

## Lormetazepam\* et amobarbital dans le traitement ambulatoire de l'insomnie

Une étude contrôlée

par M. ANSSEAU et St. DIRICQ\*\*

### ABSTRACT

#### Lormetazepam and amobarbital in the treatment of insomnia in psychiatric outpatients

A controlled study

During a double-blind clinical study, a new hypnotic benzodiazepine, lormetazepam (Wy 4082), was compared at a fixed dose of 1 mg to sodium amobarbital at a fixed dose of 100 mg for the treatment of moderate insomnia in 2 groups of 25 psychiatric outpatients. The medication was given at bedtime and the duration of the study was limited to 2 weeks. The quality of sleep was evaluated by the patient after the first night and at the end of the first and second week and by investigator at the end of the 2 weeks trial.

The two products appeared effective on global assessment, but with an advantage in favour of lormetazepam: earlier onset of sleep and excellent acceptability on the final evaluation. Fifty two per cent of patients treated with amobarbital had side effects, mainly hangover and sedation during the morning, while only one patient treated with lormetazepam complained of headaches in the morning (Acta psychiat. belg., 1981, 81, 580-594).

**Key words:** psychiatric outpatients, insomnia, lormetazepam, amobarbital.

### Introduction

Les benzodiazepines constituent actuellement le traitement de choix de l'insomnie. Leurs avantages sont évidents : activité marquée, tolérance exceptionnelle, toxicité négligeable (que ce soit en usage chronique

\* Loramet® - Laboratoires Wyeth.

\*\* Neuropsychiatres, Unité de Psychopharmacologie, Hôpital Universitaire de Bavière, Liège.

ou en ingestion aiguë dans un but suicidaire), potentialités toxicomaniaques minimales.

Les benzodiazepines modifient peu la structure du sommeil ; elles provoquent cependant une nette diminution du sommeil lent profond (stade IV) — mais sans affecter la libération d'hormone de croissance qui lui est concomitante — avec une augmentation compensatoire du stade II et, en général, une très légère diminution du sommeil paradoxal (Gaillard, 1977).

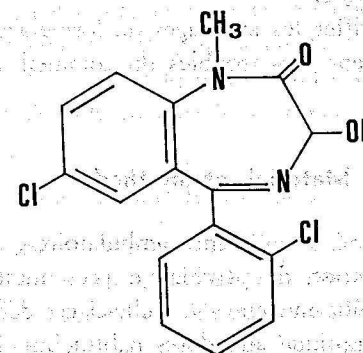


FIG. 1. — Formule de structure du lormetazepam.

A des degrés divers, les benzodiazepines possèdent toutes des propriétés anxiolytiques et hypnotiques. Certains composés présentent cependant un profil hypnogène ou hypnotique plus spécifique qui les rapproche d'un profil idéal (Collard, 1972) : début d'activité très rapide (mais sans euphorie dangereuse chez les personnalités toxicophiles), sommeil d'allure physiologique d'une durée de 6 à 8 heures avec réveil frais et dispos, absence de répercussion sur l'activité du lendemain. De plus, la possibilité de supprimer tout effet en cas de réveil obligé existera dans un proche avenir depuis la découverte d'antagonistes spécifiques des benzodiazepines (Hunkeler *et al.*, 1981 ; Darragh *et al.*, 1981).

Le lormetazepam (fig. 1) présente un profil pharmacologique intéressant pour un hypnotique : absorption rapide (30 minutes après administration orale, la concentration plasmatique atteint 80 % des valeurs maximales) (Hümpel *et al.*, 1979), élimination plasmatique en deux phases : une phase de répartition avec une demi-vie d'environ 2 heures et une phase d'élimination avec une demi-vie d'environ 10 heures (Hümpel *et al.*, 1980).

L'efficacité du produit dans l'insomnie a été démontrée dans plusieurs études contrôlées (Ott *et al.*, 1979 ; Jovanovic *et al.*, 1980 ; Heidrich *et al.*, 1981 ; Bruwier, 1981).

La dose active varie habituellement de 0,5 à 2 mg. Cependant, chez des patients hospitalisés en milieu psychiatrique, des doses s'élevant jusqu'à 6 mg sont parfois nécessaires, sans poser de problèmes de tolérance (Ansseau *et al.*, sous presse).

Par rapport aux benzodiazépines, les barbituriques présentent plusieurs inconvénients : altération marquée de la structure du sommeil (notamment du sommeil paradoxal), toxicité élevée en cas d'ingestion massive, induction enzymatique hépatique avec nombreuses interactions médicamenteuses, toxicomanie possible.

Nous avons voulu vérifier les avantages du lormetazepam sur un barbiturique dans le traitement des troubles du sommeil lors d'une consultation de psychiatrie.

### Matériel et méthode

Nous avons sélectionné 50 patients ambulatoires, adultes, des deux sexes, de notre consultation de psychiatrie présentant des troubles du sommeil de type « insomnie moyenne ». Celle-ci est définie par le recours quotidien à un seul hypnotique aux doses habituelles. L'insomnie « légère » se définit par le recours occasionnel à un hypnotique, l'insomnie « sévère » par le recours quotidien à une association hypnotique ou à plus d'un comprimé du dosage le plus élevé des hypnotiques commercialisés.

Les patients ont été répartis aléatoirement en deux groupes et recevaient, soit du lormetazepam à 1 mg, soit de l'amobarbital sodique à 100 mg, sous forme de comprimés d'apparence identique. La durée de l'essai clinique était de deux semaines. La dose restait fixe.

Les patients consultaient généralement pour des troubles psychiatriques. Ils étaient admis dans l'investigation pour autant que leur insomnie entre dans la catégorie définie, qu'ils donnent leur consentement et qu'ils soient suffisamment motivés pour appliquer les recommandations de l'investigateur et prendre note de l'évolution de leur sommeil.

Étaient exclus de l'essai :

- 1° les femmes enceintes ou en période de lactation ; les femmes en activité génitale devaient utiliser une méthode contraceptive ;
- 2° les patients présentant des troubles graves de la circulation sanguine, des voies respiratoires, du foie ou des reins ;
- 3° les psychotiques non stabilisés ;
- 4° les patients souffrant de myasthénie ;
- 5° les alcooliques et autres toxicomanes ;

6° les épileptiques ;

7° les patients dont les troubles du sommeil avaient une étiologie algique ;

8° les patients hypersensibles aux benzodiazépines ;

9° les patients en traitement par tranquillisants ou antidépresseurs sédatifs (doxépine et amitriptyline notamment).

Chaque patient était codé et recevait deux flacons de médicaments dont les contenus étaient suffisants pour deux semaines de traitement. Le patient devait prendre chaque soir, juste avant le coucher, 1 comprimé avec un peu d'eau (plus ou moins 100 ml) ; il lui était en outre recommandé de ne pas absorber de boisson alcoolisée ou contenant de la caféine après 18 heures.

L'évaluation clinique comportait les stades suivants :

1. *Un entretien avant traitement* où l'investigateur relevait : âge, sexe, poids, profession, affection organique ou psychiatrique concomitante avec son traitement actuel, type de trouble du sommeil (endormissement, réveil nocturne, réveil prématuré..), durée de la symptomatologie, traitements antérieurs éventuels avec leurs résultats, ainsi que des informations sur l'état physique général.

2. *Des fiches individuelles d'évaluation du sommeil* que le patient remplissait après la première nuit et après la première et la deuxième semaine de traitement. Ces fiches permettaient d'évaluer : l'heure de la prise de la médication, la latence d'endormissement, la durée du sommeil (en valeur absolue et par comparaison aux nuits antérieures), la qualité du sommeil, le nombre de réveils et leur cause, la présence de rêves ou de cauchemars, l'état au réveil et pendant la journée. Elles renseignaient également sur la prise concomitante de médicaments ou de boissons alcoolisées, ainsi que sur tout effet indésirable nocturne ou diurne.

3. *Un entretien après traitement* destiné à évaluer globalement divers paramètres : latence d'endormissement, nombre de réveils nocturnes, durée du sommeil, avis du patient sur la médication. L'investigateur estimait également le résultat global du traitement et l'efficacité du produit et il relevait les effets indésirables éventuels (intensité et relation possible avec le produit testé). Les médications utilisées préalablement dans un but hypnotique étaient remplacées par le produit en essai, tandis que les médicaments nécessaires à l'affection psychiatrique ou somatique restaient inchangés tout au long de l'étude.

### Résultats

Les informations recueillies au cours de cet essai ont fait l'objet d'une étude statistique. Les deux groupes de patients se sont révélés homogènes en ce qui concerne l'âge, le sexe, le poids, le nombre de patients utilisant un traitement hypnotique préalable et le résultat de ce traitement, la nature de l'affection principale (tabl. I) et son traitement spécifique, la symptomatologie des troubles du sommeil et leur durée (tabl. II).

Sur les 50 patients, 48 ont terminé l'étude. Un cas d'attrition se trouve dans chacun des groupes ; leur cause reste inconnue.

#### Après la première nuit (tabl. III).

Les deux groupes ne présentent pas de différence significative en ce qui concerne la latence d'endormissement, la durée du sommeil et l'impression du patient sur la durée de son sommeil par rapport aux nuits précédentes, la qualité du sommeil, le nombre de réveils et la présence de rêves agréables ou désagréables.

La prise du lormetazepam est associée avec un éveil plus facile ou identique et un état diurne décrit comme « mieux » ou « bien », tandis que la prise d'amobarbital est associée à un « hangover » matinal.

#### Après la première semaine (tabl. IV).

Il n'existe pas de différence significative pour la majorité des paramètres évalués entre le lormetazepam et l'amobarbital. Seul le « hangover » matinal est associé à la prise du barbiturique.

#### Après la deuxième semaine (tabl. V).

Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes pour chacun des paramètres étudiés.

#### Evaluation globale (tabl. VI).

L'évaluation globale en fin d'étude par l'investigateur révèle une association entre amobarbital et endormissement difficile et avec la présence d'effets indésirables : « hangover », sédation matinale et diurne, sécheresse de bouche.

La prise de lormetazepam est associée à :

- l'acceptabilité bonne ou excellente du produit par le patient ;
- le résultat global de l'étude : insomnie complètement disparue ou fort améliorée ;
- l'impression générale de l'investigateur sur le produit exprimée par : excellente, très bonne ou bonne.

TABLEAU I

## Affections concomitantes

Affections concomitantes	Groupe lormetazepam	Groupe amobarbital
Psychose maniaco-dépressive . . . . .	2	—
Dépression : réactionnelle . . . . .	5	7
névrotique . . . . .	4	4
d'involution . . . . .	3 (12)	3 (15)
mélancolique . . . . .	—	1
Troubles du comportement . . . . .	1	1
Troubles de la concentration . . . . .	1	—
Névrose obsessionnelle . . . . .	2	—
Troubles psychosomatiques . . . . .	2	1
Anxiété . . . . .	1	1
Troubles hypochondriaques . . . . .	1	—
Débilité . . . . .	1	—
Troubles névrotiques . . . . .	—	1
Troubles sexuels . . . . .	—	1
Total . . . . .	23	20

TABLEAU II

## Caractéristiques de l'échantillon

	Groupe lormetazepam	Groupe amobarbital	Conclusion	Moyenne estimée (à 95 %)
Age (ans) . . . . .	41,88 (n = 25)	40,91 (n = 23)	NS	41,42 ± 3,81 (n = 48)
Sexe . . . . .	13 H 12 F (n = 25)	10 H 13 F (n = 23)	Homogène	H 48 % ± 14 % F 52 % ± 14 % (n = 48)
Poids (kg) . . . . .	64,65 (n = 23)	60,96 (n = 23)	NS	62,80 ± 3,55 (n = 46)
Affection concomitante	23 sur 25	20 sur 23	Homogène	93 % ± 8 % (n = 48)
Traitement associé . . . . .	23 sur 23	18 sur 20	Homogène	88 % < p < 100 % (n = 43)
Troubles d'endormissement . . . . .	25 sur 25	23 sur 23	—	100 % (n = 48)
Réveils nocturnes . . . . .	5 sur 24	7 sur 23	Homogène	26 % ± 13 % (n = 47)
Durée de l'insomnie . . . . .	17,28 (n = 24)	14,50 (n = 22)	NS	15,95 ± 11,50 (n = 46)
Traitement hypnotique antérieur . . . . .	22 sur 25	15 sur 23	Homogène	77 % ± 12 % (n = 48)
Réponse insatisfaisante	18 sur 21	14 sur 15	Homogène	89 % ± 10 % (n = 36)

TABLEAU III

## Auto-évaluation après la première nuit

	Groupe lormetazepam	Groupe amobarbital	Conclusion	Moyenne estimée (à 95 %)
Délai d'endormissement . . . . .	28'07" (n = 24)	32'36" (n = 23)	NS	30'19" ± 5'32" (n = 47)
Durée du sommeil . . . . .	7 h 31' (n = 24)	7 h 51' (n = 23)	NS	7 h 40' ± 0 h 22' (n = 47)
Comparaison de la durée du sommeil (1)	15 ↗ ou ↘ 9 = ↘ ou ↗ (n = 24)	14 ↗ ou ↘ 9 = ↘ ou ↗ (n = 23)	NS	↗ ou ↘ : 62 % ± 14 % = ↘ ou ↗ : 38 % ± 14 % (n = 47)
Qualité du sommeil (2)	14 ↗ ou ↘ 10 = ↘ ou ↗ (n = 24)	9 ↗ ou ↘ 14 = ↘ ou ↗ (n = 23)	NS	↗ ou ↘ : 49 % ± 14 % = ↘ ou ↗ : 51 % ± 14 % (n = 47)
Qualité de l'éveil (3)	23 ↗ ou = 1 ↘ (n = 24)	10 ↗ ou = 13 ↘ (n = 23)	p < 0,05	L ↗ ou = 78 % < p < 100 % A ↗ ou = 24 % < p < 66 %
Appréciation de la journée (4)	22 ↗ ou bien 2 ↘ (n = 24)	12 ↗ ou bien 11 ↘ (n = 23)	p < 0,05	L ↗ ou bien 71 % < p < 99 % A ↗ ou bien 29 % < p < 73 %
Nombre de réveils . . . . .	17 zéro 7 1 ou plus (n = 24)	15 zéro 8 1 ou plus (n = 23)	NS	zéro : 68 % ± 13 % 1 ou plus : 32 % ± 13 % (n = 47)
Présence de rêves . . . . .	8 sur 24	3 sur 23	NS	23 % ± 12 % (n = 47)
Rêves dérangeants . . . . .	1 sur 8	1 sur 3	NS	3 % < p < 54 % (n = 11)
Hangover matinal . . . . .	2 sur 24	11 sur 23	p < 0,05	1 % < p < 27 % 27 % < p < 71 %

(1) ↗ beaucoup plus longue ; ↘ plus longue ; = égale ; ↘ plus courte ; ↗ beaucoup plus courte.

(2) ↗ beaucoup meilleure ; ↘ meilleure ; = identique ; ↘ mauvaise ; ↗ plus mauvaise.

(3) ↗ plus facilement ; = de la même façon ; ↘ avec plus de difficulté.

(4) ↗ mieux ; ↘ plus mal.

TABLEAU IV

## Auto-évaluation après la première semaine

	Groupe lormetazepam	Groupe amobarbital	Conclusion	Moyenne estimée (à 95 %)
Délai d'endormissement . . . . .	29'21" (n = 23)	32'48" (n = 16)	NS	30'46" ± 5'23" (n = 39)
Durée du sommeil . . . . .	7 h 32' (n = 23)	7 h 50' (n = 16)	NS	7 h 40' ± 0 h 18' (n = 39)
Comparaison de la durée du sommeil (1)	4 ↗ 20 = ↘ ou ↗ (n = 24)	5 ↗ 12 = ↘ ou ↗ (n = 17)	NS	↗ : 22 % ± 13 % = ↘ ou ↗ : 78 % ± 13 % (n = 41)
Qualité du sommeil (2)	4 ↗ 20 = ↘ ou ↗ (n = 24)	3 ↗ 14 = ↘ ou ↗ (n = 17)	NS	↗ : 17 % ± 11 % = ↘ ou ↗ : 83 % ± 11 % (n = 41)
Qualité de l'éveil (3)	22 = 1 ↘ (n = 23)	15 = 2 ↘ (n = 17)	NS	= : 85 % < p < 100 % ↘ : 15 % > q > 0 % (n = 40)
Appréciation de la journée (4)	22 ↗ ou bien 2 ↘ (n = 24)	14 ↗ ou bien 3 ↘ (n = 17)	NS	↗ ou bien : 88 % ± 10 % ↘ : 12 % ± 10 % (n = 41)
Nombre de réveils . . . . .	14 zéro 10 1 ou plus (n = 24)	11 zéro 6 1 ou plus (n = 17)	NS	zéro : 61 % ± 15 % 1 ou plus : 39 % ± 15 % (n = 41)
Présence de rêves . . . . .	3 sur 24	2 sur 17	NS	12 % ± 10 % (n = 41)
Rêves dérangeants . . . . .	1 sur 3	1 sur 2	NS	8 % < p < 80 % (n = 5)
Hangover matinal . . . . .	1 sur 24	5 sur 17	p < 0,05	L 0 < p < 22 A 10 < p < 55

(1) ↗ beaucoup plus longue ; ↘ plus longue ; = égale ; ↘ plus courte ; ↗ beaucoup plus courte.

(2) ↗ beaucoup meilleure ; ↘ meilleure ; = identique ; ↘ mauvaise ; ↗ plus mauvaise.

(3) ↗ plus facilement ; = de la même façon ; ↘ avec plus de difficulté.

(4) ↗ mieux ; ↘ plus mal.

TABLEAU V  
Auto-évaluation après la deuxième semaine

	Groupe lormetazepam	Groupe amobarbital	Conclusion	Moyenne estimée (à 95 %)
Délai d'endormissement . . . . .	29'22" (n = 24)	31'00" (n = 15)	NS	30'00" ± 4'57" (n = 39)
Durée du sommeil . . . . .	7 h 33' (n = 24)	7 h 49' (n = 15)	NS	7 h 39' ± 0 h 19' (n = 39)
Comparaison de la durée du sommeil (1)	2 ↗ 20 = 2 ↘ ou ↘↘ (n = 24)	0 ↗ 17 = 0 ↘ ou ↘↘ (n = 17)	NS	↗ : 0 % ≤ p < 12 % = ↘ ou ↘↘ : 100 % ≥ q > 88 % (n = 41)
Qualité du sommeil (2) . . . . .	6 ↗ 18 = ou ↘↘ (n = 24)	1 ↗ 16 = ou ↘↘ (n = 17)	NS	↗ : 17 % ± 11 % = ou ↘↘ : 83 % ± 11 % (n = 41)
Qualité de l'éveil (3) . . . . .	23 = 0 ↘ (n = 23)	15 = 2 ↘ (n = 17)	NS	= : 88 % < p ≤ 100 % ↘ : 12 % > q > 0 % (n = 40)
Appréciation de la journée (4) . . . . .	22 ↗ ou bien 2 ↘ (n = 24)	16 ↗ ou bien 1 ↘ (n = 17)	NS	↗ ou bien : 85 % < p ≤ 100 % ↘ : 15 % > q > 0 % (n = 41)
Nombre de réveils . . . . .	16 zéro 8 1 ou plus (n = 24)	10 zéro 7 1 ou plus (n = 17)	NS	zéro : 63 % ± 15 % 1 ou plus : 37 % ± 15 % (n = 41)
Présence de rêves . . . . .	6 sur 24	2 sur 17	NS	20 % ± 12 % (n = 41)
Rêves dérangeants . . . . .	4 sur 6	1 sur 2	NS	24 % < p < 90 % (n = 8)
Hangover matinal . . . . .	4 sur 24	4 sur 17	NS	20 % ± 12 % (n = 41)

(1) ↗↗ beaucoup plus longue ; ↗ plus longue ; = égale ; ↘ plus courte ; ↘↘ beaucoup plus courte.  
 (2) ↗↗ beaucoup meilleure ; ↗ meilleure ; = identique ; ↘ mauvaise ; ↘↘ plus mauvaise.  
 (3) ↗ plus facilement ; = de la même façon ; ↘ avec plus de difficulté.  
 (4) ↗ mieux ; ↘ plus mal.

TABLEAU VI  
Evaluation globale

	Groupe lormetazepam	Groupe amobarbital	Conclusion	Moyenne estimée (à 95 %)
Action hypnotique . . . . .	23 sur 25	22 sur 23	NS	87 % < p ≤ 100 % (n = 48)
Difficultés d'endormissement	2 sur 25	7 sur 23	p < 0,05	L 1 % < p < 26 % A 13 % < p < 5 %
Délai d'endormissement . . . . .	32'48" (n = 25)	35'25" (n = 23)	NS	34'03" ± 6'05" (n = 48)
Réveils nocturnes . . . . .	16 aucun 9 1 ou plus (n = 25)	14 aucun 8 1 ou plus (n = 22)	NS	Aucun : 64 % ± 14 % 1 ou plus : 36 % ± 14 % (n = 47)
Durée du sommeil . . . . .	7 h 33' (n = 25)	7 h 54' (n = 23)	NS	7 h 43' ± 0 h 20' (n = 48)
Evaluation globale du produit (patient) . . . . .	14 excellent 9 bon 2 passable/nul (n = 25)	2 excellent 8 bon 13 passable/nul (n = 23)	p < 0,05	L Excellent/bon : 74 % < p < 99 % A Excellent/bon : 24 % < p < 66 %
Résultat global (investigateur) . . . . .	14 CD 9 BA 2 PA/NA (n = 25)	4 CD 7 BA 12 PA/NA (n = 23)	p < 0,05	L CD/BA : 74 % < p < 99 % A CD/BA : 27 % < p < 71 %
Evaluation globale du produit (investigateur) . . . . .	14 excellent 9 très bon/bon 2 moyen/faible (n = 25)	2 excellent 9 très bon/bon 12 moyen/faible (n = 23)	p < 0,05	A Exc./très bon/bon : 74 % < p < 99 % A Exc./très bon/bon : 27 % < p < 71 %
Effets indésirables . . . . .	1 sur 25	12 sur 23	p < 0,05	L 0 % ≤ p < 21 % A 29 % < p < 73 %

(CD) Insomnie complètement disparue.  
 (BA) Insomnie fortement améliorée.  
 (PA) Insomnie peu améliorée.  
 (NA) Insomnie non améliorée.

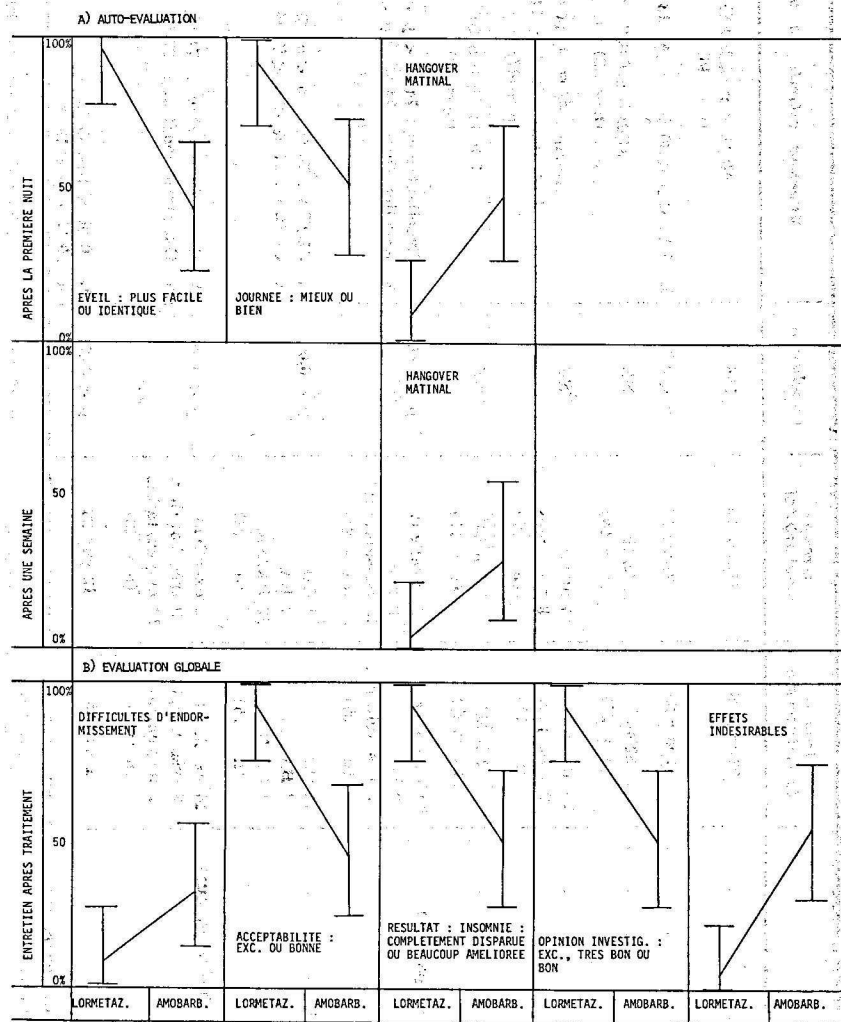


FIG. 2. — Lormetazepam vs amobarbital : paramètres significativement différents.

Il n'existe pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les délais d'endormissement et la durée du sommeil.

La figure 2 représente graphiquement les paramètres significativement différents entre les deux groupes au cours de cette étude clinique.

### Discussion

Au cours de cet essai clinique, le lormetazepam et l'amobarbital se sont montrés équivalents en ce qui concerne le délai d'endormissement et la durée du sommeil dans le traitement des troubles du sommeil « moyens » chez des patients d'une consultation générale de psychiatrie.

Les deux hypnotiques se distinguaient, après la première nuit, par un éveil plus facile et un état diurne meilleur pour le lormetazepam ; à la fin de la première semaine, par plus de « hangover » avec l'amobarbital. Lors de l'évaluation globale, le groupe « amobarbital » se distinguait par un endormissement plus difficile, tandis que le groupe « lormetazepam » se signalait par une meilleure acceptabilité, un résultat global plus complet et une meilleure impression générale de l'investigateur.

Les effets indésirables, de type « hangover » et sédation matinale et diurne, étaient présents chez 52 % des patients du groupe « amobarbital », tandis qu'un seul patient du groupe « lormetazepam » a présenté des céphalées matinales.

### Conclusion

Au cours de cette étude clinique en double insu, le lormetazepam (1 mg) et un barbiturique de référence (amobarbital sodique, 100 mg) se sont révélés globalement efficaces dans le traitement de l'insomnie banale, mais avec un avantage pour le lormetazepam. La tolérance était nettement en faveur du lormetazepam au point de vue de l'acceptabilité par le patient et des effets indésirables particulièrement rares et minimes.

Ces résultats montrent qu'une benzodiazépine d'une durée d'action moyenne, comme le lormetazepam, est au moins aussi active et en général mieux tolérée qu'un barbiturique par les patients d'une consultation générale de psychiatrie.

\*

\*\*

Nous tenons particulièrement à remercier le Docteur J. Collard qui a revu le manuscrit, le Docteur F. Champion (Wyeth S.A.) pour son aide administrative et la fourniture du matériel d'investigation, Monsieur E. Melaerts qui a réalisé l'analyse statistique de cette étude et Madame Ch. Gayetot qui a dactylographié le manuscrit.

## RESUME

Au cours d'une étude clinique en double insu, une nouvelle benzodiazépine hypnotique, le lormetazepam (WY-4082), à la dose de 1 mg, a été comparée à un barbiturique (amobarbital sodique, 100 mg) dans le traitement de l'insomnie modérée chez deux groupes de 25 patients d'une consultation de psychiatrie. La durée de l'étude était limitée à deux semaines; la dose utilisée restait fixe. La qualité du sommeil était évaluée par le patient après la première nuit et après la première et la deuxième semaine et par le thérapeute à la fin de l'investigation.

Les deux produits se sont révélés globalement efficaces, mais avec un avantage pour le lormetazepam: un endormissement plus facile mis en évidence lors de l'évaluation finale. La tolérance était nettement en faveur du lormetazepam: 52 % des patients sous amobarbital ont présenté des effets indésirables de type «hangover» et sédation matinale, tandis qu'un seul patient sous lormetazepam a présenté des céphalées matinales.

## SAMENVATTING

*Lormetazepam en amobarbital in de behandeling van slapeloosheid bij ambulante psychiatrische patiënten. Een gecontroleerde studie.*

Tijdens een klinische studie, uitgevoerd in dubbel-blind, werd een nieuwe hypnotische benzodiazepine, lormetazepam (WY-4082) gedoseerd aan 1 mg, vergeleken met een barbituraat (natrium amobarbital, 100 mg) bij de behandeling van middelmatige slapeloosheid bij twee groepen van 25 patiënten van een psychiatrische raadpleging.

De duur van de studie beperkte zich tot twee weken; de gebruikte dosis bleef ongewijzigd.

De kwaliteit van de slaap werd door de patiënt geëvalueerd na de eerste nacht, na de eerste en de tweede week en door de therapeut op het einde van de proef.

Globaal gezien mogen beide producten als doeltreffend aanzien worden maar met als voordeel voor lormetazepam, een gemakkelijker inslapen dat duidelijk naar voor kwam bij de evalueatie.

De tolerantie was duidelijk in het voordeel van lormetazepam: 52 % van de patiënten die amobarbital namen vertoonden ongewenste nevenwerkingen van het type «hangover» en ochtend sedatie, terwijl slechts één patiënt die lormetazepam nam ochtend hoofdpijn vertoonde.

## RIASSUNTO

*Lormetazepam e amobarbital nel trattamento ambulatoriale dell'insonnia: studio controllato.*

Durante uno studio clinico in doppio cieco, una nuova benzodiazepina ipnotica, il lormetazepam (WY-4082) alla dose di 1 mg è stata confrontata ad un barbiturico (amobarbital sodico, 100 mg) nel trattamento dell'insonnia moderata in due gruppi di 25 pazienti di un servizio psichiatrico.

La durata dello studio era limitata a due settimane; la dose utilizzata permaneva fissa. La qualità del sonno era valutata dal paziente dopo la prima notte e dopo la prima e la seconda settimana e dal terapeuta alla fine della ricerca.

I due prodotti si sono rivelati complessivamente efficaci ma con un vantaggio per il lormetazepam: un addormentamento più facile evidenziato nella valutazione finale. La tolleranza era nettamente in favore del lormetazepam: 52 % dei pazienti sotto amobarbital hanno presentato degli effetti indesiderabili di tipo «hangover» e sonnolenza mattutina mentre uno solo con lormetazepam ha presentato cefalee mattutine.

## RESUMEN

*Lormetazepam y amobarbital en el tratamiento ambulatorio del insomnio: un estudio controlado.*

Se compara, en este estudio, la acción somnifera de una nueva benzodiazepina hipnotica, el lormetazepam (WY-4082) a la dosis de 1 mg, a aquella de un barbiturico (amobarbital sodico, 100 mg) en el tratamiento del insomnio moderado en dos grupos de pacientes de una consulta de psiquiatria.

La duración del estudio fue limitado a dos semanas: la dosis empleada fue siempre la misma. La calidad del sueño era evaluada por el enfermo después de la primera noche y después de la primera y segunda semana y por el terapeuta al finalizar la investigación.

Los dos productos se revelaron eficaces pero con una ventaja para el lormetazepam: adormecimiento más facil puesto en evidencia con la evaluación final. La tolerancia para el lormetazepam fué mejor: 52 % de los pacientes presentaron con amobarbital efectos indexables de tipo «gueule de bois» y obnubilación matinal, un sol enfermo tratado con lormetazepam presentó cefaleas por las mañanas.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANSSEAU M., DAWSON A.F., CHAMPION F. The use of high dose lormetazepam in psychiatric patients. *Clin. Therap.* (in press).
- BRUWIER M. Etude clinique du lormetazepam (WY-4082) chez des patients d'un hôpital gériatrique. *Rev. méd. Liège*, 1981, 36, 819-824.
- COLLARD J. Le contrôle de l'insomnie par une nouvelle benzodiazepine: le flunitrazepam ou Ro 5-4200 (investigations princeps de phase I et contrôlée de phase II). *Acta psychiat. belg.*, 1972, 72, 721-735.
- DARRAGH A., LAMBE R., SCULLY M., BRICK I. Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. *Lancet*, 1981, II, 8-10.
- GAILLARD J.M. Pharmacologie du sommeil chez l'homme. *Confront. psychiat.*, 1977, 15, 103-150.
- HEIDRICH H., OTT H., BEACH R.C. Lormetazepam - a benzodiazepine derivative without hangover effect? A double-blind study in a general practice setting. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1981, 19, 11-19.
- HUMPEL M., ILLI V., MILIUS W., WENDT H., KUROWSKI M. The pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine lormetazepam in humans. Absorption, distribution, elimination and metabolism of lormetazepam 5-<sup>14</sup>C. *Europ. J. Drug. Metab. Pharmacokin.*, 1979, 4, 237-243.

- HUMPEL M., NIEUWEBOER B., MILIUS W., HANKE H., WENDT H. The pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine lormetazepam in humans: II. Radioimmunochemical determinations in plasma and urine of young and older volunteers. First-pass-effect. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 28, 673-679.
- HUNKELER W., MOHLER H., PIERI L., POLC P., BONETTI E.P., CUMIN R., SCHAFFNER R., HAUFELY W. Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature (Lond.)*, 1981, 290, 514-516.
- JOVANOVIĆ U.J., OTT H., HEIDRICH H., STEPHAN K., SCHRATZER M. Age-specific doses of lormetazepam as a night sedative in cases of chronic sleep disturbance. *Waking Sleeping*, 1980, 4, 223-235.
- OTT H., GRETHLEIN E., DOENICKE A., SUTTMANN H., HAASER M., KOCH M., HERTEL U., HARLASS G. Lormetazepam bei präoperativen Schlafstörungen. Dosisabhängigkeit der Wirkung und Vergleich zu 100 mg Pentobarbital. *Anaesthesist*, 1979, 28, 29-35.

M. ANSSEAU

Unité de Psychopharmacologie  
Hôpital Universitaire de Bavière  
B-4020 Liège (Belgique)

## Comparaison clinique entre alprazolam\* et lorazepam\*\*

Une étude polycentrique en double insu

par L. BOTTE<sup>(1)</sup>, J. BIENFAIT<sup>(2)</sup>, J. DETHIER<sup>(2)</sup>, P. EVEN<sup>(3)</sup>,  
J.-L. EVRARD<sup>(4)</sup>, J. FRAIPONT<sup>(5)</sup>, L. GOFFIN<sup>(6)</sup> et P. WILLEMSE<sup>(6)</sup>

### ABSTRACT

#### Clinical comparison between alprazolam and lorazepam

A polycentric study in double blind

The clinical efficacy and safety of alprazolam was compared to lorazepam in a double blind randomized design involving 82 out-patients suffering from primary anxiety. Seventy four patients (37 on alprazolam and 37 on lorazepam) were evaluable. They were treated with a flexible dose of 0,75 mg to 3 mg of alprazolam per day (average final dose: 1,59 mg) or 3 mg to 12 mg of lorazepam per day (average final dose: 5,97 mg). The results show that the two drugs produce similar efficacious effects at weeks 2 and 4 of the treatment as evaluated using both patient and physician scales. At week 1, as could be expected from an average daily dose of 0,99 mg of alprazolam and of 4,14 mg of lorazepam, efficacy parameters favored lorazepam.

Fifty seven side effects were reported in the 37 lorazepam patients while 61 side effects were reported in the 37 alprazolam patients (Acta psychiat. belg., 1981, 81, 595-608).

Key words: alprazolam, anxiety, benzodiazepines, lorazepam.

\* Alprazolam - Xanax, Lab. Upjohn.

\*\* Lorazepam - Temesta, Lab. Wyett.

(1) Centre hospitalier de Tivoli, La Louvière.

(2) Clinique Notre-Dame, Charleroi.

(3) Institut du Beau-Vallon, Saint-Servais.

(4) Clinique Sainte-Thérèse, Montignies-sur-Sambre.

(5) Clinique psychiatrique universitaire, Liège.

(6) Institut psychiatrique provincial « La Clairière », Bertrix.