer un trouble de stress post-traumatique chez les patients ayant un profil traumatique par rapport à un traitement standardisé.
Description de l'étude :	Conception – étude comparative ouverte en groupes parallèles. L'étude a inclus 30 patients hospitalisés, âgés de 20 à 59 ans, présentant une anxiété importante et traités pour un traumatisme physique consécutif à un accident de la route (score ≥ 20 à l'échelle d'anxiété de Hamilton et ≥ 11 à l'échelle HAD). Après signature du formulaire de consentement éclairé, une évaluation initiale a été réalisée, comprenant le recueil des antécédents médicaux, l'évaluation de l'intensité des symptômes anxieux et dépressifs, et un examen physique. Au cours des quatre semaines de traitement, les patients ont participé à trois consultations de suivi, au cours desquelles l'évolution de l'intensité des symptômes cliniques et des indicateurs physiques, ainsi que la présence d'effets indésirables, ont été évaluées. Des analyses biologiques, conformément au protocole, ont été effectuées lors des première et quatrième consultations (numération formule sanguine, analyse d'urine). Les patients des deux groupes ont participé à une cinquième consultation de suivi. – 4 semaines après la fin du traitement.
Médicament étudié, dosage et voie d'administration administration, nombre en série:	Tenoten (ООО « NPF « MATERIA MEDICA HOLDING », RU № LS-000542 du 18/11/2009) produit sous forme de comprimés orodispersibles, contient des anticorps purifiés et raffinés dirigés contre la protéine S-100 spécifique du cerveau – 0,003 g * * - Il est administré sous forme de mélange hydroalcoolique de la forme active de la substance active (forme active à une concentration n'excédant pas 10 ⁻¹⁵ ng/ml de substance active). Excipients : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

	Le médicament est utilisé pendant 4 semaines selon le schéma suivant : 2 comprimés (à garder dans la bouche jusqu'à absorption complète) 5 fois par jour. L'étude a utilisé le médicament de la série 1310406. Phénazépam—produit sous forme de comprimés (0,5, 1 et 2,5 mg) et contient la substance active phénazépam. Excipients : lactose, fécule de pomme de terre ; kollidon 25 (polyvidone) ; stéarate de calcium ; talc. Le médicament a été utilisé pendant 4 semaines selon le schéma suivant : 0,25 mg 3 fois par jour.
Critères d'efficacité :	<u>Critères d'efficacité primaires :</u> 1. Diminution de l'intensité de l'anxiété par rapport au niveau initial. - Selon l'échelle d'anxiété de Hamilton ; - Selon l'échelle d'anxiété de Spielberger ; - Par l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière (sous-échelle de anxiété). <u>Critères d'efficacité secondaires:</u> 1. Pourcentage de patients atteints de SSPT ; 2. Intensité moyenne des symptômes du SSPT selon l'échelle d'impact des événements stressants (IES-R) ; 3. Intensité moyenne des symptômes dépressifs selon la sous-échelle de dépression de l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) ; 4. Intensité moyenne des symptômes dépressifs selon l'échelle de dépression de Hamilton ; 5. Évaluation de l'indice d'efficacité à l'aide de l'échelle d'évaluation clinique globale.
Critères de sécurité :	1. Présence et nature des effets indésirables (EI) pendant le traitement, délai d'apparition des EI, leur lien avec la prise du médicament. 2. Dynamique des indicateurs de laboratoire (CSC, EGO).
Résultats:	Résultats de l'évaluation de l'efficacité : 1. Le Ténoten a démontré un effet anxiolytique prononcé lors de son utilisation chez des patients souffrant de troubles anxieux-dépressifs réactifs et présentant un risque de développer un syndrome de stress post-traumatique, similaire à l'efficacité observée dans le groupe phénazépam. Lors du traitement de patients de cette catégorie par le tenoten pendant 4 semaines à une posologie de 2 comprimés 5 fois par jour, une dynamique positive statistiquement significative a été observée pour les paramètres suivants : • diminution du score global sur l'échelle HAM-A 80,36 % (dans le groupe phénazépam à 87,08 %, niveau de confiance du score de synthèse moyen entre les groupes $p > 0,05$) ; • diminution du score global de la sous-échelle d'anxiété de l'échelle HADS de 86,45 % (dans le groupe phénazépam de 91,56 %, niveau de confiance du score global moyen entre les groupes $p > 0,05$) ; • diminution de 37,87 % du score global de la sous-échelle d'anxiété réactive de l'échelle de Spielberger (44,16 % dans le groupe phénazépam, niveau de confiance de la moyenne des scores globaux entre les groupes : $p < 0,01$) et de la sous-échelle d'anxiété.

	échelle personnelle de Spielberger à 15,27 % (dans le groupe phénazépam à 8,23 %, niveau de confiance du score de synthèse moyen entre les groupes $p>0,05$). 2. L'effet antidépresseur du ténoten a été démontré chez les patients souffrant de troubles anxio-dépressifs réactionnels et présentant un risque de développer un syndrome de stress post-traumatique (SSPT). Lors du traitement de patients appartenant à cette catégorie par le ténoten pendant 4 semaines à une posologie de 2 comprimés 5 fois par jour, une amélioration statistiquement significative a été observée pour les paramètres suivants : • diminution du score global par l'échelle HAM-D dans 79,14 % (dans le groupe phénazépam dans 84,22 %, niveau de confiance du score global moyen entre les groupes $p>0,05$) ; • diminution du score global de la sous-échelle de dépression de l'échelle HADS de 70,87 % (dans le groupe phénazépam de 69,85 %, niveau de confiance du score global moyen entre les groupes $p>0,05$) ; 3. Les effets anxiolytiques et antidépresseurs du traitement par tenotène étaient similaires à l'efficacité du phénazépam et se sont maintenus 4 semaines après l'arrêt du médicament. 4. L'efficacité clinique du tenoten est confirmée par la réduction du pourcentage de patients présentant des symptômes de SSPT et par la réduction statistiquement significative des symptômes de SSPT dans leur évaluation par l'échelle révisée d'évaluation des conséquences des événements stressants (IES-R). 5. La dynamique positive de variation de l'indicateur « indice d'efficacité » dans le groupe tenotène dépasse de manière fiable ($p<0,01$) les résultats obtenus dans le groupe phénazépam, ce qui est apparemment lié au fait que, contrairement aux anxiolytiques classiques (dérivés de benzodiazépine), le tenotène n'a pas les effets secondaires typiques des médicaments de ce groupe (sédatifs, inducteurs de sommeil et relaxants musculaires).. Résultats de l'évaluation de la sécurité : Aucun effet indésirable sur la santé mentale ou les organes internes n'a été observé pendant le traitement par tenoten. Au début du traitement, 3 patients (20,0 %) ont signalé une somnolence diurne, des nausées et une sécheresse buccale. Cependant, les patients eux-mêmes n'ont pas associé ces symptômes à la prise de tenoten ; la nature spécifique et le tableau clinique des symptômes permettent de les apprécier comme des symptômes de la maladie traumatique. Parallèlement, 10 patients (67,7 %) sous phénazépam ont rapporté une sédation marquée, une somnolence diurne (66,7 %), une relaxation musculaire (6,7 %) et une constipation (6,7 %). Ces patients ont établi un lien entre l'apparition de ces symptômes, notamment la somnolence, et la prise de cette benzodiazépine. Compte tenu de la nature spécifique du tableau clinique et de l'intensité des symptômes inflammatoires chez les patients présentant un profil traumatique, les chercheurs ont conclu à l'absence d'anomalies pathologiques des paramètres physiques (FC, PAS, PAD) et
--	---

TT1071111-101.C

OOO « NPF « MATERIA MEDICA HOLDING »

	Les indicateurs de laboratoire (CSC, EGO) ont diminué pendant la prise des deux médicaments.
Conclusions :	1. Le Tenoten a un effet positif fiable, qui se traduit par une diminution du risque de développer un syndrome de stress post-traumatique chez les patients traumatisés hospitalisés : l'administration du médicament à la posologie de 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines a conduit à une diminution des symptômes anxieux-dépressifs similaire à celle observée avec le phénazépam. 2. L'utilisation de Tenoten est sans danger chez les patients traumatisés à risque de développer un syndrome de stress post-traumatique à une dose de 10 comprimés par jour pendant 4 semaines : le médicament ne provoque pas d'effets indésirables et n'influence pas la numération sanguine ni les indicateurs urinaires. 3. Compte tenu de l'efficacité et de l'innocuité du tenoten, il est possible de recommander l'indication de ce médicament aux patients présentant un profil traumatique avec des troubles anxieux-dépressifs réactifs et à risque de développer un ESPT.
Date de composition Extrait du rapport :	Avril 2008 – Mai 2010

Contenu

	Liste des abréviations.....	6
1.	Introduction 1.1.	7
	Données initiales	7
	1.2. Médicament à l'étude.....	9
	1.3. Traitements antérieurs et concomitants	10
	1.4. Objectifs de l'étude	10
2.	Patients inclus dans l'étude 2.1.	11
	Critères d'inclusion	11
	2.2. Critères d'exclusion	11
3.	Efficacité et sécurité du traitement	11
	3.1. Critères d'efficacité principaux	11
	3.2. Critères d'efficacité secondaires	12
	3.3. Critères de sécurité	12
4.	Déroulement de l'étude	12
	4.1. Conception de l'étude	12
	4.2. Arrêt prématuré de l'étude par les patients.....	13
5.	Analyse statistique des résultats de l'étude	14
6.	Patients étudiés Évaluation de	14
7.	l'efficacité 7.1. Critères	15
	d'efficacité principaux	15
	7.2. Critères d'efficacité secondaires	17
	7.3. Conclusions sur l'évaluation de l'efficacité.....	19
8.	Évaluation de la sécurité	21
	8.1. Évaluation des événements indésirables	21
	8.2. Évaluation des paramètres physiques et de laboratoire	21
	8.3. Conclusions sur l'évaluation de la sécurité	23
9.	Discussion et conclusion générale 10.	23
	Liste des références	25

Liste des abréviations

AE–Événements indésirables

À–Accident de la route

CGI–Échelle d'impressions cliniques globales

CIM-10–Classification internationale des maladies, 10e révision

DSM-IV–Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition, ©
Association américaine de psychiatrie, 1993

EGO–Examen général des urines

EGS–Analyse sanguine générale

FC–Fréquence cardiaque

FCI–Formulaire de consentement éclairé **FIC**–

Formulaire de rapport de cas **GABA**–Acide

gamma-aminobutyrique

GCP–Bonnes pratiques cliniques

A ADOLESCENT–Échelle d'anxiété et de dépression hospitalière **HAM-A**–Échelle
d'anxiété de Hamilton **HAM-D**–Échelle de dépression de Hamilton **Sa Majesté**–
Hôpital municipal

IES-R –Impact de l'ampleur de l'événement – Révisé **M**–Médecine

TAMPON–Pression artérielle diastolique **PAS**–

Tension artérielle systolique **SNC**–Système

nerveux central **TSPT**–trouble de stress post-
traumatique

1. Introduction

1.1. Données initiales

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) se développe chez les personnes ayant subi un stress émotionnel ou physique, ce qui est extrêmement traumatisant pour presque tout le monde. Ces traumatismes peuvent survenir lors de batailles, de catastrophes naturelles, d'attaques de bandits ou de sinistres tels qu'un incendie domestique. Ce trouble présente trois caractéristiques principales : la reviviscence répétée du traumatisme, en rêve et à l'état de veille ; un engourdissement émotionnel face à toutes les autres expériences de la vie, y compris les relations interpersonnelles ; et des symptômes associés tels que l'instabilité végétative, la dépression et des troubles cognitifs, notamment des difficultés de concentration. *Kaplan GI, 1994*).

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) se développe après une réaction de stress aiguë, caractérisée par la confusion, la peur, l'agitation ou la stupeur, des crises de panique, un rétrécissement de la conscience et des troubles de la mémoire liés aux événements vécus. Contrairement à la réaction de stress aiguë, le TSPT ne survient pas au moment de l'événement traumatique, mais plutôt sur une longue période, une fois que le patient a été éloigné de la situation stressante. La période de latence avant l'apparition du TSPT dure de quelques semaines à plusieurs mois (généralement six au maximum).

Le diagnostic de l'ESPT a finalement été établi en 1987. Les critères diagnostiques de ce trouble ont été inclus dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux et le restent encore aujourd'hui. Depuis 1994, ces critères sont inclus dans la CIM-10, la norme européenne de classification et de diagnostic. *Tarabrina NV et al., 1996*).

Actuellement, un certain nombre de troubles psychogènes cliniques sont en augmentation, ce qui nous permet de les identifier comme le trouble de stress post-traumatique (TSPT), qui survient en raison de l'action de facteurs psychogènes à un niveau catastrophique (*Cherkasov VG, 2001*).

Les données sur la prévalence du trouble de stress post-traumatique (TSPT) chez les survivants de situations extrêmes varient dans la littérature, allant de 10 % chez les témoins des événements jusqu'à 95 % chez les personnes gravement blessées (y compris les blessures somatiques).

La forte augmentation du nombre de véhicules privés ces dernières années engendre de nombreux problèmes, notamment les accidents de la route. Les dommages causés par les décès, les blessures et les dégâts matériels lors d'accidents de la route représentent à eux seuls une part importante du budget, soit environ 15 % des recettes totales de la Russie. Le nombre total de décès sur les routes au cours des dix dernières années équivaut à la population d'une grande ville du centre-région. Le nombre total de blessés graves est également en hausse.

De plus, ces patients subissent non seulement un traumatisme physique, mais aussi un traumatisme psychologique, car ils vivent des expériences psycho-émotionnelles intenses, tant au moment du traumatisme que pendant le traitement ultérieur. Ceci est dû à plusieurs caractéristiques du traumatisme lui-même : l'effet de surprise, la conscience d'une menace pour leur vie, le fait d'être témoin de la souffrance d'autrui, le syndrome douloureux, la longue période de convalescence et de réadaptation, et l'apparition de problèmes sociaux.

Les patients étaient admis dans les hôpitaux généraux et, selon la gravité de leurs blessures, transférés en soins intensifs ou en unité de traumatologie pour y recevoir des soins complémentaires. Traditionnellement, les chirurgiens traumatologues concentraient leurs efforts sur le rétablissement des fonctions vitales, la stabilisation des organes internes et la récupération des fonctions musculo-squelettiques. Cependant, dans la pratique, les spécialistes ont mis en lumière l'importance de l'état psychologique des survivants au moment du traumatisme, de leur peur de la mort, de leur conscience des risques potentiels liés à un nouveau traumatisme et du processus de rétablissement dans son ensemble.

L'état mental de ces patients est caractérisé principalement par l'anxiété et la dépression, qui persistent et s'aggravent même après leur sortie de l'hôpital. Ces patients nécessitent généralement des hospitalisations plus longues, éprouvent plus de difficultés à suivre les programmes de réadaptation et consultent de plus en plus souvent des psychothérapeutes et des neurologues pour des symptômes dysautonomiques et phobiques. Dans les cas extrêmes, ils évitent même de voyager en voiture, parfois pendant des années après la catastrophe.

L'expérience acquise avec les anxiolytiques benzodiazépines classiques a démontré leur inefficacité chez ce groupe de patients. Premièrement, la multiplication des effets indésirables a engendré une attitude négative des patients envers le traitement proposé. Deuxièmement, le risque de dépendance a empêché l'utilisation de tranquillisants au long cours, et l'apparition fréquente de syndromes de sevrage a conduit à une rupture de confiance entre le patient et le médecin. Un médicament répondant à la fois aux exigences d'efficacité des médecins et aux exigences de sécurité des patients était donc nécessaire.

Ainsi, pour soulager les symptômes de l'anxiété, le médicament tenotène a été sélectionné, et pour l'évaluation comparative de son efficacité, un médicament classique de la classe des benzodiazépines – le phénazépam.

Le médicament Tenoten appartient à une nouvelle classe de médicaments à base d'anticorps, administrés à très faible dose et ciblant des régulateurs endogènes. Sa cible moléculaire est la protéine S-100, qui assure la liaison entre les processus métaboliques et synaptiques (informationnels) dans le cerveau. En mimant le GABA et en agissant comme agent neurotrophique, Tenoten accroît l'activité des systèmes de régulation du stress et contribue à la restauration de la plasticité neuronale.

Grâce à son implication dans l'exécution de l'activité biologique des systèmes de régulation fondamentaux du SNC, le Ténoten possède un large spectre d'activité pharmacologique psychotrope et neurotrope, incluant une action anxiolytique, antidépressive et antistress.

Des études expérimentales et cliniques confirment que l'activité anxiolytique du Tenoten ne cède pas la place aux tranquillisants benzodiazépines classiques, y compris le phénazépam (*Seredenin SB et al., 2007*). Contrairement aux autres médicaments de ce groupe, dans le spectre de l'activité pharmacologique, le Ténoten ne présente pas d'effets sédatifs, soporifiques ou hypnotiques (*Podoinikova MK, 2007; Doukhina IN, 2006*). Par conséquent, en termes de rapport bénéfice-risque, Tenoten présente un avantage par rapport aux méthodes pharmacothérapeutiques standard.

Des essais cliniques antérieurs ont démontré l'efficacité de Tenoten dans divers troubles anxieux (trouble d'anxiété généralisée, trouble anxio-dépressif mixte, neurasthénie et trouble de l'adaptation, selon le type de réaction anxio-dépressive). Ce médicament a montré une activité anxiolytique et antidépressive dans des troubles anxieux d'étiologies diverses, y compris chez des patients atteints de maladies neurologiques et somatiques. Tenoten a également démontré une bonne activité anxiolytique en pratique dentaire.

Compte tenu des connaissances actuelles sur la pathogenèse et les manifestations cliniques des troubles anxieux et dépressifs réactionnels, l'étude du Ténoten pour le traitement de ce type de désadaptation est pertinente et prometteuse.

1.2. Médicament expérimental

Tenoten(ООО « NPF « MATERIA MEDICA HOLDING », CR № LS-000542 du 18.11.2009) se présente sous forme de comprimés (à dissoudre) contenant des anticorps contre des protéines cérébrales spécifiques S-100 purifiées par affinité - 0,003 g *

* - est introduit sous la forme d'un mélange hydroalcoolique de la forme active de la substance actif (forme active contenant au maximum 10-15ng/g de substance active).

La forme pharmaceutique, outre le principe actif, contient les excipients suivants : lactose, cellulose microcristalline et stéarate de magnésium. Le médicament se présente sous forme de comprimés plats et cylindriques, sécables et facettés, de couleur blanche à blanc cassé.

Le médicament est conditionné sous plaquettes thermoformées (n° 20) dans des boîtes en carton. L'emballage mentionne le nom du médicament, le numéro de lot et la date de péremption.

Le médicament de cette série a été utilisé dans l'étude. **1310406.**

Le médicament a été utilisé pendant 4 semaines comme suit : 2 comprimés (à garder dans la bouche jusqu'à dissolution complète) 5 fois par jour.

Le groupe témoin était composé de patients ayant pris du phénazépam, une benzodiazépine anxiolytique aux effets anxiolytiques, hypnotiques, sédatifs, anticonvulsivants et myorelaxants centraux. Ce médicament stimule les récepteurs aux benzodiazépines et augmente la sensibilité des récepteurs GABA.

Étude clinique ouverte, randomisée et comparative sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de Ténoten, 2 comprimés 5 fois par jour une prise quotidienne pendant 4 semaines pour la cessation des troubles anxieux-dépressifs réactionnels et la prophylaxie des troubles liés au stress post-traumatique

TT1071111-101.C

OOO « NPF « MATERIA MEDICA HOLDING »

En tant que médiateur, il renforce l'effet inhibiteur du GABA dans le SNC. Il réduit l'excitabilité des structures cérébrales sous-corticales.

Le médicament est utilisé pendant 4 semaines comme suit : 0,25 mg 3 fois par jour.

1.3. Traitements antérieurs et concomitants

Pour tous les groupes de patients inclus dans l'étude, les médicaments à activité psychotrope ont été exclus. Cependant, compte tenu de la nécessité d'une intervention rapide, de la ligature et du traitement des plaies douloureuses, l'administration de médicaments était autorisée pour traiter la pathologie traumatique et les affections somatiques associées, à la discrétion du médecin traitant et des urgentistes. Tous les traitements concomitants administrés au patient ont été consignés dans la section appropriée du dossier médical informatisé.

1.4. Objectifs de l'étude

1. Évaluation de l'efficacité clinique de Tenoten dans le soulagement de l'anxiété réactionnelle et de la dépression chez les patients traumatisés, comparativement au traitement standard
2. Évaluation de l'action préventive de Tenoten sur le risque de développer un trouble de stress post-traumatique chez les patients traumatisés par rapport au traitement standard.

2. Patients inclus dans l'étude

2.1. Critères d'inclusion

1. Les patients hospitalisés âgés de 18 à 65 ans qui reçoivent un traitement pour leur traumatisme physique suite à une AT ou à des circonstances qui menacent la vie ou le bien-être du patient et/ou de sa famille et de ses proches ;
2. Anxiété cliniquement significative (score total selon l'échelle d'anxiété de Hamilton ≥ 20 et selon la sous-échelle d'anxiété et de dépression hospitalière ≥ 11 points) ;
3. La capacité du patient à évaluer correctement son état.

2.2. Critères d'exclusion

1. Diagnostic prémorbide d'anxiété ou de dépression, de psychose et de psychopathie sévère avec agitation psychomotrice, agressivité ;
2. Alcoolisme et toxicomanie ;
3. Toutes les maladies rénales, hépatiques, cardiovasculaires, respiratoires, les troubles cérébrovasculaires en phase de décompensation et autres maladies somatiques progressives cliniquement significatives ;
4. Participation à une autre étude clinique au cours des 30 derniers jours ;

5. Hypersensibilité à l'un des composants des médicaments utilisés dans l'étude ;

6. Grossesse et allaitement ;

7. Les patients qui voyageront en dehors de la région géographique où se trouve le centre de recherche pendant la période d'étude ou qui prévoient de longs voyages incompatibles avec les intervalles de visites recommandés ;

8. Les patients qui, selon le chercheur, ne sont pas aptes à participer à l'étude pour toute autre raison.

3. Efficacité et innocuité du traitement

3.1 Critères d'efficacité primaires

1. Réduction de la gravité de l'anxiété par rapport au niveau initial :
 - selon l'échelle d'anxiété de Hamilton (évaluation du score total) ;
 - selon l'échelle d'anxiété de Spielberger (évaluation de l'anxiété réactive, personnelle) ;
 - selon l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière (score total selon la sous-échelle d'anxiété) ;

3.2 Critères d'efficacité secondaires

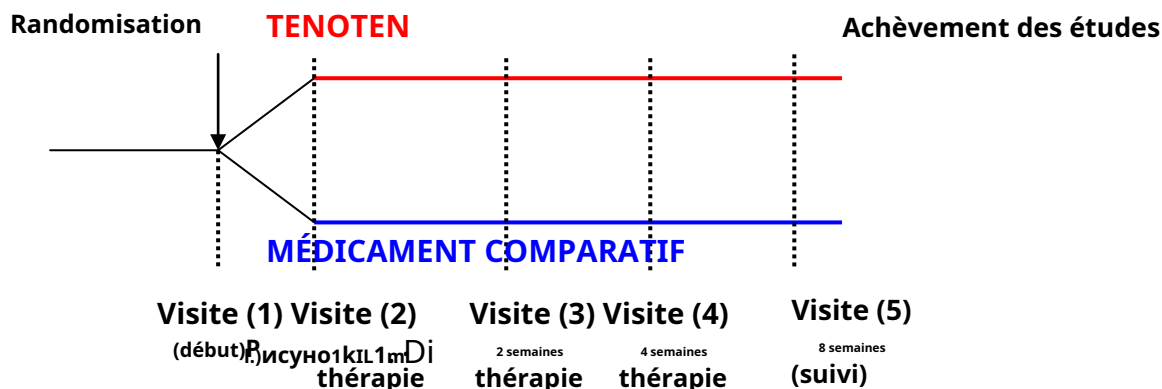
1. Proportion de patients atteints de trouble de stress post-traumatique (TSPT) ;
2. Gravité moyenne des manifestations du SSPT selon l'échelle d'impact des événements (IES-R) ;
3. Gravité moyenne des manifestations du SSPT selon l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière ;
4. Gravité moyenne des manifestations du SSPT selon l'échelle d'anxiété de Hamilton ;
5. Évaluation de l'indice d'efficacité selon l'échelle d'impression clinique globale.

3.3 Critères de sécurité

1. Disponibilité et nature des événements indésirables (EI) survenant pendant le traitement, en termes de
apparition d'événements indésirables et leur relation avec l'utilisation des médicaments.
2. Dynamique des paramètres de laboratoire (EGO, EGS).

4. Programme d'études

4.1. Conception de l'étude



- Étude clinique comparative ouverte en groupes parallèles ;
- Il était prévu d'inclure 30 patients (15 dans le groupe Tenoten et 15 dans le groupe Phenazepam) ;
- Durée de participation à l'étude : 8 semaines (durée totale du traitement : 4 semaines, 4 semaines de suivi après le traitement) ;
- Posologie de Tenoten : 2 comprimés (à garder en bouche jusqu'à dissolution complète) 5 fois par jour, hors des repas ; durée du traitement - 4 semaines.

Après avoir signé le formulaire de consentement éclairé (ICF), les évaluations des indicateurs démographiques et physiques ainsi que de la gravité de l'anxiété et de la dépression à l'aide des échelles (tableau 1), les patients ont reçu un numéro unique et se sont vu prescrire des médicaments.

Tableau 1

Calendrier des examens des patients

Examen effectué	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1 semaine)	Visite 3 (2 semaines)	Visite 4 (4 semaines)	Visitez 5 (8 semaines)
Écarts possibles par rapport à la date de visite	-	-	±3 jours	±3 jours	±5 jours
Anamnèse	+				
examen physique ¹	+	+	+	+	+
Évaluation des critères d'inclusion/d'exclusion	+				
Randomisation	+				
Échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A)	+	+	+	+	+
Échelle de dépression de Hamilton (HAM-D)	+	+	+	+	+
Échelle d'anxiété et de dépression hospitalière (HADS)	+	+	+	+	+
Échelle d'anxiété de Spielberger (STAI)	+	+	+	+	+
Échelle d'impact des événements (IES-R)	+	+	+	+	+
Échelle d'impression clinique globale (CGI)	+	+	+	+	+
administration de médicaments	+	+	+		
Dossier de thérapie concomitante	+	+	+	+	+
EGO, EGS	+			+	
Évaluation des événements indésirables		+	+	+	+

1 – comprend la mesure de la pression artérielle, du pouls ;

L'évaluation de l'état des patients a été initialement réalisée au moment de l'admission à l'hôpital, après 1, 2 et 4 semaines de traitement, puis 4 semaines après l'interruption du traitement (suivi).

Pour chaque patient, un formulaire de rapport de cas (CRF) a été rempli pour refléter les critères d'inclusion et d'exclusion, les signes cliniques de la maladie, les paramètres de laboratoire, le type de thérapie, la dynamique des paramètres cliniques et la présence d'événements indésirables.

4.2. Retrait précoce des patients de l'étude

L'étude pourrait être achevée par le patient plus tôt que prévu pour les raisons suivantes :

- Non-respect ou refus du patient de suivre les exigences du protocole ;
- Pour des raisons de sécurité - la progression de la maladie concomitante ;
- Si le patient souhaite terminer l'étude plus tôt que prévu en raison d'une inefficacité ou pour toute autre raison ;
- S'il n'est pas possible de recueillir des données auprès des patients utilisés dans l'évaluation des objectifs finaux de l'étude spécifiés dans le protocole ou le formulaire de rapport de cas (CRF) ;
- Dans tous les cas non prévus par le protocole, lorsque le chercheur considère que la participation ultérieure du participant à l'étude pourrait lui nuire ;
- L'apparition d'effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement.

5. Analyse statistique des résultats de l'étude

Le traitement statistique des données a été effectué à l'aide de méthodes paramétriques et non paramétriques d'analyse de variance, conformément aux annexes des logiciels Statistica 6.1 et Microsoft.® Office Excel 2003.

Parmi les éléments des statistiques descriptives calculés figuraient : la moyenne arithmétique, l'erreur standard, l'écart type, l'intervalle de confiance à 95 % et le nombre d'observations.

- pour les caractéristiques quantitatives ; parties et pourcentages de patients avec un indice donné - pour les caractéristiques qualitatives.

La signification statistique des différences dans les caractéristiques quantitatives a été évaluée à l'aide de méthodes non paramétriques (test de Mann-Whitney et test de Wilcoxon) et de méthodes paramétriques (test t de Student pour les variables dépendantes et test t de Student pour les variables indépendantes).

6. Patients étudiés

L'étude a porté sur 30 patients (16 hommes et 14 femmes) âgés de 20 à 59 ans qui recevaient un traitement au service de traumatologie de l'hôpital clinique n° 33.

Étude clinique ouverte, randomisée et comparative sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de Ténoten, 2 comprimés 5 fois par jour une prise quotidienne pendant 4 semaines pour la cessation des troubles anxieux-dépressifs réactionnels et la prophylaxie des troubles liés au stress post-traumatique

TT1071111-101.C

OOO « NPF « MATERIA MEDICA HOLDING »

L'arrêt du traitement a été décidé par le professeur Ostroumova AA, en raison d'un traumatisme consécutif à l'AT ou dans des circonstances mettant en danger la vie du patient et de ses proches. L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de $38,0 \pm 4,39$ ans dans le groupe Tenoten et de $33,6 \pm 2,92$ ans dans le groupe Phénazépamum (tableau 2).

Tous les patients ont été diagnostiqués avec des niveaux élevés d'anxiété (au moins 20 points sur l'échelle de Hamilton et 11 points sur la sous-échelle d'anxiété et de dépression de l'hôpital) et des troubles mentaux du spectre de l'anxiété : réaction au stress sévère et trouble de l'adaptation (F43), trouble (F43.2), réaction anxieuse et dépressive mixte (F43.22) selon la CIM-10.

Les patients répondaient aux critères d'inclusion/d'exclusion et ont été répartis en groupes comme suit : 15 personnes dans le groupe Tenoten, 15 personnes dans le groupe Phénazépamum.

Tableau 2

Caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude

	Indice	Tenoten, n=15	Phénazépamum, n=15
Âge, années	M±m	35,7 ± 3,27	33,0 ± 2,63
Sexe	hommes	6 (40,0%)	10 (66,7%)
	femmes	9 (60,0%)	5 (33,3%)
FC, battements/min	M±m	76,8 ± 1,44	77,9 ± 0,87
PAS	M±m	123,9±1,21	123,7±1,86
TAMPON	M±m	82,9 ± 1,37	79,3±2,38

7. Évaluation de l'efficacité

7.1. Critères d'efficacité primaires

Le critère d'efficacité principal était la réduction de la sévérité de l'anxiété par rapport à l'état initial, évaluée par la diminution du score total de l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A), de l'échelle d'anxiété de Spielberger (anxiété personnelle et réactive) et de la sous-échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale). Les résultats sont présentés dans les tableaux 3, 4 et 5.

Tableau 3

Dynamique du score total selon l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A)

Grappe	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1 semaine de thérapie)	Visite 3 (2 semaines de thérapie)	Visite 4 (4 semaines de thérapie)	Visitez 5 (suivi)
Tenoten (n=15)	25,8±0,82	17,5±0,68***	8,7±0,65***	5,1±0,97***	1,7±0,40***
Phénazépam (n=15)	25,7±1,11	14,6±1,13***	9,6±0,81***	3,3±0,32***	1,6 ± 0,25***

Remarques : * - p initial < 0,05 ; ** - p initial < 0,01 ; *** - p initial < 0,001 ;

D'après les données de l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton, dans les deux groupes, le niveau d'anxiété a diminué dès la quatrième semaine de traitement (score total de 0 à 7), sans différence significative entre les groupes. Quatre semaines après l'arrêt du traitement (visite 5), une diminution significative de l'indice d'anxiété persistait dans les deux groupes ($p < 0,001$).

Tableau 4

Dynamique du score total selon la sous-échelle Anxiété et Dépression Hôpital (HADS)

Grappe	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1 semaine de thérapie)	Visite 3 (2 semaines de thérapie)	Visite 4 (4 semaines de thérapie)	Visitez 5 (suivi)
Tenoten (n=15)	14,3±0,83	7,1±0,71***	4,9±0,68***	1,9±0,32***	0,7±0,21***
Phénazépam (n=15)	15,8±0,60	8,9±0,67***	4,2±0,57***	1,3±0,23***	1,0±0,24***

Notes :

* - p de l'initial < 0,05 ;

** - p initial < 0,01 ;

*** - p initial < 0,001 ;

Le score à la sous-échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) était dans les limites de la normale à la deuxième semaine de traitement dans les deux groupes (score total de 0 à 7), sans différence significative entre les groupes. Après la fin du traitement, la tendance positive du score total à cette sous-échelle s'est maintenue dans les deux groupes ($p < 0,001$).

Tableau 5

Dynamique du score total selon l'échelle d'anxiété de Spielberger

	Grappe	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1 semaine de thérapie)	Visite 3 (2 semaines de thérapie)	Visite 4 (4 semaines de thérapie)	Visitez 5 (suivi)
anxiété personnel	Tenoten (n=15)	41,5±1,51	39,6±1,56	38,7±1,41*	35,1±1,02**	36,5 ± 1,20* °
	Phénazépam (n=15)	38,1±0,94	38,2±0,95	35,9±0,92	34,9±1,04	32,8±1,85**
anxiété réactif	Tenoten (n=15)	67,1±1,66	54,1±1,69***	48,3±1,61***	41,7 ± 1,36*** o o	37,3±1,23***
	Phénazépam (n=15)	67,3±1,85	52,9±1,14***	44,7±1,29***	37,6±0,80***	36,1±1,60***

Notes :

* - p de l'initial < 0,05 ;

** - p initial < 0,01 ;

*** - p initial < 0,001 ;

* - p de gr. de Phenazepamum < 0,05 ;

** - p de gr. de Phenazepamum < 0,01 ;

*** - p de gr. de Phenazepamum < 0,001 ;

Selon l'échelle d'anxiété de Spielberger, après 4 semaines de traitement, une diminution significative de l'anxiété personnelle a été observée uniquement dans le groupe Tenoten ($p < 0,01$). L'anxiété réactionnelle (échelle d'anxiété de Spielberger) a été significativement réduite ($p < 0,001$) à la 4e semaine, atteignant des niveaux modérés dans les deux groupes (par rapport à l'état initial).

Étude clinique ouverte, randomisée et comparative sur l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de Ténoten, 2 comprimés 5 fois par jour une prise quotidienne pendant 4 semaines pour la cessation des troubles anxieux-dépressifs réactionnels et la prophylaxie des troubles liés au stress post-traumatique

TT1071111-101.C

OOO « NPF « MATERIA MEDICA HOLDING »

Il convient de noter que l'effet du phénazépam est significativement plus important ($p < 0,01$). Après l'arrêt du traitement, les deux groupes ont présenté une réduction supplémentaire ($p < 0,001$ par rapport à la valeur initiale) de l'indice d'anxiété réactive, exprimée de manière similaire dans les deux groupes ($p > 0,05$).

7.2. Critères d'efficacité secondaires

Les critères secondaires consistent en la présence d'une efficacité clinique selon les données de l'évaluation de la gravité des manifestations du SSPT selon l'échelle d'impact des événements (IES-R) et la proportion de patients atteints de SSPT.

Dans le cadre de la thérapie, une diminution de la gravité des symptômes de stress post-traumatique (SSPT) a été observée selon l'échelle d'impact des événements révisée (EIS-R). Après quatre semaines de traitement (quatre séances), des symptômes de SSPT ont été observés chez 13 patients (86,7 %) du groupe ténotène, contre seulement 10 (66,7 %) dans le groupe phénazépam. L'amélioration obtenue dans le groupe ténotène s'est maintenue après l'arrêt du traitement, tandis que dans le groupe phénazépam, un patient a présenté une récurrence des symptômes de SSPT lors de la cinquième séance.

Les deux groupes ont présenté une diminution comparable de la gravité des symptômes de stress post-traumatique, évaluée selon trois sous-échelles (tableau 6). La diminution la plus importante du score total (plus de 98 %) dans le groupe Tenoten a été observée pour la sous-échelle « Invasion », qui caractérise une diminution de la reviviscence compulsive d'un événement traumatique vécu (cauchemars, pensées, images ou sentiments obsessionnels).

Tableau 6

Dynamique du score total selon les sous-échelles de Échelle d'impact des événements (IES-R)

	Grappe	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1 semaine de thérapie)	Visite 3 (2 semaines de thérapie)	Visite 4 (4 semaines de thérapie)	Visitez 5 (suivi)
Sous-échelle "Invasion"	Tenoten (n=15)	17,0 ± 1,60	9,1 ± 1,64***	6,0 ± 1,26*** ^{oo}	2,2 ± 0,45*** ooo	0,3 ± 0,16***
	Phénazépam (n=15)	13,2 ± 1,59	5,6 ± 0,96***	1,7 ± 0,49***	0,3 ± 0,15***	0,2 ± 0,11**
Sous-échelle "Évitement"	Tenoten (n=15)	15,9 ± 1,51	8,9 ± 1,67**	5,1 ± 0,99*** ^o	1,4 ± 0,35***	1,1 ± 0,28*** ^o
	Phénazépam (n=15)	13,5 ± 1,89	6,3 ± 0,97***	2,4 ± 0,57***	1,1 ± 0,26***	0,4 ± 0,20**
Sous-échelle "Excitabilité physiologique"	Tenoten (n=15)	8,4 ± 0,95	4,2 ± 0,95**	2,6 ± 0,59** ^{oo}	0,6 ± 0,21***	0,3 ± 0,12***
	Phénazépam (n=15)	8,3 ± 1,27	2,9 ± 0,50**	0,8 ± 0,24**	0,2 ± 0,14**	0,1 ± 0,14**

Notes :

- * - p de l'initial < 0,05 ;
- ** - p initial < 0,01 ;
- *** - p initial < 0,001 ;
- * - p de gr. de Phenazepamum < 0,05 ;
- ** - p de gr. de Phenazepamum < 0,01 ;
- *** - p de gr. de Phenazepamum < 0,001 ;

Si les médicaments sont annulés, le score total selon les sous-échelles continue de diminuer ($p < 0,001$, $p < 0,01$ de la valeur initiale), en notant que selon les sous-échelles «Invasion» et «Excitabilité physiologique», aucune différence significative n'a été détectée entre les groupes ($p > 0,05$).

La sévérité des symptômes dépressifs a également été évaluée dans le cadre de la thérapie, mesurée par les variations du score total de l'échelle de dépression de Hamilton et du sous-score de dépression de l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale). Les résultats sont présentés dans les tableaux 7 et 8. Les indices de l'échelle d'impression clinique globale ont également été évalués, notamment l'indice d'efficacité du traitement.

Tableau 7

Dynamique du score total de l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D)

Grappe	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1 semaine de thérapie)	Visite 3 (2 semaines de thérapie)	Visite 4 (4 semaines de thérapie)	Visitez 5 (suivi)
Tenoten (n=15)	24,9 ± 1,26	16,1±0,90**	10,1±0,70***	5,2±0,70***	1,6±0,43***
Phénazépam (n=15)	26,2 ± 1,30	17,1±0,88***	10,6±0,83***	4,1±0,46***	2,1±0,27***

Tableau 8

Dynamique du score total selon la sous-échelle de dépression selon l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière (HADS)

Grappe	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1 semaine de thérapie)	Visite 3 (2 semaines de thérapie)	Visite 4 (4 semaines de thérapie)	Visitez 5 (suivi)
Tenoten (n=15)	16,9 ± 0,64	12,0±0,95**	8,7±0,96***	4,9±0,65***	2,2±0,30***
Phénazépam (n=15)	17,5±0,60	14,2±0,71**	9,6±0,74***	5,3±0,42***	3,0±0,53***

Notes :

- * - p de l'initial < 0,05 ;
- ** - p initial < 0,01 ;
- *** - p initial < 0,001 ;
- * - p de gr. de Phenazepamum < 0,05 ;
- ** - p de gr. de Phenazepamum < 0,01 ;
- *** - p de gr. de Phenazepamum < 0,001 ;

D'après les données de l'échelle de dépression de Hamilton, aucun épisode dépressif n'a été observé dans les deux groupes à la quatrième semaine de traitement, sans différence significative entre eux. Des résultats similaires ont été obtenus avec la sous-échelle de dépression de l'échelle HAD (l'indice de dépression s'est normalisé à la quatrième semaine de traitement dans les deux groupes, sans différence significative entre eux).

Comme dans l'évaluation de la gravité de l'anxiété, selon les données reçues 4 semaines après l'interruption du traitement (visite 5), dans les deux groupes, il y a eu une diminution significative continue des indices mentionnés ($p < 0,001$).

D'après les indices de l'échelle d'impression clinique globale, les deux groupes ont présenté une amélioration significative de tous les paramètres ($p < 0,01$, $p < 0,001$) après la deuxième semaine de traitement. À la fin de la quatrième semaine de traitement et après l'arrêt du médicament, une tendance positive des indices de cette échelle s'est maintenue dans les deux groupes (tableau 9).

Tableau 9

Dynamique du score total selon les sous-échelles de l'échelle d'impressions cliniques Mondial (CGI)

	Grappe	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1 semaine de thérapie)	Visite 3 (2 semaines de thérapie)	Visite 4 (4 semaines de thérapie)	Visitez 5 (suivi)
Sous-échelle « La gravité de maladie »	Tenoten (n=15)	3,2±0,22	2,6±0,16**	2,2±0,14**	1,3±0,16**	1,0±0,00***
	Phénazépam (n=15)	3,8±0,17	2,9±0,12**	1,9±0,12**	1,1±0,07***	1,0±0,00***
Sous-échelle "Amélioration général"	Tenoten (n=15)		3,1±0,13	2,2±0,20**	1,5±0,13***	1,1±0,09***
	Phénazépam (n=15)		2,9±0,07	2,1±0,15**	1,2±0,11***	1,1±0,07**
Sous-échelle « Index d efficacité »	Tenoten (n=15)		1,8±0,19	2,7±0,22**	3,6±0,21***	3,6±0,21***
	Phénazépam (n=15)		1,1±0,08	1,8±0,19***	2,3±0,18***	2,3±0,18***

Notes

* - p de l'initial < 0,05 ;

** - p initial < 0,01 ;

*** - p initial < 0,001 ;

Il convient de noter que, selon la sous-échelle CGI, l'« indice d'efficacité » dans le groupe Tenoten était significativement plus élevé que dans le groupe Phénazépamum, ce qui s'explique principalement par la plus grande sécurité d'utilisation du Tenoten avec une efficacité clinique comparable.

7.3. Conclusions sur l'évaluation de l'efficacité

1. Le Ténoten présente un effet anxiolytique marqué chez les patients souffrant d'anxiété réactionnelle et de troubles dépressifs, ainsi que chez ceux présentant un risque de développer un syndrome de stress post-traumatique, avec une efficacité comparable à celle du phénazépamum. Le traitement de cette catégorie de patients par le Ténoten pendant 4 semaines à la dose de 2 comprimés cinq fois par jour a permis d'observer une amélioration statistiquement significative des paramètres suivants :

- diminution du score total selon l'échelle HAM-A de 80,36 % (dans le groupe Phenazepamum de 87,08 %, la précision du score moyen total entre les groupes est $p > 0,05$) ;
 - diminution du score total selon la sous-échelle d'anxiété HAM-A dans 86,45 % (dans le groupe Phenazepamum dans 91,56 %, la précision du score moyen total entre les groupes est $p > 0,05$) ;
 - diminution du score total de la sous-échelle d'anxiété réactive de l'échelle de Spielberger de 37,87 % (dans le groupe Phenazepamum de 44,16 %, la précision du score moyen total entre les groupes est $p < 0,01$) et de la sous-échelle d'anxiété personnelle de l'échelle de Spielberger de 15,27 % (dans le groupe Phenazepamum de 8,23 %, la précision du score moyen total entre les groupes est $p < 0,01$).
2. Le Tenoten présente un effet antidépresseur chez les patients souffrant d'anxiété réactionnelle et de troubles dépressifs, ainsi que chez ceux présentant un risque de développer un syndrome de stress post-traumatique. Le traitement de ce groupe de patients par Tenoten pendant 4 semaines à la dose de 2 comprimés cinq fois par jour a permis d'observer une amélioration statistiquement significative des paramètres suivants :
- diminution du score total selon l'échelle HAM-D de 79,14 % (dans le groupe Phenazepamum de 84,22 %, la précision du score moyen total entre les groupes est $p > 0,05$) ;
 - diminution du score total selon la sous-échelle de dépression HADS de 70,87 % (dans le groupe Phenazepamum de 69,85 %, la précision du score moyen total entre les groupes est $p > 0,05$) ;
3. Les effets anxiolytiques et antidépresseurs du traitement par Tenoten étaient comparables à l'efficacité du groupe Phenazepamum et se sont maintenus 4 semaines après l'arrêt du médicament.
4. L'efficacité clinique de Tenoten est confirmée par une diminution de la proportion de patients présentant des symptômes de trouble de stress post-traumatique et une réduction statistiquement significative des manifestations de trouble de stress post-traumatique dans leur évaluation selon les évaluations d'impact de l'échelle révisée de l'Event Impact Scale (IES-R).
5. La dynamique positive de l'évolution de l'« indice d'efficacité » dans le groupe Tenoten dépasse significativement ($p < 0,01$) les résultats obtenus dans le groupe Phenazepamum, ce qui semble être dû au fait que, contrairement aux anxiolytiques classiques - les benzodiazépines - le Tenoten n'a pas d'effets indésirables typiques des médicaments de ce groupe (sédatifs, hypnotiques et relaxants musculaires).

8.Évaluation de la sécurité

8.1. Évaluation des événements indésirables

L'analyse de sécurité a inclus les données de tous les patients participant à l'étude (n = 30) Lors de la prise de Tenoten, les patients n'ont présenté aucun effet indésirable affectant leur état mental ou leurs organes internes. En début de traitement, 3 patients (20 %) ont rapporté une somnolence diurne, des nausées et une sécheresse buccale. Cependant, les patients ont eux-mêmes associé ces symptômes à la prise de Tenoten, et la spécificité et la présentation clinique de ces symptômes suggèrent qu'il pourrait s'agir de manifestations d'une pathologie post-traumatique.

Lors de la prise de phénazépamum, 10 patients (67,7 %) ont rapporté une sédation notable, une somnolence diurne (66,7 %), une relaxation musculaire (6,7 %) et une constipation (6,7 %). Les patients ont également observé une corrélation entre l'apparition des symptômes, notamment la somnolence, et le début du traitement par la benzodiazépine. Si, en début de traitement, les patients étaient sensibles aux effets secondaires du médicament, pendant la convalescence et à leur sortie de l'hôpital, ils se sont plaints de la difficulté de la kinésithérapie, d'une réticence à se lever et ont mis plus de temps que les autres à reprendre une activité physique.

Les événements indésirables enregistrés n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement médicamenteux ; cependant, chez un patient du groupe Phenazepamum, en raison de symptômes sédatifs qui ont interféré avec le traitement de la maladie sous-jacente, la dose a été réduite.

Sur les 18 patients de l'échantillon, 15 ont suivi le traitement complet par tenoten. Trois patients ont abandonné l'étude pour des raisons sans lien avec le traitement. effectué (1 traduction) aucun autre hôpital, et 2 - l'incapacité de satisfaire aux exigences de (protocole). Dans le groupe Phenazepamum, tous les patients ont terminé l'étude dans les délais impartis. Conformément au protocole de l'étude, aucun patient n'a abandonné prématurément.

8.2. Évaluation des paramètres physiques et de laboratoire

Étant donné que tous les patients étudiés présentant un traumatisme musculo-squelettique grave (fractures fermées et ouvertes, fractures par éclatement avec déplacement de fragments, fractures du bassin, lésions des tissus mous, abrasions de la tête) dans le cadre d'une maladie traumatique étaient tous accompagnés du syndrome inflammatoire, ce qui se reflétait dans la dynamique des paramètres de laboratoire.

Tableau 10

Dynamique des indices des analyses sanguines générales dans les groupes étudiés

Indices	Ténoten, (n=15)		Phénazépamum, (n=15)	
	Visite 1 (initial)	Visite 2 (1 semaine de thérapie)	Visite 3 (2 semaines de thérapie)	Visite 4 (4 semaines de thérapie)
Hémoglobine (g/L)	113,3±5,86	121,5±5,77*	108,5±10,01	121,5 ± 5,33
Hématocrite	32,6±4,40	38,9 ± 2,57	36,5 ± 1,98	36,8 ± 1,25
Érythrocytes (x10 ¹² /L)	4,0±0,25	4,7±0,56	4,5±0,50	4,7±0,71
Plaquettes (x10 ⁹ /L)	267,2±25,84	278,0 ± 28,82	217,0±21,6	213,6±26,56
Leucocytes x10 ⁹ /L	9,2±0,68	8,8 ± 0,73	8,7±0,86	7,5±1,15*
Cannes (%)	14,6±2,56	9,7±2,38	11,9±1,01	10,0±0,00
Noyaux segmentés (%)	64,8±2,71	68,2±3,21	61,7±2,16	65,0±0,00
Éosinophiles (%)	1,0±0,41	0,7±0,67	4,3±1,38	1,0±0,00
Basophiles (%)	2,0±0,00	0,0±0,00	1,0±0,00	1,0±0,00
Lymphocytes (%)	19,4±2,26	19,5 ± 2,69	16,4±2,16	18,0±0,00
Monocytes (%)	3,6±0,68	3,8±0,91	6,0±1,38	5,0±0,00
SGV (mm/h)	26,3±4,94	18,4±5,81	21,5 ± 7,37	18,3±3,51

Notes

* - p de l'initial < 0,05 ;

** - p initial < 0,01 ;

*** - p initial < 0,001 ;

Tableau 11

Dynamique des indices généraux d'examen d'urine dans les groupes étudiés

Indices		Ténoten		Phénazépam	
		1 visite (initial), n=10	4ème visite (4 semaines de trapia), n=8	1 visite (initial), n=10	4ème visite (4 semaines de trapia), n=7
Protéine	non détecté	4 (40%)	7 (87,5%)	7 (70%)	7 (100%)
	est détecté	6 (60%)	1 (12,5%)	3 (30%)	0 (0%)
Glucose	non détecté	10 (100%)	8 (100%)	10 (100%)	7 (100%)
Leucocytes	0-5	5 (50%)	6 (75%)	10 (100%)	7 (100%)
	> 5	5 (50%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Érythrocytes	0--2	2 (20%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
	> 2	8 (80%)	8 (100%)	9 (90%)	7 (100%)
Épithélium		1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

La spécificité du tableau clinique, la gravité des symptômes inflammatoires et les méthodes de traitement chirurgical et conservateur utilisées dans chaque cas empêchent une comparaison directe des paramètres sanguins et urinaires. Cependant, l'expérience clinique acquise auprès de patients présentant des traumatismes similaires suggère que les effets indésirables des deux médicaments sur les fonctions vitales (PAS, PAD, FC, analyse d'urine et scores EGS) pourraient être évités (tableaux 10 et 11).

8.3. Conclusions sur l'évaluation de la sécurité

1. Le médicament Tenoten est sûr lorsqu'il est pris par des patients souffrant de troubles anxieux et dépressifs réactifs et présentant un risque de développer un trouble de stress post-traumatique pendant 4 semaines à une dose de 2 comprimés cinq fois par jour.
2. L'innocuité de Tenoten est confirmée par l'absence d'effets indésirables liés à la prise du médicament, ainsi que par la stabilité des paramètres biologiques et physiques pendant le traitement.

9. Discussion et conclusion générale

Le soulagement rapide des symptômes d'anxiété et de dépression dans les unités de traumatologie permet une réduction significative du risque de développer un trouble de stress post-traumatique (TSPT) et suggère que le Tenoten devrait être considéré comme le médicament de choix pour prévenir les complications névrotiques chez les patients ayant subi un traumatisme musculo-squelettique combiné à des expériences émotionnelles intenses, en particulier pour les survivants qui craignent la mort pour eux-mêmes, leurs amis et leur famille.

La principale différence entre le Ténoten et le Phénazépamum réside dans son profil de sécurité élevé. Les caractéristiques de ce médicament sont évidentes en raison de l'absence d'effets secondaires (ni sédatifs, ni hypnotiques, ni myorelaxants). De ce fait, le Ténoten est recommandé en traitement complet chez les patients ayant subi un traumatisme musculo-squelettique grave et présentant des symptômes manifestes d'anxiété et de dépression (son activité étant insensible aux tranquillisants benzodiazépines classiques).

Parallèlement, contrairement aux tranquillisants traditionnels, Tenoten ne diminue pas la qualité de vie des patients et s'associe harmonieusement au traitement traditionnel des patients traumatisés.

À partir de ces résultats, on peut tirer les conclusions suivantes :

1. Le Tenoten a un effet positif significatif qui se traduit par une diminution du risque de développer un syndrome de stress post-traumatique chez les patients hospitalisés présentant un profil traumatique : l'utilisation du médicament à une dose de 2 comprimés 5 fois par jour pendant 4 semaines a produit une diminution des symptômes d'anxiété et de dépression, comparable à celle obtenue avec le phénazépam.
2. Le Ténoten est sûr lorsqu'il est pris par des patients présentant un profil traumatique et à risque de développer un SSPT de type combiné de gravité modérée à raison de 10 comprimés par jour pendant 4 semaines : le médicament ne provoque pas d'effets indésirables et n'affecte pas les indices des analyses sanguines et urinaires générales.
3. Compte tenu de l'efficacité et de l'innocuité de Tenoten, l'utilisation de ce médicament peut être recommandée chez les patients sujets aux traumatismes présentant une anxiété réactionnelle et des troubles dépressifs et la crainte de développer un trouble de stress post-traumatique (TSPT).

Chercheur principal :

Vice-recteur à la recherche, chef du
département de médecine de catastrophe à
l'IFPS UMDM de Roszdrav, professeur, docteur
en sciences médicales

Yarygin NV

Assistante au Département de médecine de
catastrophe de l'IFPS UMDM à Roszdrav,
Docteur en sciences médicales

Lukutina AI

10. Liste des références

1. American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 3e édition révisée. Washington DC : American Psychiatric Association, 1987.
2. Association américaine de psychiatrie, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4^{ème} éd.). Washington DC : American Psychiatric Association, 1994.
3. Cherkasov VG Trouble de stress post-traumatique et principes de sa thérapie de réadaptation // Recherche médicale. - 2001 - Volume 1, éd. 1 - P. 137.
4. CIM-10. Classification des troubles mentaux et du comportement. Critères de recherche et de diagnostic de l'OMS, Genève, Saint-Pétersbourg. - 1995.
5. Dujina IA Caractéristiques de l'action anti-stress du tenoten (anticorps contre les protéines cérébrales spécifiques S-100), en fonction du type de réaction au stress émotionnel (preuves expérimentales et cliniques // Résumé de thèse // Candidat en sciences médicales - Staraya Kupavna, 2006.- 23 p.
6. Kaplan GI Psychiatrie clinique. - M. - 1994.
7. Podoinnikova MN Diagnostic et traitement intégrés de la parodontite chronique généralisée // Résumé. dissertation // Doctorat en sciences médicales. – M. - 2007 – 34 p.
8. Seredenin SB Fenazepam : 25 ans de pratique médicale / Seredenin SB, Voronina TA, Neznamov GG, Zherdev VP. - M. :. Sciences, 2007 - 381 p.
9. Tarabrina NV Guide pratique de la psychologie du stress post-traumatique, p.1 Théorie et méthodes. - M: Kogito Center. - 2007 - 207 p.
10. Tarabrina NV, Lazebnaya EO, Zelenova ME, Petruhin EV Niveaux de perception et d'expériences du stress « invisible » // Sciences humanitaires en Russie : Lauréats Soros. Philosophie. Psychologie, Moscou, 1996, p. 213-220.