

# geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

**Redactieraad:** Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Prof. Dr. J. G. G. Borst, Amsterdam; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Jhr. Prof. Dr. J. de Graeff, Leiden; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Groningen; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

**Redactiestaf:** H. Olthuis, Leidschendam en W. M. Rosinga, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-814701 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm.  
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 1, nr. 15

12 oktober 1967.

## OVERWEGINGEN BIJ HET GEBRUIK VAN SLAAPMIDDELEN\*

Hoewel er een aanzienlijk aantal slaapbevorderende stoffen ter beschikking staat, is de verwantschap tussen chemische samenstelling en farmacologische werking vrijwel even geheimzinnig als de aard van de natuurlijke slaap zelve.

Bovenstaande uitspraak, een aanhaling uit een artikel van Fischer en von Mering uit 1903, geldt ook nu nog. Het hypnotisch effect, dat bij het dierexperiment wordt onderzocht, ligt op een geheel ander farmacologisch niveau, dan de slaapbevorderende werking, die de slapeloze patiënt van een hypnoticum verlangt. Om deze reden wordt voor een rationele benadering van het gebruik van slaapmiddelen grotendeels van empirische en fenomenologische methoden gebruik gemaakt. De term slapeloosheid - onvoldoende slaap is een betere uitdrukking; men houdt het immers zonder een weinig slaap niet lang vol - heeft slechts die betekenis, die de patiënt eraangeeft, niet meer en niet minder. "Moeilijk" of "slecht" slapen is in de eerste plaats een waarde-oordeel van de patiënt zelf. Sommige mensen liggen 's nachts "korte tijd" wakker, doch hebben niettemin behoefte aan een slaapmiddel, terwijl daarentegen anderen "weinig" slapen maar aan een farmacon geen behoefte hebben.

Desalniettemin worden veel mensen ernstig door gebrek aan slaap geplaagd. Zij hebben of voor incidenteel gebruik, of bij chronische slapeloosheid behoefte aan een slaapmiddel. In tegenstelling tot het in leerboeken vermelde, heeft Lasagna in twee verschillende universiteitsklinieken ervaren, dat een klein aantal mensen alleen over moeilijk inslapen klaagt. De meeste patiënten hebben moeite met doorslapen of begin en continuïteit van de slaap zijn verstoord. Soms kan de behandeling van de aandoening, waarmee de slaapstoornis gepaard gaat, de slaap herstellen. Wanneer b.v. de slapeloosheid het gevolg is van een onvoldoend behandelde decompensatio cordis of van een pijnlijke aandoening, kan verbetering van de hartwerking of een doeltreffende pijnbestrijding tot herstel van de verstoorde slaap leiden.

Voor de bepaling van de klinische werkzaamheid van slaapmiddelen zijn verschillende methoden in gebruik.

Subjectieve gegevens. Aan patiënten, die aan slapeloosheid lijden, wordt, voor het te ruste gaan, het te onderzoeken geneesmiddel gege-

\* Gedeeltelijk ontleend aan: L. Lasagna. Pharm. for physicians, 1, (1967), nr. 2.

ven; de volgende morgen worden zij ondervraagd naar hun bevindingen over b.v. het tijdsverloop vóór het inslapen, de slaapduur, de slaapdiepte, of de slaap onderbroken werd en of zij zich uitgerust voelen of een "kater" hebben. Deze methode lijkt onnauwkeurig; men kan zich immers afvragen, welke waarde men aan een subjectieve, op een herinneringsbeeld gebaseerde uitspraak moet hechten. Deze werkwijze blijkt - in een volgens dubbelblind techniek uitgevoerd onderzoek - tot eenzelfde onderscheid tussen placebo en (actief) slaapmiddel, resp. tussen (doseringen van) diverse slaapmiddelen te leiden, als door toepassing van andere betrouwbare methoden. -

Waarnemers. Men kan waarnemers inschakelen, die gedurende de nacht de bij het onderzoek betrokken patiënten observeren. Hoewel deze werkwijze soms objectief wordt genoemd, is er in feite van een variant op de subjectieve techniek sprake, waarbij niet de proefpersoon maar een waarnemer verslag uitbrengt. Deze methode heeft het voordeel, dat de waarnemer het tijdsverloop met een uurwerk kan bepalen; er zijn evenwel ook nadelen. Zo is het b.v. niet altijd gemakkelijk uit te maken of de proefpersoon werkelijk slaapt. Bij de snurkende patiënt levert dit geen moeilijkheden op, maar bij de rustige, met gesloten ogen liggende patiënt kan hoogstens uit de wijze van ademen worden geconcludeerd of de patiënt slaapt dan wel wakker ligt. Verder kan de aanwezigheid van de waarnemer op de slaap van de proefpersoon storend werken. Het gebruik van een zaklantaarn b.v. kan een patiënt doen ontwaken; de patiënt die bij een dergelijke interruptie even de ogen opslaat kan zich dit al dan niet herinneren. Er zullen zich hierbij onvermijdelijk tegenstrijdigheden voordoen: aan de waarnemer kan, wanneer hij om het uur controleert, een korte waakperiode, die de patiënt wel rapporteert, ontgaan.

Andere methoden. Er zijn ook andere, meer objectieve werkwijzen toegepast. Lindsley vroeg proefpersonen op een knop te drukken bij het horen van een geluidstoon, waarbij de langzaam toenemende intensiteit als maatstaf voor de slaap(diepte) werd aangehouden. Isaacs ontwikkelde een methode die op de ervaring, dat een volle blaas de mens doet ontwaken, berust. Hij liet proefpersonen voor het naar bed gaan een flinke hoeveelheid vocht drinken; de werkzaamheid van het slaapmiddel werd afgemeten naar de tijd die tussen het te ruste gaan en het opstaan om te urineren verliep.

Men heeft ook wel getracht de duur en de graad van slaap en waak door registratie van het aantal bewegingen gedurende de nacht te bepalen. De registratie door drukgevoelige, aan het bed of in de matras bevestigde toestellen vindt in een ander vertrek plaats, opdat deze onderzoeksmethode op geen enkele wijze met de slaap van de patiënt hoeft te interfereren. Er bleek geen duidelijke relatie tussen de frequentie der bewegingen en de subjectieve kwaliteit van de slaap te bestaan.

Het EEG geeft het scherpst van alle objectieve methoden het begin en de diepte van de slaap aan, hoewel de toepassing moeilijkheden geeft bij het verzamelen en het analyseren van de gegevens. Geneesmiddelen kunnen het EEG als zodanig ook beïnvloeden, wat het interpreteren verder bemoeilijkt. Toch is het te hopen, dat in de toekomst het EEG vaker ter bestudering van de werking van oude en nieuwe slaapmiddelen zal worden gebruikt. De waarde van het EEG-onderzoek voor de therapeutische evaluatie van slaapmiddelen bij de slapeloze mens is echter twijfelachtig. Nog afgezien van de enorme hoeveelheid tijd en moeite, die de bestudering van de EEG-uitslagen van het relatief grote aantal bij een dergelijk onderzoek betrokken patiënten zal vergen, moet men zich tevens afvragen, in hoeverre de slaap van de patiënt door (de angst voor) de apparatuur zal worden beïnvloed.

Grondslagen voor het gebruik van slaapmiddelen. De volgende over-

wegingen moeten bij de toepassing van slaapmiddelen in gedachten worden gehouden:

1. De duur van de hypnotische werking is niet alleen van de karakteristieke eigenschappen van het geneesmiddel, maar ook van de gebruikte dosis afhankelijk. Zo bevordert 1 g chloralhydraat bij de volwassene meestal alleen het inslapen, maar een dosis van 2 g verlengt de slaapduur aanzienlijk. De indeling in "kort-", "middelmatig lang-" en "langwerkende" slaapmiddelen biedt weinig houvast. Voor de zgn. "kortwerkende" verbindingen - en met name voor de barbituraten - geldt, dat zij weliswaar snel een relatief kortdurende slaap geven, maar langdurig in het lichaam aanwezig zijn, zodat na het gebruik van "kortwerkende" stoffen een langdurige remming van de lichamelijke en geestelijke activiteit kan optreden.
2. De voor een bevredigende hypnotische werking benodigde dosis varieert weinig van patiënt tot patiënt. Deze variatie kan ten dele door individuele verschillen in omzetting van het geneesmiddel of door de reactie van het centrale zenuwstelsel op een bepaalde dosis worden verklaard. De therapeutische situatie speelt een belangrijke rol, b.v. in hoeverre de patiënt angstig of depressief is. Bij de bepaling van de dosering van een slaapmiddel zal met name met de mate van alertheid rekening moeten worden gehouden.
3. Het iedere avond innemen van een slaapmiddel roept een aantal problemen op. Het kan zich tot een onderdeel van het ritueel van het slapen-gaan ontwikkelen ("zonder één pil geen slaap"), zodat het innemen, ook al zou de slaap niet meer gestoord blijken te zijn, wordt voortgezet. Een nieuwe periode van slapeloosheid zal tot verhoging van de dosering ("zonder twee pillen geen slaap") en tot tolerantie-stijging kunnen leiden. De beperkte gegevens over de gevolgen van het iedere avond innemen van een slaapmiddel maken het aannemelijk, dat dit tolerantieprobleem niet zo groot is. Wanneer er van tolerantie-stijging sprake is, kan een slaapmiddel van een andere chemische structuur worden geprobeerd; het is echter wenselijker, de patiënt van de noodzaak van het enige tijd weglaten van elk slaapmiddel te overtuigen. Er is van verslaving sprake wanneer ook overdag en in stijgende doses slaapmiddelen worden ingenomen. De prognose van deze verslaving is slecht. Bij hoge doseringen bestaat het risico van abstinentieverschijnselen bij een plotseling staken van het gebruik van de slaapmiddelen. Het bovenstaande bevestigt de goede regel, om slaapmiddelen niet vaker voor te schrijven dan strikt noodzakelijk is.
4. De meeste hypnotica worden voornamelijk in de lever omgezet. Hoewel aan leverziekten lijdende patiënten in hun wijze van reageren op slaapmiddelen - en met name op de barbituraten - weinig van andere patiënten blijken te verschillen, moet men met de dosering voorzichtig zijn. De meeste patiënten met nierziekten bieden ook geen grote problemen, behalve de ernstig uremische patiënt met stoornissen in de elektrolytenbalans, de waterhuishouding en het bloedvaatstelsel; de hersenfuncties kunnen reeds zijn aangetast en gevoeliger voor de werking van geneesmiddelen zijn. Patiënten met chronische longaandoeningen en ernstige pulmonaire insufficiëntie kunnen, wanneer zij in een kritiek stadium verkeren, door vrijwel ieder soort slaapmiddel over de drempel worden geduwd.
5. De mogelijkheid, dat hypnotica bij patiënten met pijn roestoestanden zouden kunnen opwekken, wordt zelden door klinische waarnemingen gestaafd. Natuurlijk is het logischer om pijn met de klassieke analgetica te behandelen, maar er is weinig reden om het gebruik van slaapmiddelen te vermijden bij die patiënt die pijn lijdt en ook door slapeloosheid wordt geplaagd.

6. Men zij terughoudend met het voorschrijven van slaapmiddelen aan patiënten, die reeds overdag sedativa of psychofarmaca innemen. Indien het gebruik van een slaapmiddel ondanks de sedatie overdag nodig is, moet men met het door talrijke psychofarmaca op slaapmiddelen uitgeoefende potentiërende effect rekening houden. Voor het opwekken van voldoende slaap zal dan een subnormale dosis van het slaapmiddel nodig zijn. Het combineren van alcohol met een slaapmiddel is uit den boze. Zowel het tegelijkertijd innemen van relatief kleine doses van beide, als het gebruik van één dezer stoffen op een moment, waarop de andere nog niet volledig is uitgescheiden (waarmee bij de "kortwerkende" zelfs nog 8-14 uur gemoeid is), kan een zodanige diepe sedatie teweegbrengen, dat elke kritische beoordeling onmogelijk wordt.
7. De nieuwere, geen barbituraten bevattende, slaapmiddelen en de tranquillizers vertonen over het algemeen kwalitatief dezelfde - goede en slechte - eigenschappen als de barbituraten, alcohol en chloralhydraat. Zij kunnen alle worden misbruikt (suicidepoging) en tot een kater, paradoxale opwinding (die zeldzamer is dan de leerboeken doen vermoeden), gewenning, verslaving en dermatosen leiden. Zij kunnen als "ruggesteun" of ter vervanging van oudere geneesmiddelen, indien deze tekort schieten, worden gegeven. Neuroleptica, zoals reserpine en de fenothiazines, kunnen een uitgesproken sedatie geven, maar door hun bijwerkingen zijn zij voor het algemene gebruik als gewoon slaapmiddel uitgesloten. Hetzelfde geldt voor de opiaten. De sedatieve eigenschappen van de meeste antihistaminica zijn of moeilijk te voorspellen of te zwak voor het gebruik als slaapmiddel; een uitzondering hierop vormt promethazine.
8. Vaak wordt er verondersteld, dat slaapmiddelen als "sedativum" te gebruiken zijn, louter door ze drie- of viermaal daags in een lagere dosering voor te schrijven, maar er zijn redenen te over om aan deze opvatting te twifelen. Een dergelijke gemakkelijke generalisatie veronderstelt stilzwijgend het bestaan van parallellopende doseringscurves voor verschillende hypnotica en een gelijkstellen van "angst" aan "slapeloosheid". Aan verschillen in eigenschappen van geneesmiddelen, zoals cumulatie, invloed op de enzymen, e.d. wordt eveneens voorbijgegaan. Er is dringend behoefte aan vergelijkende onderzoekingen, die meer licht in dit belangrijke vraagstuk kunnen brengen.
9. In het algemeen moet men aan jonge kinderen geen slaapmiddelen geven. De uitwerking van slaapmiddelen is bij hen minder goed te voorspellen dan bij volwassenen; niet zelden vertonen kinderen - vooral wanneer er afwijkingen in het centrale zenuwstelsel zijn - paradoxale verschijnselen, zoals onrust en opwinding. Oude mensen slapen lichter, hun slaap wordt vaker onderbroken en is van kortere duur, in vergelijking tot mensen van middelbare leeftijd. Dit voor de oude dag normale patroon kan door de invloed van slaapmiddelen in dat van een diepe, ononderbroken slaap worden gewijzigd, hetgeen subjectief niet altijd wordt gewaardeerd. Bij oudere mensen komen - vooral wanneer zij aan arteriosclerose lijden - na het gebruik van slaapmiddelen paradoxale verschijnselen voor; juist bij deze groep patiënten moet men op organische oorzaken van slaapstoornissen bedacht zijn.

Aanbevolen literatuur:

- Essig, C. F. J. A. M. A., 196, (1966), 714.  
 Lasagna, L. Med. Clin. N. Amer., 41, (1957), 359.  
 Sjögren, J., L. Söllwell en I. Karlsson. Acta Med. Scand., 178, (1965), 553.

Nederlandse literatuur:

- Zelvelder, W. G. en F. A. Nelemans. Slaap, Slaapstoornissen en Slaapmiddelen, Ned. Bibl. d. Geneesk., no. 5, Stafleu/Leiden, 1965.