

«Aprobado»

Director del Centro Científico
de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia
académico de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia,
profesor, doctor en ciencias médicas

_____ Z.A. Suslina

_____ de _____ de 2010

INFORME

Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con trastornos neurológicos

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

(fase IV)

Patrocinador del estudio: OOO «NPF «Materia Médica Holding»,
3-r callejón Samotechnnyy, número 9
127473, Moscú, Rusia

Fármaco investigado: Tenoten

Número del informe: TT106152.1531-100.P

Investigadores

1. S.N.Illarioshkin, doctor en ciencias médicas, profesor, director adjunto de estudios del CCN de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia
2. M.A. Domashenko, candidato a doctor en ciencias médicas, investigador asociado del CCN de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia.
3. M.V. Yershova, candidato a doctor en ciencias médicas, investigador asociado del CCN de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia.
4. T.A. Bolotova, candidato a doctor en ciencias médicas, médico del CCN de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia.

Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con trastornos neurológicos (fase IV)

TT106152.1531-100.P

OOO «NPF «Materia Médica Holding»

Nombre del estudio: Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con trastornos neurológicos (CIE-10: G20, I67.2, I67.4, I69.3) (fase IV)

Fármaco investigado: Tenoten

Indicaciones: tratamiento de la ansiedad clínicamente significativa en pacientes con enfermedad de Parkinson (G20) y las enfermedades cerebrovasculares crónicas (arteriosclerosis cerebral (I67.2), encefalopatía hipertensiva (I67.4), las consecuencias de infarto cerebral (I69.3)) - como monoterapia

Patrocinador de la investigación: OOO «NPF «Materia Médica Holding»

Número de protocolo: TT106152.1531-100.P

Número de informe: TT106152.1531-100.P

Fase de estudio: fase IV

Fecha de inicio de estudio: el 06 de abril de 2008

Fecha de terminación de estudio: el 01 de octubre de 2009

Investigador responsable de estudio: S.N.Illarioshkin, doctor en ciencias médicas, profesor, director adjunto de estudios del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia

En el proceso de realización de este estudio todos los investigadores seguían la Normas de calidad para los estudios clínicos en la Federación Rusa, los Reglamentos europeos de GCP y la Declaración de Helsinki. Todos los trabajos clínicos realizados de acuerdo con este informe cumplen con los Reglamentos de GCP las Reglas y Normas de calidad para los estudios clínicos en la Federación Rusa.

Fechas del informe: octubre de 2009 – enero de 2010

Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con trastornos neurológicos (fase IV)

TT106152.1531-100.P

OOO «NPF «Materia Médica Holding»

Breve reseña

Nombre del auspiciador/compañía: OOO “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING”
Nombre del medicamento: tenoten
Nombre de la sustancia activa: anticuerpos afinopurificados anti proteína S-100 específica del cerebro–0,003g (introducidos en forma de mezcla hidroalcohólica de la forma activa de la sustancia activa; la forma activa con concentración no mayor de 10^{-15} ng/g de la sustancia activa.)
Nombre del estudio: Estudio clínico doble ciego placebo controlado aleatorizado de eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas, en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con trastornos neurológicos (CIE-10: G20, I67.2, I67.4, I69.3).
Investigadores: S.N. Illarioshkin; M.A. Domashenko; M.V. Ershova; T.A. Bolotova
Centro de investigación: Centro científico de neurología RAMN
Fase del estudio: IV.
Períodos estudiados: <ul style="list-style-type: none">• Fecha de entrada de la primera persona sometida a prueba: 06 de abril de 2008;• Fecha de salida de la última persona sometida a prueba: 01 de octubre de 2010.
Objetivo: <ol style="list-style-type: none">1. Evaluar la eficacia clínica de tenoten en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con enfermedad de Parkinson y en los pacientes con trastornos cerebrovasculares en comparación con el placebo.2. Evaluar la seguridad del uso de tenoten en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con enfermedad de Parkinson y en los pacientes con trastornos cerebrovasculares en comparación con el placebo.3. Evaluar el efecto de tenoten en el curso de la enfermedad principal.
Metodología: <p>Estudio clínico doble ciego controlado con placebo aleatorizado en grupos paralelos.</p> <p>En el estudio se incluyeron pacientes con enfermedad de Parkinson (G20) y con enfermedades cerebrovasculares crónicas (aterosclerosis cerebral (I67.2), encefalopatía hipertensiva (I67.4), secuelas de infarto cerebral (I69.3)) y la ansiedad clínicamente expresada (puntaje sumario por la escala de la ansiedad de Hamilton (HAM-A) – no menos de 20; puntaje sumario en la subescala de ansiedad de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)) – no menos de 11 puntos). Después de obtener el consentimiento voluntario del paciente para participar en el estudio clínico se realizó la revisión inicial con el fin de establecer la conformidad del paciente a los criterios de inclusión/exclusión. Con la conformidad a los criterios de inclusión y ausencia de criterios de exclusión el paciente se incluía en el estudio y era aleatorizado en un de los dos grupos: tenoten o placebo.</p> <p>Durante el tratamiento los pacientes realizaban visitas periódicas (después de 1, 2 y 4 semanas de terapia, así como 1 visita de control 4 semanas después de terminar la toma del medicamento), en las que se evaluaba el estado de los pacientes (evaluación de la ansiedad y la depresión por la escala de Hamilton, la escala hospitalaria de ansiedad y depresión, la escala de ansiedad de Spielberger, la evaluación de la independencia funcional de los pacientes por la escala de discapacidad de Sheehan (en las visitas 1,4,5), así como por el cuestionario del estado funcional de los pacientes con enfermedades cerebrovasculares crónicas (en las visitas 1,4,5), la evaluación de los síntomas del parkinsonismo por la escala UPDRS unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson (en las visitas 1,4,5) la evaluación de las constantes vitales (TA, FC en las visitas 1,4,5), los parámetros de hemograma y orina (en las visitas 1,4)), se notó la eficacia y seguridad del tratamiento.</p>
Cantidad de pacientes: 62 pacientes.
Diagnóstico: 31 pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (G20) 31 pacientes con enfermedades cerebrovasculares crónicas (diagnóstico de aterosclerosis cerebral (I67.2) – 5 pacientes, encefalopatía hipertensiva (I67.4) – 17 pacientes, secuelas de infarto cerebral (I69.3) – 8 pacientes).
Criterios de inclusión: <ol style="list-style-type: none">1. Enfermos de 18 a 75 años.2. Pacientes con trastornos neurológicos (enfermedad de Parkinson (G20), aterosclerosis cerebral (I67.2),

Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con trastornos neurológicos (fase IV)

TT106152.1531-100.P

OOO «NPF «Materia Médica Holding»

<p>encefalopatía hipertensiva (I67.4), secuelas de infarto cerebral (I69.3)).</p> <p>3. Presencia de ansiedad clínicamente expresada: puntaje sumario por la escala de la ansiedad de Hamilton (HAM-A) – no menos de 20; puntaje sumario en la subescala de ansiedad de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) – no menos de 11 puntos.</p> <p>4. Presencia del impreso firmado del consentimiento informado del paciente para participar en el estudio.</p>
<p>Medicamento estudiado, dosis y vía de administración, número de serie:</p> <p>Tenoten (certificado de registro № LS-000542 de 19/11/2009) – anticuerpos afinopurificados anti proteína S-100 específica del cerebro– 0,003g (administrados en forma de mezcla hidroalcohólica de la forma activa de la sustancia activa; forma activa con concentración no mayor de 10^{-15} ng/g de la sustancia activa). Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Esquema del tratamiento: 2 comprimidos 5 veces al día independientemente de las comidas. Vía de administración: se mantiene el comprimido en la boca hasta su completa resorción. En el estudio se usó el medicamento de la serie 680206, K161007.</p>
<p>Duración del tratamiento: 4 semanas</p>
<p>Medicamentos de comparación, dosis y vía de administración, número de serie:</p> <p>Placebo – en composición y aspecto externo es idéntico a tenoten, pero no contiene la sustancia activa (dosis superpequeña de anticuerpos). Administración por el esquema de tenoten durante 4 semanas. En el estudio se usó el medicamento de la serie K171205, A 231007.</p>
<p>Evaluación de la eficacia:</p> <p><u>Criterios primarios de eficacia:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Porcentaje de pacientes en los grupos que respondieron a la terapia (descenso del puntaje sumario de la escala HAM-A en más de 50% de lo inicial) – evaluación en la 1, 2 y 4 semana de terapia y 4 semanas después de la anulación del medicamento.2. Reducción media de la intensidad de la ansiedad por la escala HAM-A – evaluación en la 1, 2 y 4 semana de terapia y 4 semanas después de la anulación del medicamento. <p><u>Criterios secundarios de eficacia:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Reducción media de la intensidad de la ansiedad en la subescala de ansiedad HADS – evaluación en la 1, 2 y 4 semana de terapia y 4 semanas después de la anulación del medicamento.2. Reducción media de la intensidad de la ansiedad por la escala de Spielberger – evaluación en la 1, 2 y 4 semana de terapia y 4 semanas después de la anulación del medicamento.
<p>Evaluación de la seguridad:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Presencia y carácter de los efectos adversos durante la terapia, su vinculación con la toma del medicamento.2. Dinámica de los indicadores de laboratorio (CSC, EGO).3. Evaluación del curso de la enfermedad principal:<ul style="list-style-type: none">- En los pacientes con la enfermedad de Parkinson (G20) – por la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson;- En los pacientes con trastornos cerebrovasculares (I67.2, I67.4, I69.3) – por la escala del estado funcional global.
<p>Métodos estadísticos:</p> <p>Estadística descriptiva: la media aritmética, el error estándar de la media, la desviación estándar, 95% intervalo de confianza, el número de observaciones – para las variables cuantitativas; los porcentajes y los porcentajes de pacientes con uno u otro indicador – para las variables cualitativas.</p> <p>La importancia estadística de las diferencias de las variables cuantitativas fue evaluada con el uso de los métodos no paramétricos (criterio de Mann-Whitney y criterio Wilcoxon) y paramétricos (t de Student para los grupos dependientes y t de Student para los grupos independientes). La importancia estadística de las diferencias de las variables cualitativas fue evaluada con el uso del criterio de Chi-cuadrado o el criterio exacto de Fisher.</p> <p>Para el análisis de relación entre las variables se usó el análisis correlativo (el método de Pearson y el método de Spearman) y el análisis regresional.</p>
<p>Resumen:</p> <p>La indicación del medicamento tenoten a los pacientes con enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, enfermedades cerebrovasculares crónicas) de 37 a 75 años de edad, que sufrían de trastornos de ansiedad, llevó a la reducción significativa del síndrome de ansiedad. Al comparar los resultados de la terapia de tenoten con el placebo se mostró que el curso de cuatro semanas de terapia con tenoten llevaba al expresado efecto sostenido ansiolítico y antidepresivo.</p>

Resultados según la evaluación de eficacia:

Al terminar el curso de 4 semanas de terapia de los pacientes con trastornos neurológicos se notaba una expresada dinámica positiva, que se expresaba con la reducción del síndrome de ansiedad: en total, por grupo, la intensidad de la ansiedad, evaluada por la escala HAM-A, disminuía en $45.63 \pm 2.61\%$, en el grupo de placebo – 13.09 ± 3.38 ($p < 0.05$). El efecto ansiolítico del medicamento era sostenido, lo que se expresaba con la conservación del efecto del tratamiento tras 4 semanas después de la anulación de la terapia: en total, por grupo, la intensidad de la ansiedad evaluada por la escala HAM-A disminuyó en $48.19 \pm 2.1\%$, en el grupo de placebo – 9.21 ± 2.68 ($p < 0.05$). El porcentaje de pacientes que respondieron a la terapia con el medicamento, lo que se expresaba con el descenso del puntaje sumario por la escala HAM-A en más de 50% de lo inicial, después de terminar el curso de terapia, en total, en el grupo de tenoten, fue de 41,3%, en el grupo de placebo – 6,7% ($p < 0,05$); al final de la observación de los pacientes – en el grupo de tenoten – 44,6%, en el grupo de placebo – 0% ($p < 0,05$).

En los pacientes con trastornos cerebrovasculares crónicos la intensidad del efecto ansiolítico fue un poco mayor en comparación con los pacientes con la enfermedad de Parkinson, lo que se expresaba tanto en una mayor reducción de la intensidad de la ansiedad evaluada por la escala HAM-A (al final del tratamiento el nivel de ansiedad evaluada por la escala HAM-A disminuyó en $53,09 \pm 2,02\%$ en el grupo de pacientes con ECV crónica, en el grupo de pacientes con EP – en $37,68 \pm 4,08\%$; al final del período de observación el nivel de ansiedad evaluada por la escala HAM-A disminuyó en $52,98 \pm 2,42\%$ en el grupo de pacientes con ECV crónica, en $43,07 \pm 3,02\%$ en el grupo de pacientes con EP), así como en un mayor porcentaje de pacientes que respondieron a la terapia (después de terminar el curso de terapia en el grupo de pacientes con ECV crónicas, este indicador fue de 62,5%, en el grupo de pacientes con EP – 20%; al final de la observación de los pacientes – en el grupo de pacientes con ECV crónicas – 62,5%, en el grupo de pacientes con EP – 26,7%).

El expresado efecto ansiolítico y antidepresivo del medicamento también fue demostrado en la evaluación de los resultados del tratamiento de los pacientes por la escala HADS, lo que se expresaba con la reducción estadísticamente significativa del nivel de ansiedad (subescala de Ansiedad de la escala HADS) y depresión (subescala de Depresión de la escala HADS) al final del tratamiento, así como tras 4 semanas después de la anulación de la terapia en comparación con el placebo.

Resultados de la evaluación de la seguridad:

Durante todo el período de observación de los pacientes se notó una buena tolerancia al medicamento, similar al placebo: se reportaron efectos adversos en 1 paciente del grupo de tenoten (pirosis, eructos) y en 1 paciente del grupo de placebo (pirosis, trastornos vegetativos). El medicamento no provocó desviaciones patológicas de los parámetros de laboratorio del hemograma y la orina, tampoco empeoraba la sintomatología neurológica evaluada en los pacientes con enfermedad de Parkinson por la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson; en los pacientes con trastornos cerebrovasculares por la escala del estado funcional global.

Conclusión:

1. Tenoten posee expresado efecto ansiolítico en los pacientes con enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, formas crónicas de las enfermedades cerebrovasculares): la indicación del medicamento en la dosificación de 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas llevaba a la reducción de la intensidad de los síntomas de ansiedad y depresión.
2. El efecto ansiolítico de la terapia con tenoten tiene carácter estable, lo que se expresa con la conservación del efecto a lo largo de 4 semanas después de la anulación del medicamento.
3. Tenoten es seguro en los pacientes con enfermedades neurológicas en la dosificación de 10 comprimidos al día durante 4 semanas: el medicamento no provoca efectos adversos, no influye en los parámetros del hemograma ni de la orina, no influye en la gravedad de la sintomatología neurológica focal.
4. Tomando en consideración la alta eficacia y seguridad de tenoten, es posible recomendar la indicación de este medicamento a los pacientes con enfermedades neurológicas con trastornos expresados de ansiedad.

Fecha de composición del informe: octubre de 2009- enero de 2010

Índice

1.	Lista de abreviaturas	7
2.	Aspecto ético	8
3.	Investigadores y la estructura administrativa del estudio.....	9
4.	Introducción.....	9
5.	Objetivos del estudio	13
6.	Plan de estudio.....	13
6.1.	Diseño general del estudio y descripción de la planificación	13
6.2.	Selección del grupo de estudios.....	15
6.2.1	Criterios de inclusión.....	15
6.2.2	Criterios de exclusión.....	15
6.3.	Retirada precoz de los pacientes del estudio	15
6.4.	Tratamiento prescrito y la identidad de los fármacos estudiados	16
6.5.	Tratamiento previo y concomitante	17
6.6.	Eficacia y seguridad variables	18
6.7.	Medición de la concentración del fármaco.....	19
6.8.	Garantía de la calidad de datos.....	19
6.9.	Métodos estadísticos utilizados en el informe	20
7.	Pacientes incluidos en el estudio.....	20
8.	Evaluación de la eficacia	21
8.1.	Grupos de datos analizados.....	21
8.2.	Características demográficas iniciales y otras	21
8.3.	Resultados de evaluación de la eficacia	25
8.4.	Conclusiones de la evaluación de la eficacia	31
9.	Evaluación de la seguridad	32
9.1.	Eventos adversos.....	32
9.2.	Evaluación de los datos de laboratorio.....	32
9.3.	Evaluación de dinámica de la enfermedad principal	33
9.4	Conclusiones de la evaluación de la seguridad	34
10.	Comentarios y conclusiones generales	34
11.	Bibliografía	36
12.	Anexos.....	38

1. Lista de abreviaturas

ALT – Alanina aminotransferasa

AMM – Asociación Médica Mundial

AST – Aspartato aminotransferasa

CA – Campo abierto

CI 95% - 95% intervalo de confianza (95% Confidence Interval)

CIE-10 – Clasificación internacional de enfermedades

CSC – Conteo sanguíneo completo

EA – Eventos adversos

ECV – Enfermedades cerebrovasculares

EGO – Examen general de orina

EP – Enfermedad de Parkinson

FC – Frecuencia cardíaca

FCI – Formulario de Consentimiento Informado

GABA – Ácido gamma-aminobutírico

GCP – Good Clinical Practice (Buena Práctica Clínica)

HAM-A - Hamilton Anxiety scale (Escala de ansiedad de Hamilton)

IECPM – Instituto de estudio clínico y preclínico de medicamentos

LCE– Laberinto en cruz elevado

POL – Peroxidación lipídica

RCEA – Respuesta condicionada de evitación activa

RCEP – Respuesta condicionada de evitación pasiva

SNC – Sistema nervioso central

TA – Tipificación de animales

TA – Tensión arterial

TPR – Tarjeta personal de registro

HADS – Hospital Anxiety and Depression scale (Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión)

2. Aspecto ético

Este estudio ha sido realizado conforme a las Normas de calidad para los estudios clínicos en la Federación Rusa (estándar de sector OCT 42-511-99, aprobado por Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa 29.12.98, fecha de introducción 01.01.99), Orden № 266 del 19.06.2003 del Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa (sobre aprobación de la Normativa de la práctica clínica en la Federación Rusa); Estándar Estatal P 52379-2005 del 27.09.05. (Buena Práctica Clínica); Ley Federal «sobre los medicamentos» № 86-FZ del 22.06.1998 (con modificaciones y anexos del año 2000 № 2 art.126, 2002. № 1 art.2 y del año 2003 № 2 art.167), Constitución de la Federación Rusa, igual que Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Helsinki, 1964) con modificaciones (Edimburgo, 2000), Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y de las Libertades Fundamentales (Roma (Roma, 1950), Carta Social Europea (1988) y los requisitos europeos de GCP.

La realización de este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Agencia Federal de Control de calidad de medicamentos (extracto del acta № 90 del 26.06.2007).

El estudio ha sido realizado en virtud de la Autorización № 21 del 21.01.2008 del Servicio Federal de Vigilancia en Salud Pública y Desarrollo Social del Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social de la Federación de Rusia.

Todas las personas sometidas al estudio han firmado el Formulario de Consentimiento Informado antes de ser incluidas en el estudio. El estudio ha sido realizado de conformidad con los principios éticos la Declaración de Helsinki, los requisitos europeos de GCP, las Normas de calidad para los estudios clínicos en la Federación Rusa.

3. Investigadores y la estructura administrativa del estudio

La estructura administrativa del estudio ha sido representada de la manera siguiente:

1. El investigador responsable:

- **S.N. Illarioshkin**, doctor en ciencias médicas, profesor, director adjunto de estudios del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia

2. Los investigadores:

- **M.A. Domashenko**, candidato a doctor en ciencias médicas, investigador asociado del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia
- **M.V. Yershva**, candidato a doctor en ciencias médicas, Investigador asociado del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia
- **T.A. Bolotova**, candidato a doctor en ciencias médicas, médico del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia

El estudio ha sido realizado en la clínica del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia. El diagnóstico ha sido realizado en el laboratorio de diagnóstico clínico de diagnóstico clínico de diagnóstico clínico del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia.

4. Introducción

La gran extensión de enfermedades cerebrovasculares (ECV), alto nivel de mortalidad y discapacidad en los pacientes con esta patología permiten determinar la búsqueda de métodos óptimos para la corrección de eventos cerebrovasculares como uno de los principales problemas de la medicina clínica (Grigorova I.A., 1997).

El desarrollo de las ECV se produce de dos maneras: accidente cerebrovascular isquémico agudo con la formación de defectos neurológicos persistentes y curso progresivo crónico con evolución hasta la demencia vascular. La alta mortalidad y discapacidad profunda de los pacientes, un efecto significativo de trastornos circulatorios cerebrales crónicos en el potencial intelectual con una perspectiva dudosa de recuperar las funciones alteradas y la capacidad laboral determinan la importancia médica y social de este problema.

La insuficiencia vascular de la circulación cerebral se manifiesta a través de síntomas neurológicos focales (dependiendo de la prevalencia de la insuficiencia circulatoria en la zona vertebrobasilar o en la zona carótida) en forma de síndrome paramidal, vestibulo-atáctico, cerebeloso-atáctico, bulbar y pseudobulbar, subcortical, lesiones traumáticas de inervaciones cerebrales, trastornos del habla. Son típicas los trastornos mentales que se manifiestan en forma de alteraciones del carácter neurótico y disminución de las capacidades intelectuales-mentales: la reducción de atención, concentración, cambio, memoria operativa, el aumento de la ansiedad, la actividad sensoriomotora integradora. En algunos casos se desarrolla la demencia.

La estrategia de tratamiento y la prevención de las ECV incluye una variedad de procedimientos terapéuticos dirigidos a tratamiento de las principales enfermedades (hipertensión, aterosclerosis, y otros.) que las provocan, mejoramiento de la hemodinámica cerebral, la corrección de los trastornos metabólicos y la neuroprotección. Nuevos datos sobre la fisiopatología de la isquemia cerebral han subrayado la importancia de desarrollo del concepto de neuroprotección, o sea protección de las células cerebrales contra la destrucción causada por la hipoxia. En los esquemas y protocolos de tratamiento de los pacientes con la alteración de la circulación cerebral un lugar importante ocupan los neuroprotectores y ansiolíticos (Mishchenko T.S., 2003; Suslina Z.A., 2004).

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa crónica y progresiva del sistema nervioso central que se manifiesta por la alteración de los

movimientos voluntarios. La EP por primera vez ha sido descrita por James Parkinson en 1817 en su "Ensayo sobre la parálisis agitante", en el cual él resumió los resultados de las observaciones de seis pacientes". En Rusia, según diversas estimaciones, hay entre 117.000 a 338.000 pacientes con la EP. Después de la demencia, la epilepsia y las enfermedades cerebrovasculares la EP es el problema más común de las personas mayores (Ortel V.Kh., Korshunov A.M., 1999).

Normalmente la EP tiene una dinámica lenta, de modo que en las primeras etapas la enfermedad no pueden ser diagnosticada durante varios años. El resultado de falta del tratamiento adecuado de la enfermedad es desadaptación social del paciente. Especialmente por eso el desarrollo de nuevos métodos de tratamiento de la EP es un problema no sólo médico sino también social. En la práctica clínica, los médicos utilizan un enfoque versátil para el tratamiento de esta enfermedad, incluso se utilizan los medicamentos de diversos grupos farmacéuticos (tales como, dopaminomiméticos, colinolíticos, levodopa, etc.), pero la patogénesis de esta enfermedad y de los principios de su tratamiento hasta ahora han sido estudiados de una manera insuficiente.

Tanto en los casos de las ECV como de la EP la gran importancia para la adaptación social y mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes tiene la reducción de la ansiedad aumentada. Con el fin de eliminar este fenómeno muy a menudo se utilizan los ansiolíticos, pero no todos los medicamentos tienen un efecto ansiolítico pronunciado y una alta seguridad a la vez.

El fármaco Tenoten contiene una dosis ultrabaja de anticuerpos purificados por afinidad a la proteína S-100. La familia de esta proteína incluye más de 20 miembros y es un gran subgrupo de Ca²⁺proteínas de unión, la expresión de las cuales cambia en caso de varias enfermedades, tales como los tumores cerebrales, cardiomiopatía y trastornos neurodegenerativos. Esta proteína es uno de los reguladores de la actividad integradora del cerebro y participa en los procesos sinápticos.

En los estudios experimentales ha sido constatado que Tenoten tiene un amplio espectro de la actividad farmacológica psicotrópica y neurotrópica, incluyendo la ansiolítica, antidepresiva y neuroprotectora.

Ha sido demostrado que el efecto ansiolítico de Tenoten tanto después de la administración única, cómo después de la administración repetida es igual que en el caso de Diazepam, sin embargo, a diferencia del último, no causa un efecto miorelajante y sedante. Se ha sugerido que el efecto ansiolítico del fármaco se determina por la modulación de la transmisión sináptica en las estructuras límbicas del cerebro. Ha sido constatado que los antagonistas del sistema GABA (bicuculina y picrotoxina) disminuyen significativamente el aumento de los índices en la prueba de "situación de conflicto", lo que permite pensar sobre la participación del sistema GABA en la realización del efecto ansiolítico.

El estudio clínico ha demostrado una reducción del nivel de ansiedad después de la administración de Tenoten a los pacientes con trastornos de ansiedad y ansiedad severa. Los efectos secundarios de la droga en pacientes casi no han sido registrados.

La actividad antihipóxica, antiisquémica y neuroprotectora del fármaco identificada durante los estudios preclínicos, sugiere la posibilidad de un efecto positivo adicional de Tenoten en los casos de trastornos neurológicos.

Dichos datos han servido de base para este estudio con el fin de identificar el efecto ansiolítico de Tenoten en los pacientes con la enfermedad de Parkinson y en los pacientes con los trastornos cerebrovasculares (aterosclerosis cerebral, encefalopatía hipertensiva y los efectos de un infarto cerebral).

5. Objetivos del estudio

1. Evaluar la eficacia clínica de Tenoten en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con la enfermedad de Parkinson y en los pacientes con los trastornos cerebrovasculares en comparación con placebo.

2. Evaluar la seguridad de aplicación de Tenoten en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con la enfermedad de Parkinson y en los pacientes con los trastornos cerebrovasculares en comparación con placebo..
3. Evaluar los efectos de Tenoten en la dinámica de la enfermedad principal.

6. Plan de estudio

6.1. Diseño general del estudio y descripción de la planificación

- Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en los grupos paralelos, fase IV. El diseño general del estudio está presentado en el **Anexo 1** en forma de diagrama.
- En el estudio han participado los siguientes grupos de pacientes:
 - grupo de Tenoten: 32 pacientes;
 - grupo de placebo: 30 pacientes.
- Duración de participación de las personas en el estudio: 8 semanas (toma de medicamentos: 4 semanas) para los grupos de Tenoten y placebo.
- En el estudio han sido incluidos los pacientes del ambulatorio de del hospital entre 18 y 75 años con la Enfermedad de Parkinson (G20) y los pacientes con las enfermedades cerebrovasculares (I67.2, I67.4, I69.3), que han acudido al centro de investigación con el fin de tratamiento. Durante el proceso de selección de las personas para el estudio han sido realizadas las exploraciones clínicas (han sido recogidas las quejas y antecedentes de los pacientes, ha sido realizado un examen médico). Al corresponder a los criterios de inclusión/exclusión y después de firmar el formulario de consentimiento informado, los pacientes se incluían en el estudio. Tras la inclusión de los pacientes en el estudio se realizaba la exploración clínica (se recogían de los datos de antecedentes, exploración física, (medición de la FC, TA); se rellenaban las escalas y cuestionarios)

y de laboratorio (Análisis clínico completo de la sangres; análisis general de orina).

- Si el paciente corresponde a los criterios de inclusión y no tiene criterios de exclusión, tal paciente se incluye en uno de dos grupos:
- 1-r grupo: Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas;
- 2º grupo: Placebo, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas.

La inclusión del paciente en tal o cual grupo se realiza mediante un muestreo aleatorio de acuerdo con la lista de aleatorización.

- Durante el estudio, los pacientes de ambos grupos han tenido 5 visitas programadas al médico: 1 antes del tratamiento (selección, aleatorización, la entrega del fármaco), 3 visitas para la evaluación intermedia y final clínica (dentro de 1, 2, 4 semanas de terapia), sí como 1 visita de control dentro de 4 semanas después de terminar el tratamiento).

Durante las visitas se valoraba la dinámica del estado de los pacientes (exploración física (medición de la FC, TA) en las visitas 1, 4 y la última; se rellenaban las escalas y cuestionarios) y la seguridad de la terapia realizada (**anexo 2**). Al terminar cada visita, el investigador rellenaba los datos en los apartados adecuados de la tarjeta personal de registro.

Todos los pacientes fueron previamente advertidos sobre la necesidad de acudir al médico en caso de surgir cualquier efecto adverso. Durante una visita no programada el médico debía tomar una decisión sobre la posibilidad de seguir la participación en el estudio.

6.2. Selección del grupo de estudios

6.2.1. Criterios de inclusión

1. Los pacientes de 18 a 75 años.

2. Los pacientes con los trastornos neurológicos (enfermedad de Parkinson (G20), arteriosclerosis cerebral (I67.2), encefalopatía hipertensiva (I67.4), las consecuencias de un infarto cerebral (I69.3)).
3. La presencia de ansiedad clínicamente significativa con la puntuación total según la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A) mínimo 20; puntuación total según la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) mínimo 11 puntos
4. La disposición del formulario de consentimiento informado para participación en el estudio firmado por el paciente.

6.2.2. Criterios de exclusión

1. La existencia de la enfermedad descompensada o los estados agudos que pueden afectar al estudio.
2. El embarazo y la lactancia.
3. La hipersensibilidad a cualquier componente de los fármacos utilizados en el estudio.
4. La adicción a drogas, alcoholismo crónico, abuso de sustancias psicoactivas.
5. La participación en otros ensayos clínicos durante 4 semanas anteriores a la inclusión en este estudio.

6.3. Retirada precoz de los pacientes del estudio

La persona que participa en el estudio puede ser retirada antes de terminar el estudio en los casos siguientes:

- Imposibilidad o negación del paciente a seguir las exigencias del protocolo.
- Necesidad de administración de los fármacos al paciente que no se admiten por este estudio.
- Al surgir los eventos adversos (EA) que requieren la interrupción del tratamiento con el fármaco.

- Deseo del paciente de terminar el estudio antes del plazo establecido debido a la ineficacia o por cualquier otra razón..
- Imposibilidad de recoger todos los datos del paciente utilizados en la evaluación de los objetivos finales del estudio.
- En todos los casos no estipulados en el protocolo si el investigador considera que la continuación de la participación del paciente en el estudio le causa daños.

Todas las razones de la retirada de los pacientes del estudio han sido registradas en el apartado correspondiente de la **TPR**

6.4. Tratamiento prescrito y la identidad de los fármacos estudiados

Tenoten (OOO «NPF «Materia Médica Holding», Rusia), № LS-000542 del 19.11.2009, consiste en los anticuerpos a la proteína específica del cerebro S-100 purificados por afinidad de 0,003 g. (se administran en forma activa representada por una mezcla de agua y alcohol de sustancia activa; la forma activa de sustancia activa es una forma que contiene 10^{-15} ng/g de sustancia activa como máximo).

Forma farmacéutica: comprimidos para chupar. La forma farmacéutica además del componente activo contiene excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio.

Descripción: comprimidos de forma cilíndrica con caras planas con ranura de color blanco o blanco con vainilla o gris. El fármaco está envasado en los frascos de 50 comprimidos en cada uno. En el frasco está indicado el nombre de droga, número de lote y fecha de vencimiento.

En el estudio ha sido utilizado el fármaco de serie **680206, K 161007**.

Tenoten tiene un amplio espectro de actividad farmacológica psicotrópica y neurotrópica, incluyendo la ansiolítica, antidepresiva y neuroprotectora. El efecto ansiolítico de Tenoten tanto después de la administración única, cómo después de la administración repetida es igual que en el caso de Diazepam, sin embargo, a diferencia del último, no causa un efecto miorrelajante y sedante.

En la 1ª y 2ª visita los pacientes les han sido entregados 2 frascos del fármaco para el tratamiento durante 1 semana, en la 3ª visita les han sido entregados 3 frascos del fármaco para el tratamiento durante 2 semanas. El fármaco debe tomarse según el siguiente esquema: 2 comprimidos 5 veces al día por vía sublingual, independientemente de las comidas. La duración total del tratamiento ha sido 4 semanas (1 mes). La elección de esta dosis y duración del tratamiento han sido basadas en los resultados de estudios clínicos previos de Tenoten.

El Placebo para este estudio ha sido producido por la OOO «NPF «Materia Médica Holding», Rusia. La composición del placebo era idéntico a Tenoten pero no contenía la sustancia activa (ultra-bajas dosis de anticuerpos). Como excipientes han sido utilizados: lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio.

En el estudio ha sido utilizado el placebo de serie **K171205**, **K231007** marcado en la etiqueta como "Tenoten". El aspecto de placebo no se diferenciaba del fármaco activo (tanto la representación de los comprimidos como los frascos), excepto el número de serie en el envase.

El esquema de toma de placebo era igual que para Tenoten: 2 comprimidos 5 veces al día por vía sublingual, independientemente de las comidas. La duración total del tratamiento ha sido 4 semanas (1 mes).

6.5. Tratamiento previo y concomitante

En el proceso de estudio se permitía tomar los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad principal siempre y cuando tales medicamentos no tuvieran un efecto ansiolítico. La dosis y la frecuencia de uso de los medicamentos, de ser posible, se mantenían constantes durante todo el período de estudio. Todo el tratamiento concomitante ha sido registrado en el apartado correspondiente de la tarjeta individual de registro.

En caso de insomnio grave se prescribía los hipnóticos de vida corta: zolpiden, zopiclon, en dosis estándar. Siempre que haya sido posible, ha sido minimizado el uso de medicación concomitante.

6.6. Eficacia y seguridad variables

La eficacia y seguridad de tratamiento han sido valorados durante las visitas del paciente al médico (**anexo 2**).

Para evaluar la efectividad del tratamiento han sido analizados los siguientes indicadores:

Criterios primarios de eficacia:

1. La proporción de pacientes respondedores en los grupos (reducción de la puntuación total conforme a la escala HAM-A (**Anexo 3**) más del 50% de la inicial): valoración dentro de 1,2,4 semanas de terapia y dentro de 4 semanas después de terminar el tratamiento.
2. El promedio de reducción de la ansiedad conforme a la escala HAM-A: valoración dentro de 1,2,4 semanas de terapia y dentro de 4 semanas después de terminar el tratamiento.

Criterios secundarios de eficacia:

1. El promedio de reducción de la ansiedad conforme a la escala HADS (**Anexo 3**): valoración dentro de 1,2,4 semanas de terapia y dentro de 4 semanas después de terminar el tratamiento.
2. El promedio de reducción de la ansiedad conforme a la escala de Spielberger (**Anexo 3**): valoración dentro de 1,2,4 semanas de terapia y dentro de 4 semanas después de terminar el tratamiento.

El tratamiento se consideraba eficaz en caso de una mejora significativa de los parámetros enumerados en comparación con sus valores iniciales.

Para evaluar la seguridad de la terapia se tomaba en cuenta:

1. La presencia y la naturaleza de los eventos adversos durante el tratamiento, su relación con el consumo de medicamento.
2. La dinámica de los parámetros de laboratorio (Conteo sanguíneo completo, Examen general de orina).
3. La evaluación de dinámica de la enfermedad principal:

- en los pacientes con enfermedad de Parkinson (G-20) conforme a la Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson (**anexo 3**);
- En los pacientes con trastornos cerebrovasculares (I67.2, I67.4, I69.3): conforme a la escala de valoración del estado general funcional (**anexo 3**).

6.7. Medición de la concentración del fármaco

Ya que el fármaco Tenoten contiene las dosis ultrabajas de anticuerpos purificados por afinidad a proteínas específicas del cerebro S-100, era imposible determinar su concentración en el plasma sanguíneo. La sensibilidad de los métodos físico-químicos modernos de análisis (cromatografía gas-líquido, cromatografía líquida de alto rendimiento, cromatografía de gases-espectrometría de masas) no permite revelar tales concentraciones de la sustancia u por lo tanto estudiar la farmacocinética del medicamento.

6.8. Garantía de la calidad de datos

Todos los trabajos clínicos realizados de acuerdo con este informe cumplen con las Normas de calidad para los estudios clínicos en la Federación Rusa y los Reglamentos europeos de GCP.

El monitoreo del estudio ha sido realizado por los representantes autorizados del patrocinador que periódicamente valoraban la exactitud del relleno de TPR y el estudio en general. Los investigadores han proporcionado un acceso completo de los representantes del patrocinador a todos los materiales relacionados con este ensayo clínico.

6.9. Métodos estadísticos utilizados en el informe

Para todos los indicadores (variables) se calculaba la media aritmética, el error estándar de la media y la desviación estándar en cada etapa del estudio. La significación estadística de las diferencias en los rasgos cuantitativos se valoraba mediante las pruebas no paramétricas (Prueba de Mann-Whitney y prueba de Wilcoxon) y paramétricas (prueba t-Student para muestras dependientes y prueba

t-Student para muestras independientes). La significación estadística de las diferencias en las características cualitativas ha sido valorada mediante la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher. Para analizar las relaciones entre las características ha sido utilizado el análisis de correlación (método de Pearson y el método de Spearman) y análisis de regresión.

7. Pacientes incluidos en el estudio

En el estudio han sido incluidos 62 pacientes (38 hombre, 24 mujeres) de 37 a 75 años con los trastornos neurológicos:

- 31 pacientes con la enfermedad de Parkinson (G20)
- 31 pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica (diagnóstico de la arteriosclerosis cerebral (I67.2) - 5 pacientes, la encefalopatía hipertensiva (I67.4) - 17 pacientes, las consecuencias de un infarto cerebral (I69.3) - 8 pacientes).

Los pacientes han sido divididos en grupos de la siguiente manera: 32 pacientes han sido aleatorizados en el grupo de Tenoten, 30 pacientes en el grupo de Placebo (**Anexo 4**).

8. Evaluación de la eficacia

8.1. Grupos de datos analizados

Análisis de la eficacia clínica ha sido realizado basándose en los datos de todos pacientes que terminado el ciclo completo de tratamiento con el protocolo del estudio (n=62, 32 de los cuales correspondían al grupo de Tenoten y 30 al grupo de placebo).

8.2. Características demográficas iniciales y otras

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio era en el grupo Tenoten 59.5 ± 2.00 años, y en grupo placebo 59.97 ± 1.91 años, la duración media

de la enfermedad al inicio del estudio era en el grupo de Tenoten 6.13 ± 1.22 años y en el grupo de placebo 6.55 ± 0.89 años.

La edad media del subgrupo de pacientes con EP incluidos en el estudio era 61.43 ± 3.02 años en las personas que tomaban Tenoten y 61.14 ± 2.9 años en las personas que tomaban placebo, la duración media de la enfermedad al inicio del estudio era 6.13 ± 1.15 años en las personas que tomaban Tenoten y 8.0 ± 1.48 años en las personas que tomaban placebo.

La edad media del subgrupo de pacientes con la ECV incluidos en el estudio era 57.94 ± 2.52 años en las personas que tomaban Tenoten y 58.87 ± 2.56 años en las personas que tomaban placebo, la duración media de la enfermedad al inicio del estudio era 5.94 ± 2.03 años en las personas que tomaban Tenoten y 5.29 ± 2.56 años en las personas que tomaban placebo.

Por lo tanto, por la edad y la duración de la enfermedad principal los grupos de Tenoten y placebo (tanto en todo el grupo de pacientes con trastornos neurológicos, como en los subgrupos de pacientes con EP y ECV crónicas) eran homogéneos.

Muchos pacientes tenían las Enfermedades concomitantes (tabla 1).

Ya que en el grupo de los pacientes con los trastornos cerebrovasculares crónicos han sido incluidos los pacientes con aterosclerosis cerebral, encefalopatía hipertensiva crónica, las consecuencias de infarto cerebral en este grupo prevalecían pacientes que sufren de hipertensión y aterosclerosis. En cuanto a la frecuencia de otras enfermedades concomitantes ambos grupos eran homogéneas.

Tabla 1.

Enfermedades concomitantes en los pacientes incluidos en el estudio (n=62).

Enfermedad	Cantidad absoluta (n)	Cantidad relativa (%)
Hipertensión arterial	32	51.6
Aterosclerosis		
- Aterosclerosis generalizada	13	20.9
- Cardiopatía isquémica	6	9.7
- Hipercolesterolemia	1	1.6
- Estado después de la endarterectomía carotídea	1	1.6
- Isquemia crónica de los miembros inferiores	1	1.6
Las arritmias cardíacas		
- Taquicardia paroxística	1	1.6
- fibrilación auricular	4	6.5
-Síndrome del seno enfermo, estado después de la instalación del marcapasos	1	1.6
Gastritis y/o gastroduodenitis crónica	7	11.3
Úlcera gástrica y úlcera duodenal	3	4.8
Colecistitis crónica	4	6.5
Pancreatitis crónica	2	3.2
Enfermedades de la tiroides (tiroiditis de Hashimoto, Bocio tirotóxico difuso)	4	6.5
Osteocondrosis	4	6.5
Glaucoma	3	4.8
Catarata	2	3.2
Enfermedad venosa de los miembros inferiores	2	3.2
Bronquitis crónica	2	3.2
Prostatitis crónica	2	3.2
Gota	1	1.6
Diabetes mellitus tipo 2	1	1.6
Defecto cardíaco combinado	1	1.6
Reumatismo	1	1.6
Urolitiasis	1	1.6
Pielonefritis crónica	1	1.6
Alergia polivalente	1	1.6
Quistes ováricos dermoides	1	1.6
Estado después de la histerectomía	1	1.6

La terapia concomitante ha sido prescrita a 100% de los pacientes: los pacientes con la enfermedad de Parkinson recibían un tratamiento estándar para su enfermedad (levodopa, agonistas de los receptores de la dopamina, amantadina); los pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica recibían un tratamiento con aspirina (pacientes que han tenido un infarto cerebral), estatinas (pacientes con aterosclerosis), terapia antihipertensiva (pacientes con hipertensión arterial presentada con inhibidores de la ECA, bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio).

Todos los pacientes incluidos tenían una ansiedad clínicamente significativa, lo que ha sido confirmado por altas puntuaciones de las escalas HAM-A y HADS. Puntuación total en la escala de ansiedad HAM-A en el grupo de Tenoten era 27.28 ± 0.66 puntos y en grupo de placebo 26.37 ± 0.6 puntos; puntuación total según la subescala de ansiedad HADS en el grupo de Tenoten era 14.75 ± 0.46 puntos y en el grupo de placebo 15.7 ± 0.41 puntos. Por lo tanto, los pacientes con enfermedades neurológicas aleatorizados en los grupos de Tenoten y en los grupos de placebo tenían los índices de ansiedad similares, tanto cuando se consideraban todos los pacientes incluidos en el estudio como durante el análisis de subgrupos de EP y las ECV (tabla 2).

Los pacientes del grupo de Tenoten y placebo (tanto en todo el grupo, como en los subgrupos de EP y ECV) han sido comparados también según otros parámetros estudiados: subescala de depresión de la escala HADS, escala de Spielberger, escala de Discapacidad de Sheehan. Los pacientes del grupo de Tenoten y placebo del subgrupo de ECV no se diferenciaban en los criterios principales del cuestionario del estado funcional. Los pacientes del grupo de placebo del subgrupo de EP tenían las cifras un poco más altas según la escala UPDRS que los pacientes del grupo de Tenoten (Tabla 2).

Tabla 2.

Las principales características de los pacientes incluidos en el estudio, con la distribución en grupos y subgrupos.

Índices (puntos)	TENOTEN			PLACEBO		
	En todo el grupo (n=32)	Pacientes con EP (n=16)	Pacientes con ECV (n=16)	En todo el grupo (n=30)	Pacientes con EP (n=15)	Pacientes con ECV (n=15)
Puntuación total según la escala 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
Puntuación total según la escala HADS						
subescala de ansiedad	14.75±0.46	15±0.68	14.24±0.63	15.7±0.41	16.93±0.34	14.47±0.59
subescala de depresión	10.75±0.44	9.75±0.56	11.35±0.61	11.03±0.47	11.6±0.47	10.47±0.81
Puntuación total según la escala de Spielberger						
subescala de ansiedad reactiva	60.09±1.05	59.31±1.71	59.82±1.24	60.8±1.07	63±1.06	58.6±1.7
subescala de ansiedad personal	62.28±0.97	62.69±1.76	60.82±0.88	59.5±1.25	61.53±1.82	57.47±1.61
Escala de Discapacidad 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
Cuestionario del estado funcional:						
funciones físicas			95.02±2.67	-	-	88.43±6.27
funciones psicológicas	-	-	41.88±3.14	-	-	48.8±1.71
función social	-	-	83.33±4.44	-	-	78.89±6.6
función de interacción	-	-	60.47±4.15	-	-	54.93±3.79
Escala UPDRS	-	67.31±3.23	-	-	76.32±3.1	-

Los resultados de las exploraciones de laboratorio (Conteo sanguíneo completo, examen general de orina) no han demostrado ningunas alteraciones patológicas en el estado de pacientes al momento de su inclusión en el estudio.

Da tal manera, teniendo en cuenta los datos de exploración primaria de los pacientes realizada antes de iniciar la terapia, ambos grupos (Tenoten y placebo) han sido formados de una manera uniforme: los pacientes aleatorizados en dichos grupos tenían características iniciales muy similares.

8.3. Resultados de evaluación de la eficacia

8.3.1 Criterios primarios de eficacia

Los criterios primarios de eficacia han sido los datos de valoración de ansiedad conforme a la escala HAM-A. Los resultados de la dinámica de la puntuación total de la escala HAM-A en los pacientes tratados con Tenoten están representados en el Anexo 5; los resultados de cambio de la puntuación total de la escala HAM-A en los pacientes del grupo Tenoten y grupo placebo al final del tratamiento y al final del periodo de control están representados en los tablas 3 y 4.

Tabla 3.
Dinámica de la puntuación total de los pacientes examinados conforme a la escala HAM-A.

Índices	TENOTEN (n=32)			PLACEBO (n=30)		
	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control
Puntuación total según la escala HAM-A, puntos	27.28±0.66	14.74±0.74	14.13±0.68	26.37±0.6	22.83±1.05	24.03±0.89
El porcentaje de reducción del valor HAM-A comparando con el inicial, %	-	45.63±2.61	-48.19±2.1	-	-13.96±3.38	-9.21±2.68

De los datos presentados (tabla 3) resulta que al acabar 4 semanas de terapia se ha observado una dinámica positiva en los pacientes con los trastornos neurológicos, se ha disminuido el síndrome de ansiedad: en todo el grupo la ansiedad ha disminuido en 45.63±2.61%, conforme a la escala HAM-A y en el grupo de placebo en 13.09±3.38 (p<0.05). El efecto ansiolítico de la droga era persistente, ya que dentro de 4 semanas después de terminar la terapia en todo el grupo la ansiedad ha disminuido en 48.19±2.1%, y en grupo de placebo en 9.21±2.68 (p<0.05).

El porcentaje de pacientes que han respondido a la terapia de medicamento, lo que ha sido manifestado mediante la reducción de la puntuación total conforme a la escala HAM-A más de un 50% de la cifra inicial (tabla 4), era al final de la

terapia 41.3% en todo el grupo de Tenoten, y 6.7% ($p < 0.05$) en grupo de placebo; y al final del periodo de control 44.6% en el grupo de Tenoten, y 0% ($p < 0.05$) en el grupo de placebo.

Tabla 4.

El porcentaje de pacientes que han respondido a la terapia de medicamentos de estudio.

Grupo de pacientes	Visita 3 (2 semana de terapia)	Visita 4 (4 semana de terapia)	Visita 5 (4 semana después de terminar la terapia)
Pacientes del grupo de Tenoten (n=32)	3.1	41.3	44.6
Pacientes del grupo de placebo (n=30)	0	6.7	0
Pacientes del grupo de Tenoten con EP (n=16)	0	20	26.7
Pacientes del grupo de Tenoten con ECV (n=16)	6.3	62.5	62.5

Al evaluar el efecto ansiolítico en subgrupos de pacientes con la EP y las ECV (tabla 5, anexo 6, 7) cabe subrayar que el efecto ansiolítico en caso de los pacientes con los trastornos cerebrovasculares crónicos era un poco más grande que en los pacientes con la Enfermedad de Parkinson, lo que se manifestaba tanto mediante la disminución de la ansiedad conforme a la escala HAM-A (al final de tratamiento el nivel de ansiedad conforme a la escala HAM-A en el grupo de los pacientes con las ECV crónicas ha disminuido en $53.09 \pm 2.02\%$ y en grupo de los pacientes con la EP en $37.68 \pm 4.08\%$; al final del periodo de control el nivel de ansiedad conforme a la escala HAM-A en el grupo de los pacientes con las ECV crónicas ha disminuido en $52.98 \pm 2.42\%$, y en grupo de los pacientes con la EP en $43.07 \pm 3.02\%$), como mediante un mayor proporción de pacientes que han respondido al tratamiento (al terminar el tratamiento este índice en el grupo de los pacientes con las ECV crónicas era 62.5%, y en el grupo de los pacientes con EP 20%; al final del periodo de control en el grupo de los pacientes con las ECV crónicas este índice era 62.5%, y en el grupo de los pacientes con la EP 26.7%).

Tabla 5.
Dinámica de la puntuación total conforme a la escala HAM-A en los pacientes con la EP y ECV.

Subgrupos de pacientes	TENOTEN			PLACEBO		
	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control
EP	26.38±0.82	16.4±1.21	15±1.01	27.13±0.65	26.07±1.05	26.78±0.64
ECV	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 Criterios secundarios de eficacia

La valoración de los resultados de tratamiento de los pacientes conforme a la escala HADS también ha demostrado los efectos ansiolíticos y antidepresivos del medicamento (anexo 5, tabla 6), lo que ha sido manifestado mediante la disminución del nivel de la ansiedad (subescala de Ansiedad HADS) y depresión (subescala de depresión HADS) tanto al final del tratamiento, como dentro de 4 semanas después de terminar la terapia, en comparación con placebo.

Tabla 6.
Dinámica de la puntuación total conforme a la escala HADS en los pacientes que han participado en el estudio.

Subescala, puntos	TENOTEN (n=32)			PLACEBO (n=30)		
	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control
Ansiedad	14.75±0.46	7.74±0.53	7.61±0.49	15.7±0.41	12.93±0.8	13.1±0.69
Depresión	10.75±0.44	6.23±0.34	5.87±0.31	11.3±0.47	9.57±0.58	9.63±0.52

Al evaluar el efecto ansiolítico en subgrupos de pacientes con la EP y las ECV (tabla 7, anexo 6, 7) cabe subrayar que, igual que en caso con la escala HAM-A, el efecto ansiolítico en caso de los pacientes con los trastornos cerebrovasculares crónicos era un poco más grande que en los pacientes con la Enfermedad de Parkinson, lo que se manifestaba mediante la mayor disminución del nivel de la ansiedad conforme a la subescala de ansiedad de la escala HADS. En los pacientes con la ECV ha sido registrado un mayor efecto antidepresivo

causado por aplicación de Tenoten, que en los pacientes con la EP, lo que se manifestaba mediante mayor disminución de la depresión, valorada conforme a la subescala de depresión de escala HADS, sin embargo debe tenerse en cuenta que los índices iniciales de la depresión de los pacientes con la ECV eran más altos que los índices de los pacientes con la EP. Tanto el efecto ansiolítico como el efecto antidepresivos de Tenoten tenían un carácter persistente en los pacientes con la EP y ECV, lo que se manifestaba mediante el mantenimiento de dichos efectos dentro de 4 semanas después de terminar el tratamiento.

Tabla 7.
Dinámica de la puntuación total conforme a la escala HADS en los pacientes con la EP y ECV.

Subgrupo de pacientes	TENOTEN			PLACEBO		
	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control
Subescala de Ansiedad, puntos						
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
ECV	14.24±0.63	6.75±0.39	6.5±0.52	14.47±0.59	9.87±1.0	10.6±0.97
Subescala de Depresión, puntos						
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
ECV	11.35±0.61	5.81±0.45	5.69±0.51	10.47±0.81	7.73±0.77	8.27±0.7

A partir de la segunda semana de tratamiento se registraba la disminución del nivel de la ansiedad según la evaluación de la escala de Spielberger (tabla 8, Anexo 5) en pacientes tratados con Tenoten n comparación con el placebo, que ha alcanzado un máximo al final del tratamiento (4 semanas de terapia). Cabe señalar que la ansiedad reactiva ha disminuido un poco más que la ansiedad personal que han sido valorados conforme a la escala de Spielberger. El efecto ansiolítico de Tenoten se ha conservado también dentro de 4 semanas después de terminar el tratamiento.

Tabla 8.
Dinámica de la puntuación total conforme a la escala Spielberger en los pacientes que han participado en el estudio.

Subescala, puntos	TENOTEN (n=32)			PLACEBO (n=30)		
	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control
Ansiedad reactiva	60.09±1.05	43.48±1.06	43.65±0.85	60.8±1.07	54.0±1.58	56.67±1.27
Ansiedad persona	62.28±0.97	50.58±1.25	49.45±1.04	59.5±1.25	55.93±1.55	56.47±1.33

Al evaluar el efecto ansiolítico en los subgrupos de pacientes con la EP y ECV (tabla 9, Anexo 6, 7) hay que señalar que, igual que en caso con otras escalas, el efecto ansiolítico en los pacientes con los trastornos cerebrovasculares crónicos era un poco más grande que en los pacientes con la Enfermedad de Parkinson, lo que se manifestaba mediante la disminución del nivel de la ansiedad conforme a la escala Spielberger. La ansiedad reactiva se disminuía más en los pacientes con la ECV tratados con Tenoten (en comparación con los pacientes con placebo y pacientes con la EP. El nivel de ansiedad personal en los pacientes con la EP y ECV tratados con Tenoten ha disminuido de una manera igual, en mayor medida que en los pacientes que recibían un placebo. También hay que señalar que la disminución de la ansiedad reactiva y personal en los pacientes con ambas formas nosológicas tratados con Tenoten, tenía un carácter persistente ya este efecto se mantenía dentro de 4 semanas después de terminar el tratamiento.

Tabla 9.
Dinámica de la puntuación total conforme a la escala Spielberger en los pacientes con EP y ECV.

Subgrupos de los pacientes	TENOTEN			PLACEBO		
	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control
Ansiedad reactiva, puntos						
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
ECV	59.82±1.24	40.75±1.07	40.81±0.78	58.6±1.7	49.4±2.19	52.87±1.8
Ansiedad personal, puntos						

Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con trastornos neurológicos (fase IV)

TT106152.1531-100.P

OOO «NPF «Materia Médica Holding»

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
ECV	60.82±0.88	48.13±0.82	48.0±0.84	57.47±1.61	50.8±1.95	52.33±1.69

Los criterios complementarios para evaluar el tratamiento de la ansiedad y depresión en los pacientes eran los resultados del cuestionario de discapacidad de Sheehan (tabla 10). Tanto en todo el grupo como en los subgrupos de los pacientes con EP y ECV que han sido tratados con Tenoten ha sido registrada la disminución del nivel de discapacidad en comparación con el grupo de pacientes de placebo, referida por los pacientes al terminar el tratamiento y dentro de 4 semanas después de terminar la terapia.

Al mismo tiempo en algunos pacientes con la EP tratados con Tenoten, en la segunda semana de terapia ha sido registrado la mejoría del sueño, lo que se manifestaba mediante la facilitación del sueño y disminución del número de despertares nocturnos.

Tabla 10.
Dinámica de la puntuación total conforme al cuestionario de discapacidad de Sheehan en los pacientes que participaban en el estudio.

Subgrupos de los pacientes, puntos	TENOTEN			PLACEBO		
	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control	Inicial	Al terminar la terapia	Al terminar el periodo de control
Todos los pacientes tratados	17.13±0.89	13.16±0.86	12.59±0.79	18.43±0.83	17.57±1.06	18.1±0.93
Pacientes con 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
Pacientes con ECV	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. Conclusiones de la evaluación de la eficacia

1. Ha sido demostrado un efecto ansiolítico importante de Tenoten en los casos de los pacientes con las enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, la enfermedad cerebrovascular crónica). Durante el tratamiento de la indicada categoría de los pacientes a lo largo de 4 semanas a una dosis de 2

comprimidos al día ha sido registrada una dinámica positiva importante de los parámetros siguientes:

- La reducción de la puntuación total de la escala HAM-A en 45.63%;
- El gran porcentaje de los pacientes (41.3%) la disminución de la puntuación total de los cuales conforme a la escala HAM-A ha superado 50%;
- La reducción de la puntuación total de subescala de ansiedad HADS en 47.53%;
- La reducción de la puntuación total de subescala de ansiedad reactiva de la escala de Spielberger en 27.64% y subescala de ansiedad personal de la escala de Spielberger en 18.78%.

2. Ha sido demostrado un efecto antidepresivo de Tenoten en los casos de los pacientes con las enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, la enfermedad cerebrovascular crónica). Durante el tratamiento de esta categoría de los pacientes con 2 comprimidos de Tenoten 5 veces al día a lo largo de 4 semanas ha sido registrada la reducción estadísticamente significativa en la puntuación total de subescala de ansiedad de la escala HADS en 42.05%.

3. Los efectos ansiolíticos y antidepresivos de Tenoten se mantenían 4 semanas después de terminar la terapia tanto en el grupo de los pacientes con los trastornos neurológicos en general, como en los subgrupos de los pacientes con la ECV y enfermedad de Parkinson.

4. El efecto ansiolítico de Tenoten era un poco más expresado en los pacientes con la ECV crónica que en los pacientes con la enfermedad de Parkinson, pero en ambos grupos este efecto era mayor que en el grupo de placebo.

9. Evaluación de la seguridad

9.1. Eventos adversos

En el análisis de seguridad han sido incluidos los datos de todos los pacientes que participaban en el estudio (n=62). Durante todo el periodo de control

de los pacientes se registraba una buena tolerancia del medicamento comparable a placebo: los eventos adversos han sido registrados en 1 paciente del grupo de Tenoten (pirosis, eructo) y en 1 paciente del grupo de placebo (pirosis, alteraciones vegetativas). Todos los pacientes de los grupos que participaban en el estudio, han terminado el tratamiento a tiempo, establecido por el protocolo de estudio, no hubo pacientes que han terminado la terapia antes de la fecha prevista.

9.2. Evaluación de los datos de laboratorio

La ausencia de alteraciones patológicas en los datos del conteo sanguíneo completo y el examen general de orina han confirmado la seguridad de a terapia realizada. Como resulta de los datos expuestos (tabla 11, anexo 8, 9), las diferencias en los parámetros de laboratorio analizados pos las visitas y por los grupos no han alcanzado a la significación estadística y no iban más allá de la tolerancia fisiológica.

Tabla 11.

Los valores de los principales parámetros de laboratorio de los pacientes antes y después del tratamiento.

Concepto	TENOTEN (n=32)		PLACEBO (n=30)	
	Inicial	4 semanas de tratamiento	Inicial	4 semanas de tratamiento
Hemoglobina (g/l)	132.87±2.04	130.52±2.46	136.97±2.33	133.12±2.34
Eritrocitos (x10 ¹² /l)	4.19±0.06	4.16±0.07	4.25±0.06	4.27±0.07
Leucocitos (x10 ⁹ /l)	5.21±0.19	5.22±0.18	5.71±0.26	5.49±0.24
Neutrófilos (%)	58.65±1.3	60.0±1.28	59.79±1.39	59.33±1.71
Basófilos (%)	0.47±0.09	0.74±0.17	0.29±0.11	0.63±0.12
Eosinófilos (%)	3.16±0.72	3.37±0.68	1.9±0.28	2.38±0.31
Linfocitos (%)	29.81±1.66	26.61±1.95	31.14±1.32	28.4±1.31
Monocitos (%)	6.48±0.51	6.26±0.66	5.97±0.68	6.76±0.64
VSG (mm/hora)	12.94±1.31	12.44±0.86	10.34±1.06	11.04±1.49
Densidad de orina	1013.0±0.81	1013.36±0.92	1013.32±0.9	1014.27±0.92

9.3. Evaluación de dinámica de la enfermedad principal

La evaluación del impacto de la terapia a la dinámica de la enfermedad principal ha sido realizada en los pacientes con la enfermedad de Parkinson conforme a la Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson (Tabla 12), en los pacientes con trastornos cerebrovasculares conforme a la escala del estado funcional general (Tabla 13). Como resulta de los datos anteriores, el tratamiento con el medicamento estudiado (Tenoten y placebo) no provocaba las alteraciones importantes de los síntomas neurológicos evaluados conforme a las escalas anteriormente indicadas, lo que demuestra la seguridad de dichos fármacos.

Tabla 12.
Evaluación del impacto de la terapia en los casos de la EP (conforme a la escala UPDRS).

Evaluación conforme a la escala (puntos)	TENOTEN (n=16)			PLACEBO (n=15)		
	Inicial	4 semanas de tratamiento	8 semanas de control	Inicial	4 semanas de tratamiento	8 semanas de control
puntuación 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
Subescalas:						
actividad mental	5.25±0.46	4.93±0.44	4.67±0.37	5.87±0.39	6.36±0.41	6.21±0.41
Actividades de la Vida Diaria	19±1.06	18.27±1.07	18.27±0.94	21.73±1.04	21.09±1.21	21.71±1.02
actividad motora	43.06±2.21	41.27±1.9	40.7±1.79	46.81±1.66	46.77±2.62	47.73±1.86

Tabla 13.
Evaluación del impacto de la terapia en los casos de las ECV crónicas (conforme al cuestionario del estado funcional).

Subescalas (puntos)	TENOTEN (n=16)			PLACEBO (n=15)		
	Inicial	4 semanas de tratamiento	8 semanas de control	Inicial	4 semanas de tratamiento	8 semanas de control
funciones físicas	95.02±2.67	99.4±0.6	98.41±1.33	88.43±6.27	90.62±6.21	90.37±6.38
funciones psicológicas	41.88±3.14	52.5±3.26	49.14±2.35	48.8±1.71	52±2.34	50.4±1.65
función social	83.33±4.44	91.67±3.73	90.48±4.18	78.89±6.6	83.33±6.3	81.11±6.27
función de interacción	60.47±4.15	62.75±3.75	58.29±4.04	54.93±3.79	55.47±3.7	52.53±2.94

Por lo tanto, los fármacos utilizados en el estudio (Tenoten y placebo) a las dosis indicadas y duración de uso son seguros para los pacientes con la EP y ECV crónicas.

9.4. Conclusiones de la evaluación de la seguridad

1. El fármaco Tenoten es seguro cuando se usa en pacientes con enfermedades neurológicas (EP y ECV crónica) en una dosis de 10 comprimidos al día durante 4 semanas.

2. La seguridad del fármaco ha sido confirmada por la ausencia de efectos adversos, la falta de efecto en la dinámica de la enfermedad principal, así como la estabilidad de los parámetros de laboratorio durante el tratamiento.

10. Comentarios y conclusiones generales

El fármaco Tenoten (con una dosis ultrabaja de anticuerpos purificados por afinidad a la proteína S-100) es un medicamento nuevo para el tratamiento de la ansiedad. El estudio clínico ha demostrado una alta eficacia y seguridad del fármaco cuando se utiliza en pacientes con enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, ECV crónica).

El tratamiento con Tenoten durante 4 semanas a una dosis de 10 comprimidos al día ha provocado un efecto ansiolítico y antidepresivo que ha superado el efecto de placebo. Los efectos ansiolíticos y antidepresivos eran persistente y se mantenían dentro de 4 semanas después de terminar el tratamiento.

Los efectos terapéuticos de Tenoten eran algo más manifestados en los pacientes con las ECV crónicas que en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Sin embargo, en ambos subgrupos de pacientes el efecto ansiolítico y antidepresivo de la terapia con Tenoten ha superado el efecto de placebo.

El estudio realizado ha sido demostrado la alta seguridad de Tenoten: el uso del fármaco por los pacientes con las enfermedades neurológicas no ha causado a

los efectos adversos, era bien tolerado; no han sido registrados las alteraciones patológicas en los datos del conteo sanguíneo completo y el examen general de orina, igual que no influía a la dinámica de la enfermedad principal. Basándose en los resultados recibidos se puede hacer la siguiente conclusión:

1. Tenoten posee un efecto ansiolítico en los casos de los pacientes con las enfermedades neurológicas (Enfermedad de Parkinson, formas crónicas de la enfermedad cerebrovascular): el uso del medicamento en una dosis de 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas ha causado una disminución de síntomas de ansiedad y depresión.
2. El efecto ansiolítico de Tenoten tiene un carácter persistente y se mantiene durante 4 semanas después de terminar la terapia.
3. Tenoten es seguro para los pacientes con las enfermedades neurológicas cuando se usa en una dosis de 10 comprimidos al día durante 4 semanas: el fármaco no causa efectos adversos, no influye en los datos del conteo sanguíneo completo y el examen general de orina, no influye a la gravedad de los síntomas neurológicos.
4. Teniendo en cuenta la alta eficacia y seguridad de Tenoten, este fármaco puede ser recomendado a los pacientes con las enfermedades neurológicas acompañadas por trastornos de ansiedad.

Investigador responsable:

Director adjunto de estudios del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia, profesor, doctor en ciencias médicas S.N. Illarioshkin

Investigadores:

Investigador asociado del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia, Candidato a Doctor en Ciencias médicas. M.A. Domashenko

Investigador asociado del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia, Candidato a Doctor en Ciencias médicas. M.V. Yershova

Médico del Centro Científico de Neurología de la Academia de las Ciencias Médicas de Rusia, Candidato a Doctor en Ciencias médicas T.A. Bolotova

Certifico las firmas de Illarioshkina S.N., Domashenko M.A., Yershova M.V., Bolotova T.A.

Bibliografía

1. Burov Y.V., Salimov R.M. Influencia de las sustancias farmacológicas en la agresión intraespecífica // Boletín. expert.. biol. – 1976. - T 15, № 5. - Pág. 64-67.
2. Crevoisier C., et al. Bioavailability of L-dopa after Madopar HBS administration in healthy volunteers // Eur Neurol 1987. - Vol. 27, Suppl.1. - P. 36-46.
3. Damulin I.V., Parfenov V.A., Skoromets A.A., Yakhno N.N. // Enfermedades del sistema nervioso. Guía para Médicos. redactado por Yakhno N.N., Shtulman D.R. - M. - 2001. - T.1. - pág. 231–302.
4. Dawson G.R., Tricklebank M.D., Use of the elevated plus-maze in the search for novel anxiolytic agents // Trends in Pharmacol. Sci. - 1995.- Vol.16, N 2.- P. 33-36.
5. Dunham N.W., Miya T.S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats // J. Amer. Pharm. Ass. - 1957. - Vol. 46. - P.208-209.
6. Fedorova N.V. Tratamiento y rehabilitación de los pacientes con enfermedad de Parkinson. // Resumen de tesis doctoral. ... doc.en ciencias médicas. - M. - 1996.
7. Fedorova N.V., Shtok V.N. Estrategia y táctica de tratamiento de la enfermedad de Parkinson // Concilium Medicum. - 2001. - T 3, № 5. - Pág. 237–242.
8. Guy W, et al. Pretreatment status and its relationship to the length of drying-out period. // Assessment manual for psychopharmacology Revised. Rockville MD: US Department of Health, Education, and Welfare. - 1976. - P. 217–222.
9. Jackowski A, Crockard A, Burnstock G, Russell RR, Kristek F. The time course of intracranial pathophysiological changes following experimental subarachnoid haemorrhage in the rat // JCBFM. - 1990. - N 10. - P. 835-849.
10. Korablev M.V., Lukienko P.I. // Fármacos con propiedades antihipóxicas. - Minsk: Bielorrusia - 1976. – pág. 28-37.
11. Makarenko A.N., Kositsyn N.S., Karpenko S.V., Mishina V.A. Modelado de la hemorragia local en el cerebro // A. c. № 1767518 del 03.11.1990
12. Molodavkin H.M., Voronina T.A. Sistema multicanal para la búsqueda de los tranquilizantes y el estudio de los mecanismos de su acción conforme al método de conflicto // Farmacol. extper. y clin. - 1995. - T 58, № 2. – pág. 54-56.
13. Nomura S., Shimizu J., Kinjo M. et al. A new behavioral test for antidepressant drugs // Eur. J. Pharmacol. - 1982. - Vol. 83, N3-4. - P. 171-175.
14. Ortel V.Kh., Korshunov A.M. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. // Revista de Neurología. - 1999. - № 6 – pág. 45–49.
15. Poewe W.H., et al. Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with an oral sustained-release preparation of L-dopa: clinical and pharmacokinetic observations. // Clin Neuropharmacol. - 1986. - N 9, Suppl.1. - P. 430.
16. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment // Europ. J. Pharmacol. – 1978. - Vol.47. - P. 379-391.

Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con trastornos neurológicos (fase IV)

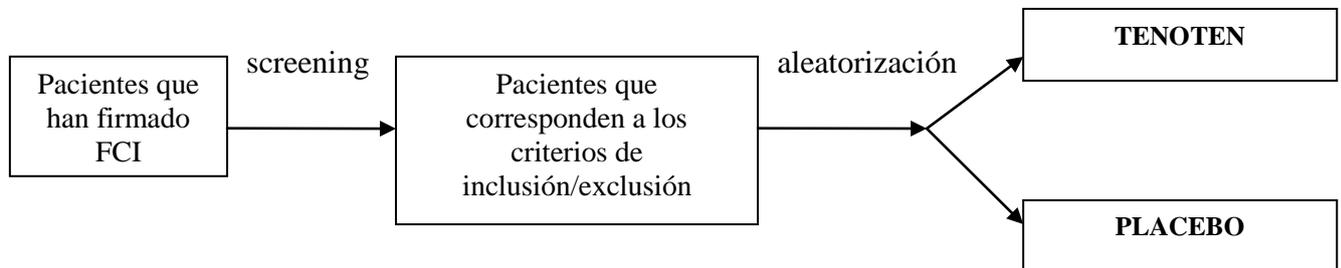
TT106152.1531-100.P

OOO «NPF «Materia Médica Holding»

17. Romanova H.A., Barskov I.V., Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Viktorov I.V. Los trastornos conductuales y morfológicos causados por la trombosis bilateral foto-inducida de los vasos cerebrales de la corteza frontal del cerebro de ratas // Fisiología patológica y terapia experimental.- 1998. - № 2.- Pág. 8-10.
18. Sanger D.J., Perrault G., Morel E., et al., Animal models and recent developments in the search for novel anxiolytics // In: Animal Models in Psychopharmacology., Adv. Pharmacol. Sci., (Oliver B., Mos J., Slangen J.L., eds), Birkhauser Verlag Basel. - 1991. - P. 3-14.
19. Shtok V.N., Fedorova N.V. Principios contemporáneos de tratamiento de la Enfermedad de Parkinson // Revista rusa de medicina. - 1998. - T. 6, № 13. - Pág. 837–844.
20. Siegfried J. Therapeutic value of Madopar HBS: judgment after 2 years experience. // Eur. Neurol. - 1987. - Vol. 27, Suppl.1. - P. 98-104.
21. Triet D. Animal models for the study of anti-anxiety agents, a review // Neurosci. Biobehav. Reviews.- 1985. - Vol. 9. - P. 203-222.
22. Vogel J.R., Beer B., Clody D.E. A simple and reliable conflict procedure for testing antianxiety agents // Psychopharmacologia (Berlin). - 1971. - Vol. 21. - P.1-7.
23. Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. Instrucciones metodológicas para el estudio de la actividad nootrópica de las sustancias farmacológicas. // Manual en estudio experimental (preclínico) de nuevas sustancias farmacológicas. - M. - 2000. - Pág. 153-158.
24. Voronina T.A., Seredinin S.B. Instrucciones metodológicas para el estudio del efecto tranquilizador (ansiolítico) de los agentes farmacológicos // Manual en estudio experimental (preclínica) de nuevas sustancias farmacológicas. - M. Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa - IIA, S.A. Remedium.- 2000. - Pág 126-130.
25. Watson B. D., Dietrich W.D., Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. Induction of Reproducible Brain Infarction by Photochemically Initiated Trombosis // Ann. Neurol. - 1985. - Vol. 17. - P. 497-504.
26. Watson B.D. Animal models of photochemically induced brain ischemia and stroke // In: Pathophysiology, Diagnosis and Management. Cerebrovascular Disease. Blackwell Science (Ginsberg M.D., Bogousslavsky J.,eds). - 1998. - Vol. 1. - P. 52-73.
27. Yakhno N.N., Novel M.R. Principios contemporáneos de tratamiento de la Enfermedad de Parkinson // Revista rusa de medicina. - 2000. - T.8, № 10.– pág. 418–425.

Anexos

1. Esquema de estudio



2. Horario de visitas periódicas de los pacientes

	V 1 (D0)	V 2 (D7)	V 3 (D14)	V 4 (D28)	V 5 (D56)
Obtención del consentimiento informado	+				
Escala de ansiedad de Hamilton	+	+	+	+	+
Escala hospitalaria de Ansiedad y Depresión	+	+	+	+	+
Escala de Ansiedad de Spielberger	+	+	+	+	+
Escala de Discapacidad de Sheehan	+			+	+
Cuestionario estado funcional ¹	+			+	+
Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson ²	+			+	+
Evaluación de los eventos adversos		+	+	+	+
Valoración de las funciones vitales (TA, FC)	+			+	+
Conteo sanguíneo completo y el examen general de orina	+			+	

¹ –sólo en los pacientes con los trastornos cerebrovasculares

² –solo en los pacientes con la Enfermedad de Parkinson

3. Escalas y cuestionarios utilizados en el estudio

ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON

1.	ESTADO DE ÁNIMO ANSIOSO Preocupaciones, anticipación de lo peor, aprensión, irritabilidad	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
2.	TENSIÓN Sensación de tensión, imposibilidad de relajarse, reacciones con sobresalto, llanto fácil, temblores, sensación de inquietud.	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
3.	TEMORES A la oscuridad, a los desconocidos, a quedarse solo, a los animales grandes, al tráfico, a las multitudes.	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
4.	INSOMNIO Dificultad para dormirse, sueño interrumpido, sueño insatisfactorio y cansancio al despertar. pesadillas	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
5.	ALTERACIONES COGNITIVAS Dificultad para concentrarse, mala memoria.	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
6.	ESTADO DE ÁNIMO DEPRIMIDO. Pérdida de interés, insatisfacción en las diversiones, depresión, despertar prematuro, cambios de humor durante el día.	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
7.	SÍNTOMAS SOMÁTICOS GENERALES (musculares) Dolores y molestias musculares, rigidez muscular, contracciones musculares, sacudidas clónicas, crujir de dientes, voz temblorosa.	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
8.	SÍNTOMAS SOMÁTICOS GENERALES (sensoriales) Zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos y escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo.	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
9.	SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES. Taquicardia, palpitaciones, latidos vasculares, sensación de desmayo, extrasístole, dolor en el	Ausente Leve Moderado	0 1 2

**Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten,
2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con
trastornos neurológicos (fase IV)**

TT106152.1531-100.P

OOO «NPF «Materia Médica Holding»

	pecho	Grave Muy grave	3 4
10.	SÍNTOMAS RESPIRATORIOS. Opresión o constricción en el pecho, sensación de ahogo, suspiros, disnea.	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
11.	SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES. Dificultad para tragar, gases, dolor en estómago, sensación de ardor, molestias en estómago, náuseas vómitos, digestión lenta, estreñimiento, pérdida de peso,	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
12.	SÍNTOMAS GENITOURINARIOS. Micción frecuente, micción urgente, amenorrea, menorragia, aparición de la frigidez, eyaculación precoz, ausencia de erección, impotencia.	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
13.	SÍNTOMAS AUTÓNOMOS. Boca seca, rubor, palidez, tendencia a sudar, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección, pelos de punta	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4
14.	COMPORTAMIENTO EN LA ENTREVISTA Inquietud, pasearse de un lado a otro, agitación nerviosa, temblor de manos, ceño fruncido, cara tirante, sacudidas enérgicas de tendones, frecuencia respiratoria o disnea, palidez facial, tragar saliva, eructar, pupilas dilatadas, exoftalmos	Ausente Leve Moderado Grave Muy grave	0 1 2 3 4

PUNTUACIÓN TOTAL _____

Escala de Ansiedad de Spielberger

Lea con atención cada una de las siguientes afirmaciones (№ 1-20) y ponga a la derecha una cifra que corresponde a la versión de la respuesta que mejor describe su situación en **este momento**. No piense mucho en las preguntas, No hay respuestas buenas o malas.

1. – nada
2. – algo
3. – bastante
4. – mucho

Lea con atención cada una de las siguientes afirmaciones (№ 21-40) y ponga a la derecha una cifra que corresponde a la versión de la respuesta que indique mejor cómo se siente Ud. **en general**, es decir en mayoría de las ocasiones. No piense mucho en las preguntas, No hay respuestas buenas o malas.

1. – casi nunca
2. – a veces
3. – a menudo
4. – casi siempre

	Respuesta
1. Me siento calmado	
2. Me siento seguro	
3. Estoy tenso	
4. Estoy contrariado	
5. Me siento cómodo	
6. Me siento alterado	
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	
8. Me siento descansado	
9. Me siento angustiado	
10. Me siento confortables	
11. Tengo confianza en mí mismo	
12. Me siento nervioso	
13. Estoy intranquilo	
14. Me siento excitado	
15. Estoy relajado	
16. Me siento satisfecho	
17. Estoy preocupado	
18. Me siento aturdido y sobreexcitado	
19. Me siento alegre	

**Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten,
2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con
trastornos neurológicos (fase IV)**

TT106152.1531-100.P

OOO «NPF «Materia Médica Holding»

20. En este momento me siento bien	
21. Me siento bien	
22. Me canso rápidamente	
23. Siento ganas de llorar	
24. Me gustaría ser tan feliz como los otros	
25. Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	
26. Me siento descansado	
27. Soy una persona tranquila, serena y sosegada	
28. Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	
29. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia	
30. Soy feliz	
31. Suelo tomar las cosas demasiado seriamente	
32. Me falta confianza en mí mismo/a	
33. Me siento seguro/a	
34. No suelo afrontar las crisis o dificultades	
35. Me siento triste (melancólico/a)	
36. Estoy satisfecho/a	
37. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	
38. Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlos	
39. Soy una persona estable	
40. Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales me pongo tenso y agitado	

ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (HADS)

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted. No es preciso que preste atención a las cifras o letras en la parte izquierda del cuestionario. Lea cada pregunta y marque con la cruz en la columna izquierda la respuesta que indique mejor su situación en la semana pasada.

No piense mucho en cada frase. Su primera reacción siempre será más fiel

1	Me siento tenso o nervioso --- todo el día --- gran parte del día --- de vez en cuando --- Nunca	3 2 1 0
2	Sigo disfrutando de las cosas como siempre --- Igual que antes --- No tanto como antes --- Solamente un poco --- Ya no disfruto como antes	0 1 2 3
3	Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder --- Sí y es muy intenso --- Sí, pero no muy intenso --- Sí, pero no me preocupa --- No siento nada de eso	3 2 1 0
4	Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas --- Igual que siempre --- Actualmente, algo menos --- Actualmente, mucho menos --- Actualmente nada	0 1 2 3
5	Tengo la cabeza llena de preocupaciones --- todo el día --- gran parte del día --- de vez en cuando --- Nunca	3 2 1 0
6	Me siento alegre --- Nunca --- de vez en cuando --- a veces --- todo el día	3 2 1 0
7	Soy capaz de permanecer sentado, tranquilo y relajado --- Siempre --- A menudo --- Raras veces --- Nunca	0 1 2 3
8	Me siento lento(a) y torpe --- todo el día --- gran parte del día --- de vez en cuando --- Nunca	3 2 1 0
9	Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago --- Nunca	0

**Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten,
2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con
trastornos neurológicos (fase IV)**

TT106152.1531-100.P

OOO «NPF «Materia Médica Holding»

	--- rara vez	1
	--- A menudo	2
	--- Muy a menudo	3
10	He perdido interés de mi especto personal	
	--- Completamente	3
	--- No me preocupo tanto como debiera	2
	--- Podría tener un poco más de cuidado	1
	--- Me preocupo al igual que siempre	0
11	Me siento inquieto como si no pudiera parar de moverme	
	--- Siempre	3
	--- A menudo	2
	--- rara vez	1
	--- Nunca	0
12	Espero las cosas con ilusión	
	--- Igual que siempre	0
	--- Menos de lo que acostumbraba	1
	--- Mucho menos de lo que acostumbraba	2
	--- Nunca	3
13	Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor	
	--- Siempre	3
	--- A menudo	2
	--- rara vez	1
	--- Nunca	0
14	Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con buen programa de radio o televisión	
	--- Siempre	0
	--- A menudo	1
	--- rara vez	2
	--- Nunca	3
AHORA COMPRUEBE SI HA RESPONDIDO A TODAS LAS PREGUNTAS		

Escala hospitalaria de ansiedad y depresión

Número de puntos en la subescala de "ansiedad"

--	--

Número de puntos en la subescala de «depresión»

--	--

**Escala de trastornos funcionales / discapacidad de Sheehan
(Sheehan Disability Scale)**

Contestando a las siguientes preguntas, piense en su salud en general.

1. ¿Hasta qué punto durante el último mes, el estado de su salud interfería en su trabajo, incluyendo el trabajo doméstico remunerado?

Respondiendo, elija una cifra de 0 a 10, teniendo en cuenta que 0 es «no, en absoluto», 1-3 – «levemente», 4-6 – «Moderadamente», 7-9 – «marcadamente», 10 – «Extremadamente».

2. ¿Hasta qué punto durante el último mes, el estado de su salud interfería en su vida familiar?

Respondiendo, elija una cifra de 0 a 10, teniendo en cuenta que 0 es «no, en absoluto», 1-3 – «levemente», 4-6 – «Moderadamente», 7-9 – «marcadamente», 10 – «Extremadamente».

3. ¿Hasta qué punto durante el último mes, el estado de su salud interfería en su vida social o relaciones fuera de la familia?

Respondiendo, elija una cifra de 0 a 10, teniendo en cuenta que 0 es «no, en absoluto», 1-3 – «levemente», 4-6 – «Moderadamente», 7-9 – «marcadamente», 10 – «Extremadamente».

Escala de discapacidad de Sheehan

Número de puntos

--	--	--	--

Cuestionario del estado funcional

(se rellena sólo por los pacientes con trastornos cerebrovasculares)

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted. Lea con atención cada una de las siguientes afirmaciones y en la columna izquierda ponga la cifra que corresponde a la versión de la respuesta que mejor describe su situación. Respondiendo a las preguntas complementarias marque con cruz u otra marca una de las respuestas que caracteriza su situación de la mejor manera posible.

No piense mucho en cada frase. Su primera reacción siempre será más fiel

Funciones físicas

(funciones principales y secundarias de la vida diaria)

Evaluación de las respuestas:

- 4= normalmente lo hacía sin dificultad
- 3= normalmente lo hacía con cierta dificultad
- 2= normalmente lo hacía con una dificultad importante
- 1= no lo hacía por la enfermedad
- 0= no lo hacía por otros motivos (no relacionados con salud)

¿Ha tenido durante el último mes de las dificultades para llevar a cabo las siguientes acciones:

- ___ autocuidado (comer, vestirse, lavarse)?
- ___ moverse de la cama a la silla y de la silla a la cama?
- ___ moverse dentro del apartamento o casa?
- ___ pasear a la distancia de unas cuantas manzanas?
- ___ pasear a la distancia de una manzana o subir, bajar un tramo de escalera?
- ___ los quehaceres domésticos (limpieza, trabajo ligero en el jardín, las tareas del hogar)?
- ___ las tareas tales como hacer las compras en la tienda de comestibles?
- ___ conducir el coche o usar el transporte público?
- ___ actividades físicas activas (correr, levantar los objetos pesados, practicar deportes)?

Funciones psicológicas (Salud Mental)

Evaluación de las respuestas:

- 1= todo el tiempo
- 2= mayoría del tiempo
- 3= tiempo considerable
- 4= algún tiempo
- 5= poco tiempo
- 6= nada

Durante el último mes:

- ___ ha sido muy nerviosos?
- ___ * estaba tranquilo y sosegado?
- ___ estaba triste y deprimido?
- ___ *se sentía feliz?
- ___ se sentía tan lánguido, han perdido el interés en la vida, que nada podía animarle?

Roles y funciones sociales:

A. Trabajo (si trabaja)

Evaluación de las respuestas:

- 1= todo el tiempo
- 2= mayoría del tiempo

Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con trastornos neurológicos (fase IV)

TT106152.1531-100.P

OOO «NPF «Materia Médica Holding»

3= algún tiempo

4= nada

En ese caso, si ha trabajado el último mes:

___ * ¿Está realizando Usted el mismo volumen de trabajo que otros empleados que ocupan los cargos parecidos?

___ ¿Su jornada laboral ha sido reducida o ha descansado a menudo en el proceso de trabajo por los problemas con salud?

___ * ¿La duración de su jornada de trabajo es como siempre?

___ ¿Usted está haciendo el trabajo con el mismo cuidado y atención que el resto de los empleados que trabajaban en un trabajo similar?

___ ¿Usted ha trabajado en su trabajo habitual, pero con algunos cambios debido al estado de su salud?

___ ¿Tenías miedo de perder sus puestos de trabajo debido al estado de salud?

B. Actividad social

Evaluación de las respuestas:

4= normalmente realizaba sin dificultad

3= normalmente realizaba con ciertas dificultades

2= normalmente realizaba con considerable dificultad

1= normalmente no realizaba debido a una enfermedad

0= normalmente no realizaba por otras razones (no relacionadas con la salud)

¿Ha tenido usted las dificultades durante el último mes para hacer las siguientes acciones:

___ Visitar parientes o amigos?

___ Participar en actividades públicas, como misas, trabajo social, actividades sociales?

___ El cuidado de las personas enfermas, por ejemplo, para los miembros de la familia?

C. Interacción

Evaluación de las respuestas:

1= todo el tiempo

2= mayoría del tiempo

3= tiempo considerable

4= algún tiempo

5= poco tiempo

6= nada

Durante el último mes:

___ ¿se ha aislado de los otros?

___ * ¿se comportaba con otras personas con amabilidad?

___ ¿ ha tratado a los demás con hostilidad?

___ ¿Ha tenido las quejas inmotivadas en cuanto a los amigos y familiares?

___ * ¿Se llevaba bien con los demás?

Preguntas complementarias

A. ¿Cuál de las frases siguientes describen de una manera mejor su situación con el trabajo durante el último mes?

___ he trabajado según el horario de tiempo completo

___ he trabajado según el horario de jornada reducida

___ Estaba desempleado y estaba buscando trabajo

**Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten,
2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con
trastornos neurológicos (fase IV)**

TT106152.1531-100.P

OOO «NPF «Materia Médica Holding»

No he trabajado por motivo de salud

Me he dado de baja (recibiendo una pensión por discapacidad) por motivo de salud

me he jubilado

B. ¿Cuántos días durante el último mes Ud. se he visto obligado a guardar cama durante la mayor parte del día o un día completo por la enfermedad? _____ Respuesta: 0-31 días

C. ¿Cuántos días durante el último mes Ud. se he visto obligado a dedicar sólo la mitad del día o incluso menos tiempo para hacer las actividades habituales por la causa de enfermedad?

_____ Respuesta: 0-31 días

D. ¿Hasta qué punto está satisfecho con su vida sexual durante ultimo mes?

muy satisfecho

satisfecho

no del todo

insatisfecho

muy insatisfecho

no he tenido relaciones sexuales

E. ¿Hasta qué punto está satisfecho con su salud?

muy satisfecho

satisfecho

no del todo

insatisfecho

muy insatisfecho

F. ¿Con qué frecuencia durante el último mes se ha comunicado con sus familiares y amigos, o sea se reunía, hacía visitas, hablaba por teléfono:

cada día

dos-tres veces al mes

una vez al mes

ni una sola vez

Número de puntos

--	--	--	--

Nota: * Este señal significa que las respuestas se valoran de una manera contraria a la numeración indicada el apartado "Evaluación de las respuestas"

Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)
(se rellena sólo para los pacientes con la Enfermedad de Parkinson)

I. Estado mental, comportamiento y humo (0-16 puntos)

1. Deterioro intelectual _____ (puntos, de 0 a 4)
2. Alucinación _____(puntos, de 0 a 4)
3. Depresión _____(puntos, de 0 a 4)
4. Motivación, iniciativa _____(puntos, de 0 a 4)

II. Actividades de la vida diaria (0-51 puntos)

5. Habla _____ (puntos, de 0 a 4)
6. Salivación _____(puntos, de 0 a 3)
7. Deglución _____(puntos, de 0 a 4)
8. Escritura _____(puntos, de 0 a 4)
9. Cortar comida _____(puntos, de 0 a 4)
10. Vestirse _____(puntos, de 0 a 4)
11. Higiene _____(puntos, de 0 a 4)
12. Rodar sobre la cama _____(puntos, de 0 a 4)
13. Caídas (Sin relación a la congelación) _____(puntos, de 0 a 4)
14. Congelación al caminar _____(puntos, de 0 a 4)
15. Marcha _____(puntos, de 0 a 4)
16. Temblor _____(puntos, de 0 a 4)
17. Alteraciones sensoriales _____(puntos, de 0 a 4)

III. Trastornos del movimiento (0-108 puntos)

18. Habla _____ (puntos, de 0 a 4)
19. Expresión facial _____(puntos, de 0 a 4)

20. Temblor en reposo:
Cara, labios, barbilla _____ (puntos, de 0 a 4)
Brazos _____ (D) _____ (Izq) (puntos, de 0 a 4)
pies _____ (D) _____ (Izq) (puntos, de 0 a 4)
21. Temblor de acción _____ (D) _____ (izq.) (puntos, de 0 a 4)
22. Rigidez: *cuello* _____(puntos, de 0 a 4)

Estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas en el tratamiento de la ansiedad en los pacientes con trastornos neurológicos (fase IV)

TT106152.1531-100.P

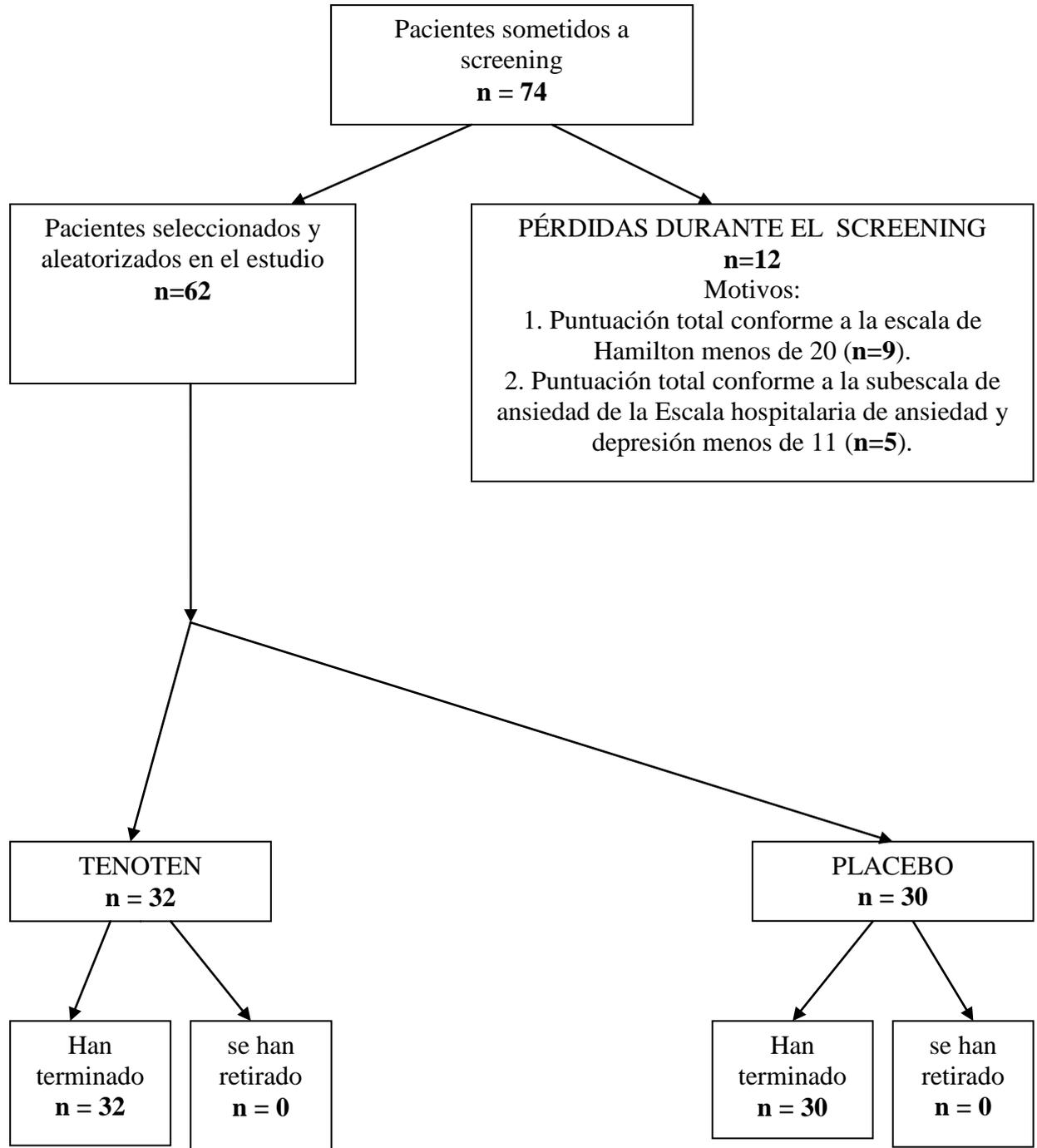
OOO «NPF «Materia Médica Holding»

- brazos* _____ (D) _____ (Izq.) (puntos, de 0 a 4)
- pies* _____ (D) _____ (Izq.) (puntos, de 0 a 4)
23. Golpeteo de los dedos _____ (D) _____ (Izq.) (puntos, de 0 a 4)
24. Movimiento de las manos (El paciente abre y cierra las manos rápida y constantemente)
_____ (D) _____ (Izq.) _____ (puntos, de 0 a 4)
25. Pronación-Supinación de las manos
_____ (D) _____ (Izq.) _____ (puntos, de 0 a 4)
26. Agilidad en las piernas
_____ (D) _____ (SID) _____ (puntos, de 0 a 4)
27. Levantarse de una silla _____ (puntos, de 0 a 4)
28. Postura _____ (puntos, de 0 a 4)
29. Manera de caminar _____ (puntos, de 0 a 4)
30. Estabilidad postural _____ (puntos, de 0 a 4)
31. Bradicinesia e hipocinesia corporal _____ (puntos, de 0 a 4)

Número de puntos

--	--	--	--

4. Distribución de los pacientes



5. Dinámica de los datos de eficacia clínica en el tratamiento con Tenoten durante 4 semanas con el control posterior dentro de 4 semanas (todos los pacientes incluidos, n=32)

Concepto	Visita 1 (inicial)	Visita 2 (1ª semana de terapia)	Visita 3 (2ª semana de terapia)	Visita 4 (4ª semana de terapia)	Visita 5 (4 semanas después de terminal la terapia)
Puntuación total de conforme a la escala de HAM-A, puntos	27.28±0.66	24.31±0.63	20.39±0.73	14.74±0.74	14.13±0.68
Porcentaje de reducción de los valores HAM-A en comparación con el inicial, %	-	-10.7±1.48	-25.14±1.95	-45.63±2.61	-48.19±2.1
Puntuación total de conforme a la escala de HADS,					
subescala de Ansiedad puntos	14.75±0.46	13.16±0.48	10.9±0.49	7.74±0.53	7.61±0.49
subescala de Depresión, puntos	10.75±0.44	9.84±0.38	8.42±0.42	6.23±0.34	5.87±0.31
Puntuación total conforme a la escala de Spielberger					
Subescala de ansiedad reactiva, puntos	60.09±1.05	56.06±0.88	51.26±0.9	43.48±1.06	43.65±0.85
Subescala de ansiedad personal, puntos	62.28±0.97	59.41±0.86	55.39±1.0	50.58±1.25	49.45±1.04
Escala de discapacidad de Sheehan, puntos	17.13±0.89	-	-	13.16±0.86	12.59±0.79

6. Dinámica de los datos de eficacia clínica en el tratamiento con Tenoten durante 4 semanas con el control posterior dentro de 4 semanas (pacientes con la EP, n=16)

Concepto	Visita 1 (inicial)	Visita 2 (1ª semana de terapia)	Visita 3 (2ª semana de terapia)	Visita 4 (4ª semana de terapia)	Visita 5 (4 semanas después de terminal la terapia)
Puntuación total de conforme a la escala de HAM-A	26.38±0.82	23.94±1.02	20.87±1.15	16.4±1.21	15±1.01
Porcentaje de reducción de los valores HAM-A en comparación con el inicial, %	-	-9.41±2.55	-20.98±2.68	-37.68±4.08	-43.07±3.02
Puntuación total de conforme a la escala de HADS,					
subescala de Ansiedad puntos	15.5±0.68	13.19±0.87	11.07±0.88	8.8±0.97	8.8±0.74
subescala de Depresión, puntos	9.75±0.56	9.31±0.45	8.33±0.62	6.67±0.51	6.07±0.36
Puntuación total conforme a la escala de Spielberger					
Subescala de ansiedad reactiva, puntos	59.31±1.71	56.75±1.32	54.2±1.15	46.4±1.57	46.67±1.13
Subescala de ansiedad personal, puntos	62.69±1.76	60.13±1.49	57.6±1.67	53.2±2.27	51.0±1.91
Escala de discapacidad de Sheehan, puntos	17.88±1.3	-	-	14.0±1.31	12.8±1.02

7. Dinámica de los datos de eficacia clínica en el tratamiento con Tenoten durante 4 semanas con el control posterior dentro de 4 semanas (pacientes con las ECV crónicas, n=16)

Concepto	Visita 1 (inicial)	Visita 2 (1ª semana de terapia)	Visita 3 (2ª semana de terapia)	Visita 4 (4ª semana de terapia)	Visita 5 (4 semanas después de terminal la terapia)
Puntuación total de conforme a la escala de HAM-A	28.19±1.01	24.69±0.76	19.94±0.93	13.19±0.7	13.31±0.9
Porcentaje de reducción de los valores HAM-A en comparación con el inicial, %	-	-11.99±1.53	-29.04±2.54	-53.09±2.02	-52.98±2.42
Puntuación total de conforme a la escala de HADS,					
subescala de Ansiedad puntos	14.24±0.63	13.13±0.44	10.75±6.75	6.75±0.39	6.5±0.52
subescala de Depresión, puntos	11.35±0.61	10.38±0.6	8.5±0.58	5.81±0.45	5.69±0.51
Puntuación total conforme a la escala de Spielberger					
Subescala de ansiedad reactiva, puntos	59.82±1.24	55.38±1.18	48.5±0.96	40.75±1.07	40.81±0.78
Subescala de ansiedad personal, puntos	60.82±0.88	58.69±0.89	53.31±0.93	48.13±0.82	48.0±0.84
Escala de discapacidad de Sheehan, puntos	16.06±1.22	-	-	12.38±1.14	12.36±1.26

8. Los valores de los principales parámetros de laboratorio de los pacientes con EP, antes y después del tratamiento.

Concepto	TENOTEN (n=16)		PLACEBO (n=15)	
	Inicial	4 semanas de tratamiento	Inicial	4 semanas de tratamiento
Hemoglobina (g/l)	131.87±3.66	127.18±4.93	140.57±3.01	135.42±3.43
Eritrocitos (x10 ¹² /l)	4.23±0.12	4.12±0.16	4.33±0.09	4.35±0.13
Leucocitos (x10 ⁹ /l)	5.22±0.28	5.43±0.34	5.62±0.28	5.21±0.31
Neutrófilos (%)	59.93±1.69	61.36±1.96	57.31±2.19	55.63±3.41
Basófilos (%)	0.43±0.13	0.55±0.28	0.46±0.22	0.45±0.21
Eosinófilos (%)	1.27±0.41	1.55±0.58	1.36±0.29	1.64±0.41
Linfocitos (%)	31.33±2.31	27.18±2.55	31.71±2.26	28.92±2.23
Monocitos (%)	5.33±0.73	5.55±1.14	7.0±1.07	6.75±1.18
VSG (mm/hora)	12.6±2.45	10.64±1.22	8.5±1.34	7.5±1.2
Densidad de orina	1014.0±1.49	1015.6±1.97	1013.64±0.16	1017.23±1.16

9. Los valores de los principales parámetros de laboratorio de los pacientes con las enfermedades cerebrovasculares antes y después del tratamiento.

Concepto	TENOTEN (n=16)		PLACEBO (n=15)	
	Inicial	4 semanas de tratamiento	Inicial	4 semanas de tratamiento
Hemoglobina (g/l)	133.76±2.08	132.81±2.38	133.6±3.4	131.0±3.23
Eritrocitos (x10 ¹² /l)	4.15±0.04	4.19±0.07	4.18±0.08	4.2±0.08
Leucocitos (x10 ⁹ /l)	5.21±0.27	5.08±0.21	5.79±0.44	5.73±0.36
Neutrófilos (%)	57.44±1.95	59.06±1.69	61.93±1.93	61.62±1.61
Basófilos (%)	0.50±0.13	0.88±0.2	0.13±0.09	0.77±0.12
Eosinófilos (%)	4.94±1.18	4.63±0.98	2.4±0.45	3.0±0.39
Linfocitos (%)	28.38±2.4	26.23±2.85	30.6±1.5	27.92±1.53
Monocitos (%)	7.56±0.61	6.75±0.79	5.0±0.82	6.77±0.63
VSG (mm/hora)	13.25±1.16	13.69±1.1	12.07±1.53	14.31±2.33
Densidad de orina	1014.0±1.49	1015.6±1.97	1013±1.43	1011.13±0.85