

**«Aprobado»**

Vicerrector de Investigación de Instituciones de Formación  
Profesional Superior « Universidad Médica y Dental de Moscú  
de la Agencia Federal de Salud Pública y Desarrollo Social»

Profesor, Doctor en Ciencias Médicas

\_\_\_\_\_I.Yu.Lebedenko

«\_\_\_\_»\_\_\_\_\_2010

## **INFORME**

**Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de Tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para cesar los trastornos reactivos ansioso-depresivos y profilaxis del trastorno por estrés postraumático**

**Patrocinador del estudio:** OOO “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING”

Rusia, 127473, Moscú

3era Samotechnny calleja, 9

**Medicamento del estudio:** Tenoten

**Número del informe:** TT1071111-101.C

**Investigador responsable:** N.V.Yarygin, Doctor en Ciencias Médicas, Profesor, Jefe del Departamento de Medicina de Desastres, Vicerrector de Investigación de IFPS UMDM de Roszdrav.

**Investigador:** A.I. Lukutina, Doctor en Ciencias Médicas, Asistente del Departamento de Medicina de Desastres de IFPS UMDM de Roszdrav.

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING”

## Breve resumen

<b>Nombre auspiciador/compañía:</b>	OOO “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING”
<b>Nombre del estudio:</b>	Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático
<b>Número de informe:</b>	TT1071111-101.C
<b>Investigadores:</b>	Yarygin N.V., PhD, profesor, vicerrector de trabajo de estudios, director de la cátedra de medicina de catástrofes GOU VPO MGMSU Roszdrava Lukutina A.I., MS., asistente de la cátedra de medicina de catástrofes GOU VPO MGMSU Roszdrava.
<b>Centro de investigación:</b>	Agencia estatal de formación superior profesional “universidad estatal Médico-estomatológica de Moscú de la Agencia federal de salud pública y desarrollo social»
<b>Períodos estudiados (años):</b>	Fecha de entrada de la primera persona sometida a prueba – 24/05/2007 Fecha de la salida de la última persona sometida a prueba – 13/03/2008
<b>Objetivos del estudio:</b>	1. Evaluación de la eficacia clínica de tenoten en el cese de los estados reactivos ansioso-depresivos en los pacientes de perfil traumatológico en comparación con la terapia estandarizada. 2. Evaluación de la acción profiláctica de tenoten en relación con el riesgo de desarrollo del trastorno por estrés postraumático en los pacientes de perfil traumatológico en comparación con la terapia estandarizada.
<b>Descripción del estudio:</b>	Diseño – estudio abierto comparativo en grupos paralelos. En el estudio se incluyeron 30 pacientes hospitalizados de 20 a 59 años de edad con un alto nivel de ansiedad que se encontraban en tratamiento por traumas físicos obtenidos como resultado de accidentes de tráfico (no menos de 20 puntos por la escala de Hamilton y 11 puntos en la subescala Hospitalaria de ansiedad y depresión). Después de la firma del impreso de consentimiento informado por el paciente, se realizaba la revisión inicial que incluía la recogida de la anamnesis, la evaluación de la intensidad de la sintomatología ansioso-depresiva, la revisión física. Durante 4 semanas de terapia los pacientes acudían al médico en 3 visitas, en la cuales se evaluaba la dinámica de la intensidad de los síntomas clínicos y los indicadores físicos, la presencia de los efectos adversos. El examen de laboratorio en los límites del protocolo se realizaba en la 1 y 4 visita (CSC, EGO). Los pacientes de ambos grupos realizaron la 5 visita de control (follow-up) – 4 semanas después de terminar el tratamiento.
<b>Medicamento estudiado, dosis y vía de administración, número de serie:</b>	<b>Tenoten</b> (OOO “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING”, RU № LS-000542 de 18/11/2009) producido en forma de comprimidos (bucodispersables), contiene anticuerpos afinopurificados anti proteína S-100 específica del cerebro – 0,003g * * - se administra en forma de mezcla hidroalcohólica de la forma activa de la sustancia activa (forma activa con una concentración no mayor de $10^{-15}$ ng/ml de sustancia activa). Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, estearato de magnesio.

	<p>El medicamento se usa durante 4 semanas por el siguiente esquema: 2 comprimidos (mantenerlas en la boca hasta su completa resorción) 5 veces al día.</p> <p>En el estudio se usaba el medicamento de la serie <b>1310406</b>.</p> <p><b>Fenazepam</b> – producido en forma de comprimidos (de 0,5, 1 y 2,5 mg) y contiene la sustancia activa fenazepam.</p> <p>Excipientes: lactosa, almidón de patatas; kollidon 25 (polividona); estearato de calcio; talco.</p> <p>El medicamento se usó durante 4 semanas por el siguiente esquema: 0,25 mg 3 veces al día.</p>
<b>Criterios de eficacia:</b>	<p><b><u>Criterios primarios de eficacia:</u></b></p> <p>1. Descenso de la intensidad de la ansiedad en comparación con el nivel inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Por la escala de ansiedad de Hamilton;</li> <li>- Por la escala de ansiedad de Spielberger;</li> <li>- Por la escala Hospitalaria de ansiedad y depresión (subescala de ansiedad).</li> </ul> <p><b><u>Criterios secundarios de eficacia:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Porcentaje de pacientes con TEPT;</li> <li>2. Intensidad media de los síntomas de TEPT por la Escala de impacto del evento estresante (IES-R);</li> <li>3. Intensidad media de los síntomas de depresión por la subescala de depresión de la escala Hospitalaria de ansiedad y depresión;</li> <li>4. Intensidad media de los síntomas de depresión por la escala de depresión de Hamilton;</li> <li>5. Evaluación del índice de eficacia por la escala de evaluación clínica global.</li> </ol>
<b>Criterios de seguridad:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presencia y carácter de los efectos adversos (EA) durante la terapia, plazos de aparición de los EA, su vinculación a la toma del medicamento.</li> <li>2. Dinámica de los indicadores de laboratorio (CSC, EGO).</li> </ol>
<b>Resultados:</b>	<p><b>Resultados de la evaluación de la eficacia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se ha mostrado expresado efecto ansiolítico de tenoten con su uso en los pacientes con trastornos reactivos ansioso-depresivos y riesgo de desarrollar TEPT, similar a la eficacia en el grupo de fenazepam. En el tratamiento con tenoten de los pacientes de esta categoría durante 4 semanas en la dosificación de 2 comprimidos 5 veces al día se observaba una dinámica positiva estadísticamente significativa de los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> <li>• descenso del puntaje sumario por la escala de HAM-A en 80,36% (en el grupo de fenazepam en 87,08%, nivel de confianza del puntaje sumario medio entre los grupos <math>p &gt; 0,05</math>);</li> <li>• descenso del puntaje sumario de la subescala de ansiedad de la escala HADS en 86,45% (en el grupo de fenazepam en 91,56%, nivel de confianza del puntaje sumario medio entre los grupos <math>p &gt; 0,05</math>);</li> <li>• descenso del puntaje sumario de la subescala de ansiedad reactiva de la escala de Spielberger en 37,87% (en el grupo de fenazepam en 44,16%, nivel de confianza del puntaje sumario medio entre los grupos <math>p &lt; 0,01</math>) y de la subescala de ansiedad</li> </ul> </li> </ol>

	<p>personal de la escala de Spielberger en 15,27% (en el grupo de fenazepam en 8,23%, nivel de confianza del puntaje sumario medio entre los grupos <math>p &gt; 0,05</math>).</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2. Se ha mostrado el efecto antidepresivo de tenoten en los pacientes con trastornos reactivos ansioso-depresivos y el riesgo de desarrollar TEPT. En el tratamiento con tenoten de la categoría indicada de pacientes durante 4 semanas en la dosificación de 2 comprimidos 5 veces al día se observaba una dinámica positiva estadísticamente significativa de los siguientes parámetros:<ul style="list-style-type: none"><li>• descenso del puntaje sumario por la escala HAM-D en 79,14% (en el grupo de fenazepam en 84,22%, nivel de confianza del puntaje sumario medio entre los grupos <math>p &gt; 0,05</math>);</li><li>• descenso del puntaje sumario de la subescala de depresión de la escala HADS en 70,87% (en el grupo de fenazepam en 69,85%, nivel de confianza del puntaje sumario medio entre los grupos <math>p &gt; 0,05</math>);</li></ul></li><li>3. Los efectos ansiolíticos y antidepresivos de la terapia con tenoten eran similares a la eficacia en el grupo de fenazepam y se conservaban tras 4 semanas después de la anulación del medicamento.</li><li>4. La eficacia clínica de tenoten es confirmada por la reducción del porcentaje de pacientes con los síntomas de TEPT y por la reducción estadísticamente significativa de los síntomas de TEPT en su evaluación por la escala revisada de Evaluación de las consecuencias del evento estresante (IES-R).</li><li>5. La dinámica positiva de variación del indicador "índice de eficacia" en el grupo de tenoten supera (<math>p &lt; 0,01</math>) confiablemente los resultados alcanzados en el grupo fenazepam, lo que se asocia, aparentemente, a que a diferencia de los ansiolíticos clásicos (derivados de benzodiacepina) tenoten no posee los efectos secundarios típicos para los medicamentos de este grupo (sedativo, somnífero y miorelajante).</li></ol> <p><b>Resultados de la evaluación de la seguridad:</b></p> <p>Bajo la toma de tenoten no había efectos adversos por parte de la esfera mental y órganos internos. Al comienzo del tratamiento 3 pacientes (20,0%) notaron somnolencia diurna, náuseas, sequedad bucal. Sin embargo los mismos enfermos no asociaban estos síntomas con la toma de tenoten, el carácter específico y el cuadro clínico de los síntomas permite apreciarlos como síntomas de la enfermedad traumatológica.</p> <p>Al mismo tiempo, con la toma de fenazepam 10 pacientes (67,7%) notaron sedación expresada, somnolencia diurna (66,7%), miorelajación (6,7%), y también estreñimiento (6,7%). Para esto, los enfermos referían vinculación de la aparición de los síntomas, en particular, la somnolencia, con la toma del medicamento de la serie benzodiacepínica.</p> <p>Tomando en cuenta el carácter específico del cuadro clínico y la intensidad de la sintomatología inflamatoria en los pacientes de perfil traumatológico, los investigadores concluyeron sobre la ausencia de las desviaciones patológicas de los parámetros físicos (FC, PAS, PAD) y</p>
--	---

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"

	los indicadores de laboratorio (CSC, EGO) bajo la toma de ambos medicamentos.
<b>Conclusiones:</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1.Tenoten posee efecto positivo confiable, lo que se expresa en el descenso del riesgo de desarrollar TEPT en los pacientes de perfil traumatológico en condiciones hospitalarias: la indicación del medicamento en la dosificación de 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas llevaba al descenso de la sintomatología ansioso depresiva similar a la terapia con fenazepam.</li><li>2.Tenoten es seguro de usar en los pacientes de perfil traumatológico con riesgo de desarrollar TEPT en la dosificación de 10 comprimidos al día durante 4 semanas: el medicamento no provoca efectos adversos, no influye en los indicadores del hemograma y la orina.</li><li>3.Tomando en consideración la eficacia y seguridad de tenoten, es posible recomendar la indicación de este medicamento a los pacientes de perfil traumatológico con trastornos reactivos ansioso-depresivos y con riesgo de desarrollar TEPT.</li></ol>
<b>Fecha de composición del informe:</b>	Abril 2008 – mayo de 2010

## Contenido

	Lista de abreviaturas.....	6
1.	Introducción .....	7
	1.1. Datos iniciales .....	7
	1.2. Fármaco del estudio.....	9
	1.3. Terapia precedente y concomitante .....	10
	1.4. Objetivos del estudio .....	10
2.	Pacientes incluidos en el estudio .....	11
	2.1. Criterios de inclusión .....	11
	2.2. Criterios de exclusión .....	11
3.	Eficacia y seguridad de la terapia .....	11
	3.1. Criterios primarios de eficacia .....	11
	3.2. Criterios secundarios de eficacia .....	12
	3.3. Criterios de seguridad .....	12
4.	Curso del estudio .....	12
	4.1. Diseño del estudio .....	12
	4.2. Salida temprana de los pacientes del estudio.....	13
5.	Análisis estadístico de los resultados del estudio .....	14
6.	Pacientes estudiados .....	14
7.	Evaluación de eficacia ... ..	15
	7.1. Criterios primarios de eficacia .....	15
	7.2. Criterios secundarios de eficacia .....	17
	7.3. Conclusiones sobre la evaluación de eficacia.....	19
8.	Evaluación de seguridad .....	21
	8.1. Evaluación de eventos adversos .....	21
	8.2. Evaluación de los parámetros físicos y de laboratorio .....	21
	8.3. Conclusiones sobre la evaluación de la seguridad .....	23
9.	Discusión y conclusión general .....	23
10	Lista de referencias .....	25

## **Lista de abreviaturas**

**AE** – Eventos Adversos

**AT** – Accidente de Tráfico

**CGI** – Escala de Impresiones Clínicas Globales

**CIE-10** – Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ma Revisión

**DSM-IV** – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Copyright, American Psychiatric Association, 1993 (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, IV edición, 1993)

**EGO** – Examen General de Orina

**EGS** – Examen General de Sangre

**FC** – Frecuencia Cardíaca

**FCI** – Formulario de Consentimiento Informado

**FIC** – Formulario de Informe De Casos

**GABA** – Ácido Gamma-Aminobutírico

**GCP** – Good Clinical Practice (Buenas Prácticas Clínicas)

**HADS** – Hospital Anxiety and Depression scale (escala hospitalaria de ansiedad y depresión)

**HAM-A** – Hamilton Anxiety scale (Escala de Ansiedad de Hamilton)

**HAM-D** – Hamilton Depression scale (Escala de Depresión de Hamilton)

**HM** – Hospital Municipal

**IES-R** – Impact of Event Scale – Revised (Escala de Impacto de Eventos - Revisado)

**M** – Medicamento

**PAD** – Presión Arterial Diastólica

**PAS** – Presión Arterial Sistólica

**SNC** – Sistema Nervioso Central

**TEPT** – Trastorno de Estrés Postraumático

## 1. Introducción

### 1.1. Datos iniciales

Trastornos de estrés postraumáticos (TEPT) se desarrollan en personas que han sufrido un estrés emocional o físico, que es extremadamente traumático para casi toda persona. Estos traumas pueden ocurrir en batallas, desastres naturales, al ataque de bandidos y tales desgracias como un incendio en su casa. En estos trastornos hay tres características principales: la experiencia del trauma una y otra vez, en un sueño, y en su mente en el estado de vigilia; sordera emocional a todas las otras experiencias en la vida, incluyendo las relaciones con otras personas, y los síntomas asociados en la forma de labilidad vegetativa, la depresión y el deterioro cognitivo en forma de dificultad de concentrar su atención (*Kaplan G.I., 1994*).

TEPT se desarrolla después de después de una reacción aguda de estrés, que se caracteriza por la aparición de confusión, miedo, agitación o estupor, reacciones de pánico, el estrechamiento de la conciencia, trastornos de la memoria, lo que reflejan los acontecimientos experimentados. A diferencia de la reacción de estrés agudo Trastorno de estrés postraumático (TEPT), no se produce en el momento de los eventos de emergencia, pero en los períodos de largo plazo - después de la retirada de los pacientes de una situación estresante. El período de latencia antes del desarrollo de TEPT dura desde unas pocas semanas a algunos (generalmente no más de seis) meses.

El diagnóstico de TEPT fue formado finalmente en 1987. Criterios del diagnóstico de este trastorno se incluyeron en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) y se guardan hasta ahora. Desde 1994 estos criterios se incluyen en el Estándar de Diagnóstico Europeo CIE-10 (*Tarabrina N.V. et al., 1996*).

Actualmente crece un número de los trastornos psicógenos clínica de los cuales permita identificarlos como el trastornos de estrés postraumáticos (TEPT), que surge debido a la acción de factores psicógenos del nivel catastrófico (*Cherkasov V.G., 2001*).

Los datos sobre la prevalencia del trastorno de estrés postraumático (TEPT) en los sobrevivientes de situaciones extremas, varían en literatura del 10% y en los testigos de los hechos hasta el 95% entre los gravemente heridos (incluyendo lesiones somáticas).

El fuerte aumento en los últimos años el parque de vehículos privados causa muchos problemas, entre los cuales los accidentes de tránsito. Sólo el daño ocasionado por la muerte, lesiones de personas y deterioro de vehículos en un accidente de tráfico es comparable a la parte de ingresos del presupuesto y es de en Rusia alrededor el 15% de su valor. El número total de víctimas mortales en AT en los últimos 10 años equivale a la población del centro regional medio del país. También aumenta el número total de traumas causados por circunstancias que amenazan la vida de la víctima.

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés posttraumático

TT1071111-101.C

OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"

Además, estos pacientes reciben traumas no sólo físicos, sino también mentales porque experimentan experiencias psicoemocionales graves, en el momento del trauma, así como durante el curso del tratamiento posterior. Es causada por unas particularidades del recibo de traumas: el factor de sorpresa, la conciencia de la amenaza a la vida, siendo frente al sufrimiento de los demás, el síndrome de dolor, el largo período de recuperación y rehabilitación, así como los problemas sociales emergentes.

Los pacientes fueron admitidos a los hospitales generales, dependiendo de los traumas recibidos a la unidad de cuidado intensivo o de trauma, donde pasaron un tratamiento postrior. Tradicionalmente, los cirujanos de trauma hacían especial hincapié en sus actividades de cuidado en la restauración de los sistemas vitales del paciente, la estabilización de los órganos internos y la recuperación de la función del sistema músculo-esquelético. Sin embargo, en la práctica los especialistas llamaron la atención sobre el papel del estado mental de los pacientes que habían sobrevivido, en el momento del trauma, el miedo a la muerte, ya sea habían concienciado los riesgos de trauma posibles, el proceso general de recuperación.

En el estado mental de estos pacientes prevalecen los síntomas de ansiedad y depresión, que se mantienen e incluso agravan al darse de alta al paciente del hospital. Por lo general, estos pacientes necesitan tratamiento más en el hospital, para ellos es más difícil pasar el programa de rehabilitación, cada vez más llaman a terapeutas y neurólogos con sus síntomas autonómicos y fóbicos, y en casos extremos incluso evitan viajar en coche, incluso varios años después de la catástrofe.

Experiencia en utilizar ansiolíticos de benzodiazepina tradicionales mostró la falta de eficacia para este grupo de pacientes. En primer lugar, los múltiples efectos adversos emergentes provocan una actitud negativa de los pacientes al tratamiento propuesto, y en segundo lugar, el riesgo de la adicción no permite utilizar los tranquilizantes de cursos largos, y los síndromes de "cancelación" emergentes frecuentemente llevan a la pérdida de confianza entre el paciente y el médico. Se necesitaba un medicamento que podría cumplir con los requisitos de los médicos sobre la eficacia y de los pacientes sobre la seguridad.

De este modo, para aliviar los síntomas de ansiedad fue seleccionado el medicamento tenoten, y para la evaluación comparativa de su eficacia – un medicamento clásico de la clase de las benzodiazepinas - Phenazepamum.

El medicamento Tenoten representa de una nueva clase de drogas a base de ultra baja dosis de anticuerpos frente a los reguladores endógenos. Objetivo molecular de Tenoten es la proteína S-100, que ejerce en el cerebro una vinculación de los procesos metabólicos y sinápticos (informativos). Tenoten, haciendo efecto mimético de GABA y neurotrófico, aumenta la actividad de los sistemas de estrés limitativo, contribuye a los procesos de recuperación de la plasticidad neuronal.

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"

Debido a la participación en la ejecución de la actividad biológica de los sistemas de regulación del SNC básica Tenoten tiene un amplio espectro de la actividad farmacológica psicotrópica y neurotrópica, incluyendo la acción ansiolítica, antidepresiva y anti-estrés.

Los estudios experimentales y clínicos confirman el hecho de que la actividad ansiolítica de Tenoten no cede a los tranquilizantes de benzodiazepina clásicos, incluyendo Phenazepamum (*Seredenin S.B. et al., 2007*). A diferencia de los fármacos de este grupo en el espectro de actividad farmacológica Tenoten no tiene efectos sedantes, soporíferos, hipnótico (*Podoinikova M.K., 2007; Dukhina I.N., 2006*). Por lo tanto, en correlación beneficio-riesgo Tenoten tiene una ventaja ante los medios de la farmacoterapia estándar.

Los resultados de ensayos clínicos anteriores de Tenoten mostraron su eficacia en diversos trastornos de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizado, trastorno ansioso-depresivo mixto, neurastenia, trastorno de adaptación según el tipo de reacción ansioso-depresiva). El fármaco mostró su actividad ansiolítica, antidepresiva en trastornos de ansiedad de diversa etiología, incluyendo en pacientes con enfermedades neurológicas y somáticas. También se observaron una buena actividad ansiolítica de Tenoten en la práctica odontológica.

En base a los conceptos actuales sobre la patogénesis y las manifestaciones clínicas de los trastornos de ansiedad y depresión reactivos estudiar Tenoten para el tratamiento de este tipo de mala adaptación es válido y prospectivo.

## 1.2. Aármaco del estudio

**Tenoten** (OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING", CR № LS-000542 de 18.11.2009) se presenta en forma de pastillas (para ensolver) contiene anticuerpos contra proteínas específicas del cerebro S-100 purificado por afinidad - 0003 g \*

\* - se introduce en forma de una mezcla acuosa-alcohólica de la forma activa de la sustancia activa (forma activa que contiene no más de  $10^{-15}$  ng/g de sustancia activa.).

La composición de la forma farmacéutica además del componente activo incluye los excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. El medicamento se produce en forma cilíndrica plana en tabletas, con rasguño y faceta, de color blanco a casi blanco.

El medicamento se suministra en envases tipo blister №20 en cajas de cartón. En el paquete se indica el nombre del medicamento, número de lote y fecha de vencimiento.

En el estudio se utilizó el medicamento de la serie **1310406**.

El medicamento fue utilizado durante 4 semanas de la siguiente manera: 2 comprimidos (tener en la boca hasta que se disuelva) 5 veces al día.

El grupo controlado consistió en los pacientes que tomaron Phenazepamum - benzodiazepina ansiolítica, que tiene efecto ansiolítico, hipnótico, sedante y anticonvulsivo y central miorrelajante. Estimula los receptores de benzodiazepina, aumenta la sensibilidad de los receptores de GABA al

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"

mediador, refuerza el efecto inhibitorio de GABA en el SNC. Reduce la excitabilidad de las estructuras cerebrales subcorticales.

El fármaco se utiliza durante 4 semanas de la siguiente manera: 0.25 mg 3 veces al día.

### **1.3. Terapia precedente y concomitante**

Para todos los grupos de pacientes durante el estudio fueron excluidos medicamentos con actividad psicotrópica, pero teniendo en cuenta la necesidad de una intervención rápida, ligamiento y tratamiento de heridas dolorosas, permitieron usar los medicamentos para tratar la enfermedad de trauma de perfil y las enfermedades somáticas relacionadas, según el criterio del médico tratante y consultores del servicio de urgencias. Toda la terapia concomitante, realizada por el paciente se registraron en la sección correspondiente de la CIG.

### **1.4. Objetivos del estudio**

1. Evaluación de la eficacia clínica de Tenoten en aliviar los estados de ansiedad y depresión reactivos en los pacientes con traumatismo en comparación con el tratamiento estándar
2. Evaluación de la acción preventiva de Tenoten sobre el riesgo de desarrollarse el trastorno de estrés postraumático en los pacientes con traumatismo en comparación con la terapia estándar.

## **2. Pacientes incluidos en el estudio**

### **2.1. Criterios de inclusión**

1. Los pacientes hospitalizados de entre 18 y 65 años que reciben tratamiento por sus traumas físicos después del AT o a circunstancias que amenazan la vida o el bienestar del paciente y/o su familia y parientes;
2. La ansiedad clínicamente significativa (puntuación total según la Escala de ansiedad de Hamilton es de  $\geq 20$  y según la subescala de ansiedad y depresión hospitalaria es de  $\geq 11$  puntos);
3. La capacidad del paciente de evaluar adecuadamente su condición.

### **2.2. Criterios de exclusión**

1. La diagnosis premórbido de ansiedad o depresión, la psicosis y psicopatía severa con agitación psicomotora, la agresión;
2. El alcoholismo y el consumo de drogas;
3. Todas enfermedades clínicamente significativa renales, hepáticas, cardiovasculares, respiratorias, trastornos cerebrovasculares en la fase de de descompensación y otras enfermedades somáticas progresivas;
4. Participación en otro estudio clínico en los últimos 30 días;

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"

5. Hipersensibilidad a cualquier componente de los medicamentos utilizados en el estudio;
6. Embarazo y lactancia;
7. Los pacientes que van a viajar fuera de la región geográfica en la que está el centro de investigación durante el período de estudio o planean los viajes largos que son incompatibles con los intervalos recomendados para las visitas;
8. Los pacientes, según el investigador, que no son adecuados para la participación en el estudio por cualquier otra razón.

### **3. Eficacia y seguridad de la terapia**

#### **3.1 Criterios primarios de eficacia**

1. Reducción de la severidad de ansiedad en comparación con el nivel inicial:
  - según la Escala de Ansiedad de Hamilton (evaluación de la puntuación total);
  - según la Escala de Ansiedad de Spielberger (evaluación de la ansiedad reactiva, personal);
  - según la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (puntuación total según la subescala de ansiedad);

#### **3.2 Criterios secundarios de eficacia**

1. Proporción de pacientes con trastorno de estrés postraumático TEPT;
2. Severidad media de manifestaciones de TEPT según la Escala de Impacto de Eventos (IES-R);
3. Severidad media de manifestaciones de TEPT según la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria;
4. Severidad media de manifestaciones de TEPT según la Escala de Ansiedad de Hamilton;
5. Evaluación del índice de eficacia según la Escala de Impresiones Clínicas Globales.

#### **3.3 Criterios de seguridad**

1. Disponibilidad y naturaleza de los eventos adversos (EA) durante el tratamiento, términos de ocurrencia de EA y su relación con el consumo de medicamentos.
2. Dinámica de los parámetros de laboratorio (EGO, EGS).

## 4. Curso del estudio

### 4.1. Diseño del estudio



- Estudio clínico comparativo abierto en grupos paralelos;
- Se planeó incluir 30 pacientes (15 – en el grupo de Tenoten 15 – en el grupo de Phenazepam);
- La duración de la participación en el estudio: 8 semanas (duración total del tratamiento - 4 semanas, después del tratamiento 4 semanas de seguimiento);
- Esquema para tomar recepción Tenoten: 2 tabletas (guardar en la boca hasta la disolución completa) 5 veces al día, no asociado con la ingesta de alimentos; duración del tratamiento - 4 semanas.

Después de firmar el Formulario de Consentimiento Informado (FCI), las evaluaciones de los indicadores demográficos, físicos y la severidad de ansiedad y depresión usando las escalas (Tabla 1) los pacientes recibieron un número único y se prescribieron los medicamentos.

**Tabla 1**

### Horario de examinar los pacientes

Examen realizado	Visita 1 (inicial)	Visita 2 (1 sem)	Visita 3 (2 sem)	Visita 4 (4 sem)	Visita 5 (8 sem)
Desviaciones posibles de la fecha de la visita	-	-	±3 días	±3 días	±5 días
Anamnesis	+				
Examen físico <sup>1</sup>	+	+	+	+	+
Evaluación de los criterios de inclusión / exclusión	+				
Aleatorización	+				
Escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A)	+	+	+	+	+
Escala de depresión de Hamilton (HAM-D)	+	+	+	+	+
Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)	+	+	+	+	+
Escala de ansiedad de Spielberger (STAI)	+	+	+	+	+
Escala de Impacto de Eventos (IES-R)	+	+	+	+	+
Escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI)	+	+	+	+	+
Emisión del medicamento	+	+	+		
Registración de terapia concomitante	+	+	+	+	+
EGO, EGS	+			+	
Evaluación de los eventos adversos		+	+	+	+

<sup>1</sup> – incluye la medición de la presión arterial, el pulso;

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"

La evaluación del estado de los pacientes se llevó a cabo inicialmente en el momento de ingreso en el hospital, tras 1, 2 y 4 semanas de tratamiento, luego 4 semanas después de la interrupción del tratamiento (follow-up).

Para cada paciente se llenaba un Formulario de Informe de Casos (FIC) para reflejar los criterios de inclusión y exclusión, signos clínicos de la enfermedad, parámetros de laboratorio, el tipo de la terapia, la dinámica de los parámetros clínicos, la presencia de eventos adversos.

#### **4.2. Salida temprana de los pacientes del estudio**

El estudio podría ser completado por el paciente antes de tiempo por las siguientes razones :

- Incumplimiento o negativa del paciente a seguir las exigencias del protocolo;
- Por razones de seguridad - la progresión de la enfermedad concomitante;
- Si lo desea el paciente antes de tiempo completar el estudio debido a la ineficacia o cualquier otra razón;
- Si no es posible recoger datos de los pacientes utilizados en la evaluación de los objetivos finales del estudio especificados en el protocolo o Formulario de Informe de Casos (FIC);
- En todos los casos no previstos en el protocolo, cuando el investigador considera que la siguiente participación del participante en el estudio le traerá daño;
- La aparición de eventos adversos que requieren la interrupción de tomar el medicamento.

### **5. Análisis estadístico de los resultados del estudio**

El procesamiento de datos estadísticos se llevó a cabo utilizando métodos paramétricas y no paramétricas de la estadística de variación en el anexo de los programas Statistica 6.1 y Microsoft® Office Excel 2003.

Entre los elementos de la estadística descriptiva se calcularon: el valor medio aritmético, el error estándar, la desviación estándar, el intervalo de confianza del 95%, el número de observaciones - para rasgos cuantitativos; partes y porcentajes de los pacientes con un índice determinado- para los rasgos cualitativos.

La significación estadística de las diferencias en los rasgos cuantitativos se evaluó el uso de métodos no paramétricos (prueba de Mann-Whitney y prueba de Wilcoxon) y paramétricas (t criterio de Student para las variables dependientes y t criterio de Student para las independientes).

### **6. Pacientes estudiados**

En el estudio participaron 30 pacientes (16 hombres y 14 mujeres) con edades entre 20 a 59 años que recibían tratamiento en el Departamento de Traumatología del Hospital Clínico Nº 33

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"

llamado prof. Ostroumova A.A., a causa del trauma como consecuencia del AT o en circunstancias que amenazaron la vida del paciente y de sus familiares. La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue en el grupo de Tenoten  $38.0 \pm 4.39$  años, el grupo de Phenazepamum  $33.6 \pm 2.92$  años (Tabla 2).

Todos los pacientes fueron diagnosticados con altos niveles de ansiedad (por lo menos 20 puntos en la Escala de Hamilton y 11 puntos en la Subescala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria) y los trastornos mentales del espectro de ansiedad: Reacción un estrés severo y trastorno de adaptación (F43), trastorno (F43.2) , Reacción de ansiedad y depresiva mixta (F43.22) de acuerdo con la CIE-10.

Losos pacientes cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión, y se dividieron en grupos de la siguiente manera: 15 personas – en el grupo de Tenoten, 15 personas – en el grupo de Phenazepamum.

**Tabla 2**

**Características iniciales de los pacientes incluidos en el estudio**

	<b>Indice</b>	<b>Tenoten, n=15</b>	<b>Phenazepamum, n=15</b>
<b>Edad, años</b>	M±m	35.7±3.27	33.0±2.63
<b>Sexo</b>	de hombres	6 (40.0%)	10 (66.7%)
	de mujeres	9 (60.0%)	5 (33.3%)
<b>FC, latidos/min</b>	M±m	76.8±1.44	77.9±0.87
<b>PAS</b>	M±m	123.9±1.21	123.7±1.86
<b>PAD</b>	M±m	82.9±1.37	79.3±2.38

**7. Evaluación de eficacia**

**7.1. Criterios primarios de eficacia**

El criterios primario de eficacia fue reducir la severidad de la ansiedad en comparación con el nivel inicial, que se evalua por una disminución en la puntuación total de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A); Escala de Ansiedad de Spielberger (ansiedad personal y reactiva); Subescala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria. Los resultados se muestran en las Tablas 3, 4, 5.

**Tabla 3**

**Dinámica de la puntuación total según la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A)**

<b>Grupo</b>	<b>Visita 1 (inicial)</b>	<b>Visita 2 (1 sem.de terapia)</b>	<b>Visita 3 (2 sem. de terapia)</b>	<b>Visita 4 (4 sem. de terapia)</b>	<b>Visita 5 (follow-up)</b>
<b>Tenoten (n=15)</b>	25.8±0.82	17.5±0.68***	8.7±0.65***	5.1±0.97***	1.7±0.40***
<b>Phenazepamum (n=15)</b>	25.7±1.11	14.6±1.13***	9.6±0.81***	3.3±0.32***	1.6±0.25***

Notas: \* - p del inicial < 0.05; \*\* - p del inicial < 0.01; \*\*\* - p del inicial < 0.001;

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"

Según los datos de la escala de Hamilton para evaluar la ansiedad en ambos grupos el estado de ansiedad se desvanece a la 4 semana de tratamiento (puntuación total de 0 a 7), no hay diferencias significativas entre los grupos. 4 semanas después de la interrupción del tratamiento (visita 5) en ambos grupos se continúa la disminución significativa en el índice de ansiedad ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 4**

**Dinámica de la puntuación total según la Subescala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)**

Grupo	Visita 1 (inicial)	Visita 2 (1 sem.de terapia)	Visita 3 (2 sem. de terapia)	Visita 4 (4 sem. de terapia)	Visita 5 (follow-up)
<b>Tenoten (n=15)</b>	14.3±0.83	7.1±0.71***	4.9±0.68***	1.9±0.32***	0.7±0.21***
<b>Phenazepamum (n=15)</b>	15.8±0.60	8.9±0.67***	4.2±0.57***	1.3±0.23***	1.0±0.24***

Notas:

\* - p del inicial < 0.05;

\*\* - p del inicial < 0.01;

\*\*\* - p del inicial < 0.001;

La puntuación según la Subescala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria es de normas a la 2 semana de tratamiento en ambos grupos (puntuación total de 0 a 7), sin diferencias significativas entre los grupos. Después del final de la terapia la dinámica positiva de la puntuación total según esta subescala se mantiene para ambos grupos ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 5**

**Dinámica de la puntuación total según la Escala de Ansiedad de Spielberger**

	Grupo	Visita 1 (inicial)	Visita 2 (1 sem.de terapia)	Visita 3 (2 sem. de terapia)	Visita 4 (4 sem. de terapia)	Visita 5 (follow-up)
<b>ansiedad personal</b>	<b>Tenoten (n=15)</b>	41.5±1.51	39.6±1.56	38.7±1.41*	35.1±1.02**	36.5±1.20* °
	<b>Phenazepamum (n=15)</b>	38.1±0.94	38.2±0.95	35.9±0.92	34.9±1.04	32.8±1.85**
<b>ansiedad reactiva</b>	<b>Tenoten (n=15)</b>	67.1±1.66	54.1±1.69***	48.3±1.61***	41.7±1.36*** ∞	37.3±1.23***
	<b>Phenazepamum (n=15)</b>	67.3±1.85	52.9±1.14***	44.7±1.29***	37.6±0.80***	36.1±1.60***

Notas:

\* - p del inicial < 0.05;

\*\* - p del inicial < 0.01;

\*\*\* - p del inicial < 0.001;

\* - p del gr. de Phenazepamum < 0.05;

\*\* - p del gr. de Phenazepamum < 0.01;

\*\*\* - p del gr. de Phenazepamum < 0.001;

Según la Escala de Ansiedad de Spielberger después de 4 semanas de tratamiento, la disminución significativa de la ansiedad personal se logra sólo en el grupo de Tenoten ( $p < 0.01$ ). Ansiedad reactiva (Escala de Ansiedad de Spielberger) se reduce significativamente ( $p < 0.001$ ) a la 4 semana a los valores moderados en ambos grupos (en comparación con los datos iniciales). Cabe

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés posttraumático

TT1071111-101.C

OOO “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING”

señalar que el efecto de Phenazepamum es significativamente mayor ( $p < 0.01$ ). Después de la interrupción del tratamiento en los dos grupos se muestra la reducción adicional ( $p < 0.001$  de los datos iniciales) del índice de la ansiedad reactiva, expresado por igual en ambos grupos ( $p > 0.05$ ).

## 7.2. Criterios secundarios de eficacia

Los criterios secundarios consisten en la presencia de la eficacia clínica según los datos de la evaluación de la severidad de manifestaciones de TEPT según la Escala de Impacto de Eventos (IES-R) y la proporción de pacientes con TEPT.

En el contexto de la terapia se observó una disminución de la severidad de síntomas de TEPT de acuerdo con los datos de la Escala de Impacto de Eventos (EIS-R). Después de 4 semanas de terapia (4 visita) en el grupo de Tenoten los síntomas de TEPT se observaron en 13 pacientes (86.7%), mientras que en el grupo de Phenazepamum - sólo 10 (66.7%). Un mejoramiento conseguido en el grupo de Tenoten persistió y después de la supresión de la terapia, mientras que en el grupo de Phenazepamum un paciente a la 5ta visita de nuevo observó la presencia de síntomas TEPT.

En ambos grupos registraron una disminución comparable de la severidad de los síntomas de TEPT, evaluados según tres subescalas (Tabla. 6). La mayor disminución de la puntuación total (más del 98%) en el grupo de Tenoten se observó según la subescala “Invasión”, que caracteriza una disminución de reproducción compulsiva de un evento traumático experimentado (pesadillas, sentimientos obsesivos, imágenes o pensamientos)

**Tabla 6**

**Dinámica de la puntuación total según las subescalas de la Escala de Impacto de Eventos (IES-R)**

	Grupo	Visita 1 (inicial)	Visita 2 (1 sem.de terapia)	Visita 3 (2 sem. de terapia)	Visita 4 (4 sem. de terapia)	Visita 5 (follow-up)
<b>Subescala “Invasión”</b>	<b>Tenoten (n=15)</b>	17.0±1.60	9.1±1.64***	6.0±1.26*** <sup>oo</sup>	2.2±0.45*** <sup>ooo</sup>	0.3±0.16***
	<b>Phenazepamum (n=15)</b>	13.2±1.59	5.6±0.96***	1.7±0.49***	0.3±0.15***	0.2±0.11**
<b>Subescala “Evitación”</b>	<b>Tenoten (n=15)</b>	15.9±1.51	8.9±1.67**	5.1±0.99*** <sup>oo</sup>	1.4±0.35***	1.1±0.28*** <sup>o</sup>
	<b>Phenazepamum (n=15)</b>	13.5±1.89	6.3±0.97***	2.4±0.57***	1.1±0.26***	0.4±0.20**
<b>Subescala “Excitabilidad fisiológica”</b>	<b>Tenoten (n=15)</b>	8.4±0.95	4.2±0.95**	2.6±0.59*** <sup>oo</sup>	0.6±0.21***	0.3±0.12***
	<b>Phenazepamum (n=15)</b>	8.3±1.27	2.9±0.50**	0.8±0.24**	0.2±0.14**	0.1±0.14**

Notas:

- \* - p del inicial < 0.05;
- \*\* - p del inicial < 0.01;
- \*\*\* - p del inicial < 0.001;
- \* - p del gr. de Phenazepamum < 0.05;
- \*\* - p del gr. de Phenazepamum < 0.01;
- \*\*\* - p del gr. de Phenazepamum < 0.001;

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"

Si se cancela los medicamentos la puntuación total según las subescalas sigue disminuyendo ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  del valor inicial), siendo de notar que según las subescalas "Invasión" y "Excitabilidad fisiológica" no se detectaron diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ ).

También en el contexto de la terapia se evaluó la severidad de las manifestaciones de la depresión en el grado de cambio de la puntuación total de la Escala de Depresión de Hamilton y de la subescala de depresión de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria. Los resultados se muestran en las Tablas 7,8. También se evaluaron los índices de la Escala de Impresiones Clínicas Globales, sobre todo el índice de eficacia del tratamiento.

**Tabla 7**

**Dinámica de la puntuación total de la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D)**

Grupo	Visita 1 (inicial)	Visita 2 (1 sem.de terapia)	Visita 3 (2 sem. de terapia)	Visita 4 (4 sem. de terapia)	Visita 5 (follow-up)
<b>Tenoten (n=15)</b>	24.9±1.26	16.1±0.90**	10.1±0.70***	5.2±0.70***	1.6±0.43***
<b>Phenazepamum (n=15)</b>	26.2±1.30	17.1±0.88***	10.6±0.83***	4.1±0.46***	2.1±0.27***

**Tabla 8**

**Dinámica de la puntuación total según la subescala de depresión según la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)**

Grupo	Visita 1 (inicial)	Visita 2 (1 sem.de terapia)	Visita 3 (2 sem. de terapia)	Visita 4 (4 sem. de terapia)	Visita 5 (follow-up)
<b>Tenoten (n=15)</b>	16.9±0.64	12.0±0.95**	8.7±0.96***	4.9±0.65***	2.2±0.30***
<b>Phenazepamum (n=15)</b>	17.5±0.60	14.2±0.71**	9.6±0.74***	5.3±0.42***	3.0±0.53***

Notas:

- \* - p del inicial < 0.05;                      \* - p del gr. de Phenazepamum < 0.05;
- \*\* - p del inicial < 0.01;                    \*\* - p del gr. de Phenazepamum < 0.01;
- \*\*\* - p del inicial < 0.001;                \*\*\* - p del gr. de Phenazepamum < 0.001;

De acuerdo a los datos de la evaluación de la Escala de Depresión de Hamilton en ambos grupos hay una falta de un episodio depresivo a la 4ta semana de tratamiento, sin diferencias significativas entre los grupos. Resultados similares se obtuvieron de acuerdo a los datos de la subescala de depresión de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (índice de la depresión alcanza la norma a la 4 semana de tratamiento en ambos grupos, sin diferencias significativas entre los grupos).

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING”

Igual que en la evaluación de la severidad de ansiedad, según los datos recibidos 4 semanas después de la interrupción del tratamiento (visita 5) en ambos grupos se continúa la disminución significativa en los índices mencionados ( $p < 0.001$ ).

Según los índices de la Escala de Impresiones Clínicas Globales en ambos grupos observaron el mejoramiento significativo de todos los parámetros ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ) después de la 2da semana de tratamiento. Al final de la cuarta semana de tratamiento y después de la retirada del fármaco una tendencia positiva en los índices de esta escala se mantuvo en ambos grupos (Tabla. 9).

**Tabla 9**

**Dinámica de la puntuación total según las subescalas de la Escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI)**

	<b>Grupo</b>	<b>Visita 1 (inicial)</b>	<b>Visita 2 (1 sem.de terapia)</b>	<b>Visita 3 (2 sem. de terapia)</b>	<b>Visita 4 (4 sem. de terapia)</b>	<b>Visita 5 (follow-up)</b>
<b>Subescala “Gravedad de enfermedad”</b>	<b>Tenoten (n=15)</b>	3.2±0.22	2.6±0.16**	2.2±0.14**	1.3±0.16**	1.0±0.00***
	<b>Phenazepamum (n=15)</b>	3.8±0.17	2.9±0.12**	1.9±0.12**	1.1±0.07***	1.0±0.00***
<b>Subescala “Mejoraminto general”</b>	<b>Tenoten (n=15)</b>		3.1±0.13	2.2±0.20**	1.5±0.13***	1.1±0.09***
	<b>Phenazepamum (n=15)</b>		2.9±0.07	2.1±0.15**	1.2±0.11***	1.1±0.07**
<b>Subescala “Índice d eficacia”</b>	<b>Tenoten (n=15)</b>		1.8±0.19	2.7±0.22**	3.6±0.21***	3.6±0.21***
	<b>Phenazepamum (n=15)</b>		1.1±0.08	1.8±0.19***	2.3±0.18***	2.3±0.18***

Notas

\* - p del inicial < 0.05;

\*\* - p del inicial < 0.01;

\*\*\* - p del inicial < 0.001;

Cabe señalar que, según la subescala de CGI el “Índice d eficacia” en el grupo de Tenoten fue significativamente mayor que en el grupo de Phenazepamum, que se explica en primer lugar, por la seguridad mas alta de aplicar Tenoten con eficacia clínica comparable.

**7.3. Conclusiones sobre la evaluación de eficacia**

1. Se muestra una efecto ansiolítico expresado de Tenoten cuando se lo toman los pacientes con los trastornos de ansiedad y depresión reactivos y el riesgo de desarrollar el trastorno de estrés postraumático que es comparable con la eficiencia del grupo de Phenazepamum. En el tratamiento de esta categoría de pacientes con Tenoten durante 4 semanas a una dosis de 2 tabletas cinco veces al día se observó la dinámica positiva estadísticamente significativa de los siguientes parámetros:

- disminución de la puntuación total según la escala HAM-A en 80.36% (en el grupo de Phenazepamum en 87.08%, la exactitud de la puntuación promedia total entre los grupos es de  $p>0.05$ );
  - disminución de la puntuación total según la subescala de ansiedad HAM-A en 86.45% (en el grupo de Phenazepamum en 91.56%, la exactitud de la puntuación promedia total entre los grupos es de  $p>0.05$ );
  - disminución de la puntuación total de la subescala de ansiedad reactiva de la Escala de Spielberger en 37.87% (en el grupo de Phenazepamum en 44.16%, la exactitud de la puntuación promedia total entre los grupos es de  $p<0.01$ ) y la subescala de ansiedad personal de la Escala de Spielberger en 15.27% (en el grupo de Phenazepamum en 8.23%, la exactitud de la puntuación promedia total entre los grupos es de  $p<0.01$ ).
2. Se muestra efecto antidepresivo de Tenoten cuando se lo toman los pacientes con los trastornos de ansiedad y depresión reactivos y el riesgo de desarrollar el trastorno de estrés postraumático. En el tratamiento de esta categoría de pacientes con Tenoten durante 4 semanas a una dosis de 2 tabletas cinco veces al día se observó la dinámica positiva estadísticamente significativa de los siguientes parámetros:
- disminución de la puntuación total según la escala HAM-D en 79.14% (en el grupo de Phenazepamum en 84.22%, la exactitud de la puntuación promedia total entre los grupos es de  $p>0.05$ );
  - disminución de la puntuación total según la subescala de depresión HADS en 70.87% (en el grupo de Phenazepamum en 69.85%, la exactitud de la puntuación promedia total entre los grupos es de  $p>0.05$ );
3. Los efectos ansiolítico y antidepresivo de la terapia con Tenoten fueron comparables con la eficacia en el grupo de Phenazepamum y mantuvieron 4 semanas después del retirado de medicamentos.
4. La eficacia clínica de Tenoten está confirmada por una disminución en la proporción de pacientes con síntomas del trastorno de estrés postraumático, y una reducción estadísticamente significativa de las manifestaciones del trastorno de estrés postraumático en su evaluación según las escalas revisadas evaluaciones de impacto a escala revisadas de la Escala de Impacto de Eventos (IES-R).
5. La dinámica positiva del cambio en el "índice de eficacia" en el grupo de Tenoten significativamente ( $p<0.01$ ) supera los resultados obtenidos en el grupo de Phenazepamum lo que, al parecer se debe al hecho de que en contraste con los ansiolíticos clásicos - benzodiazepinas - Tenoten no tiene efectos adversos que son típicos para los medicamentos de este grupo de secundarios (sedante, hipnótico y relajante muscular).

## **8. Evaluación de seguridad**

### **8.1. Evaluación de eventos adversos**

El análisis de seguridad incluyó datos de todos los pacientes participados en el estudio (n = 30). Al tomar Tenoten los pacientes no tenían eventos adversos del lado del área psíquica y los órganos internos. Al comienzo del tratamiento 3 pacientes (20.0%) notaron la somnolencia de día, náusea, sequedad de boca. Pero los pacientes por sí mismos asocian estas manifestaciones con la toma de Tenoten, y la especificidad y el cuadro clínico de los síntomas clínicos permiten considerarlos como una de las manifestaciones de la enfermedad de trauma.

Al tomar Phenazepamum 10 pacientes (67.7%) notaron la sedación visible, somnolencia diurna (66.7%), relajación muscular (6.7%), así como el estreñimiento (6.7%). Al mismo tiempo, los pacientes siguieron el enlace de la aparición de los síntomas, especialmente de la somnolencia, con la toma del medicamento de benzodiazepina. Si al comienzo de un ciclo de tratamiento los pacientes fueron sensibles a los efectos secundarios del medicamento, al momento de recuperación y el alta del hospital se quejó de la complejidad de la aplicación de la fisioterapia, la falta de deseo de salir de la cama, y estos son los pacientes más largo que los otros volvieron a la actividad física.

Los eventos adversos registrados no no llevaron a la supresión de medicamentos, sin embargo un 1 paciente del grupo de Phenazepamum a causa de los síntomas sedantes que interferían con el tratamiento de la enfermedad subyacente, la dosis se redujo.

De los 18 pacientes, que constituyen la muestra, el ciclo completo de terapia con tenoten pasaron 15 personas. 3 personas abandonaron por razones no relacionadas con el tratamiento realizado (1 traslación al otro hospital, y 2 - la incapacidad de cumplir con los requisitos del protocolo). En el grupo de Phenazepamum todos los pacientes completaron el estudio en plazos especificados en el protocolo del estudio, no había pacientes retirados tempranos

### **8.2. Evaluación de los parámetros físicos y de laboratorio**

Dado que todos los pacientes estudiados con traumas graves del sistema musculoesquelético (fracturas cerradas y abiertas, fractura en estallido con desplazamiento de fragmentos, fracturas de pelvis, lesiones de tejidos blandos, abrasiones de la cabeza) en el marco de la enfermedad traumática todos fueron acompañados por el síndrome inflamatorio, lo que se reflejó en la dinámica de los parámetros de laboratorio.

**Dinámica de los índices del examen general de sangre en los grupos estudiados**

Indíces	Tenoten, (n=15)		Phenazepamum, (n=15)	
	Visita 1 (inicial)	Visita 2 (1 sem.de terapia)	Visita 3 (2 sem. de terapia)	Visita 4 (4 sem. de terapia)
Hemoglobina (g / L)	113.3±5.86	121.5±5.77*	108.5±10.01	121.5±5.33
Hematocrito	32.6±4.40	38.9±2.57	36.5±1.98	36.8±1.25
Eritrocitos (x10 <sup>12</sup> /L)	4.0±0.25	4.7±0.56	4.5±0.50	4.7±0.71
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	267.2±25.84	278.0±28.82	217.0±21.6	213.6±26.56
Leucocitos x10 <sup>9</sup> /L	9.2±0.68	8.8±0.73	8.7±0.86	7.5±1.15*
Cayados (%)	14.6±2.56	9.7±2.38	11.9±1.01	10.0±0.00
Nucleosegmentados (%)	64.8±2.71	68.2±3.21	61.7±2.16	65.0±0.00
Eosinófilos (%)	1.0±0.41	0.7±0.67	4.3±1.38	1.0±0.00
Basófilos (%)	2.0±0.00	0.0±0.00	1.0±0.00	1.0±0.00
Linfocitos (%)	19.4±2.26	19.5±2.69	16.4±2.16	18.0±0.00
Monocitos (%)	3.6±0.68	3.8±0.91	6.0±1.38	5.0±0.00
VSG (mm/h)	26.3±4.94	18.4±5.81	21.5±7.37	18.3±3.51

Notas

\* - p del inicial < 0.05;

\*\* - p del inicial < 0.01;

\*\*\* - p del inicial < 0.001;

**Tabla 11**

**Dinámica de los índices del examen general de orina en los grupos estudiados**

Indíces		Tenoten		Phenazepamum	
		1 visita (inicial), n=10	4 visita (4 sem. de terapia), n=8	1 visita (inicial), n=10	4 visita (4 sem. de terapia), n=7
Proteína	no se detecta	4 (40%)	7 (87,5%)	7 (70%)	7 (100%)
	se detecta	6 (60%)	1 (12,5%)	3 (30%)	0 (0%)
Glucosa	no se detecta	10 (100%)	8 (100%)	10 (100%)	7 (100%)
Leucocitos	0--5	5 (50%)	6 (75%)	10 (100%)	7 (100%)
	>5	5 (50%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Eritrocitos	0--2	2 (20%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
	>2	8 (80%)	8 (100%)	9 (90%)	7 (100%)
Epitelio		1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

La especificidad del cuadro clínico, la gravedad de los síntomas inflamatorios, así como los métodos de tratamiento operativos y conservadores utilizados en cada caso no permiten absolutamente comparar los índices d sangre y orina. Sin embargo, basándose en la experiencia clínica en pacientes con traumas similares se podría evitar los efectos negativos de ambos fármacos sobre las funciones vitales (PAS, PAD, FC, índices de EGO y EGS) (Tablas 10, 11).

### **8.3. Conclusiones sobre la evaluación de la seguridad**

1. El medicamento Tenoten es seguro al tomarlo los pacientes con los trastornos de ansiedad y depresión reactivos y el riesgo de desarrollar el trastorno de estrés posttraumático durante 4 semanas a una dosis de 2 tabletas cinco veces al día.
2. La seguridad de Tenoten se confirma por la ausencia de eventos adversos asociados con la toma del medicamento, así como la estabilidad de los índices de laboratorio y físicos durante el tratamiento.

## **9. Discusión y conclusión general**

El alivio oportuno de los síntomas de la ansiedad y depresión en condiciones de la unidad de trauma permite reducir significativamente el riesgo de desarrollar trastorno de estrés posttraumático (TEPT) y considerar Tenoten como el fármaco de elección para la prevención de complicaciones neuróticas en los pacientes que recibieron traumas del sistema músculo-esquelético en combinación con experiencias emocionales superfuertes, especialmente para los supervivientes del miedo a la muerte tanto para sí mismo como sus amigos y familiares.

La diferencia principal de tenoten con Phenazepamum es su alto índice de la seguridad del fármaco, que se expresa en la ausencia de efectos secundarios (no hay efectos sedantes, hipnóticos y relajantes musculares). Teniendo en cuenta estas características, se recomienda utilizar Tenoten en la terapia compleja de os pacientes que recibieron un trauma del sistema músculo-esquelético en las circunstancias, que amenacían la vida de un paciente con los síntomas visibles de ansiedad y depresión (según la actividad Tenoten no cede a los tranquilizantes de benzodiazepina clásicos).

Al mismo tiempo Tenoten, a diferencia de los tranquilizantes tradicionales, no reduce la calidad de vida de los pacientes y armoniosamente se combina con el tratamiento tradicional de los pacientes con trauma.

Estudio clínico abierto comparativo aleatorizado de la eficacia y seguridad del uso de tenoten, 2 comprimidos 5 veces al día durante 4 semanas para el cese de los trastornos reactivos ansioso depresivos y la profilaxis del trastorno por estrés postraumático

TT1071111-101.C

OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"

**Basándose en estos resultados se puede hacer las siguientes conclusiones:**

1. Tenoten tiene un efecto positivo significativo expresado en la disminución del riesgo de desarrollar TEPT en los pacientes del perfil de trauma en el hospital: el uso del fármaco a una dosis de 2 tabletas 5 veces al día durante 4 semanas produjo una disminución de los síntomas de ansiedad y depresión, comparables a la terapia de Phenazepamum.
2. Tenoten es seguro cuando se toma por los pacientes del perfil de trauma con el riesgo de desarrollar TEPT con el tipo combinado de severidad moderada de 10 tabletas al día durante 4 semanas: el medicamento no causa efectos adversos, no afecta a los índices del análisis general de sangre y orina.
3. Teniendo en cuenta la eficacia y seguridad de Tenoten, se puede recomendar el uso de este medicamento en pacientes del perfil de trauma con los trastornos de ansiedad y depresión reactivos de ansiedad y el el miedo de desarrollar el trastorno de estrés postraumático (TEPT)

**Investigador responsable:**

Vicerrector de Investigación,  
Jefe del Departamento de Medicina  
de Desastres de IFPS UMDM de Roszdrav,  
Profesor, Doctor en Ciencias Médicas

Yarygin N.V.

Asistente del Departamento de Medicina  
de Desastres de IFPS UMDM de Roszdrav,  
Doctor en Ciencias Médicas

Lukutina A.I.

## 10. Lista de referencias

1. American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Ed. 3, revised. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.
2. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4<sup>th</sup> ed.). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
3. Cherkasov V.G. Trastorno de estrés postraumático y principios de su terapia de rehabilitación // Investigación Médica. - 2001 - Volumen 1, ed. 1 - P. 137.
4. CIE-10. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Criterios de investigación y de diagnóstico de la OMS, Ginebra, San Petersburgo. - 1995.
5. Dujina I.A. Características de la acción antiestrés de tenoten (anticuerpos contra proteínas específicas del cerebro S-100), dependiendo del tipo de reacción de estrés emocional (evidencia experimental y clínica // Resumen Diss // Candidato de Ciencias Médicas - Staraya Kupavna, 2006.- 23 p.
6. Kaplan G.I. Psiquiatría clínica. - M. - 1994.
7. Podoinikova M.N. Diagnósticos integrados y terapia de la periodontitis crónica generalizada // Resumen. diss. // Doctor de Ciencias Médicas. – M. - 2007 – 34 p.
8. Seredenin S.B. Fenazepam: 25 años en la práctica médica / Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G., Zherdev V.P.. - M.: Ciencia, 2007 - 381 p.
9. Tarabrina N.V. Guía práctica para la psicología del estrés post-traumático, p.1 Teoría y métodos. - M: Kogito Centro. - 2007 - 207 p.
10. Tarabrina N.V., Lazebnaya E.O., Zelenova M.E., Petruhin E.V. Niveles de percepción y experiencias de estrés "invisible" // Ciencia humanitaria en Rusia: laureados de Soros. Filosofía. Psicología, Moscú, 1996, p. 213-220.