

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, telefoon 070-694211 tst. 2337, telex 32362

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; I. Ph. L. Koperberg, Utrecht; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, 's-Gravenhage; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Prof. Dr. S. J. Nijdam, Nijmegen; J. H. Pannekoek, Gorinchem; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam; Dr. J. van der Meer, Leidschendam

Uitgever: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Versijnt eenmaal per veertien dagen

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 6, nr. 2

11 februari 1972.

SLAAPMIDDELEN (1)

De uitdrukking 'een goede nachtrust' geeft een strikt persoonlijk oordeel over de genoten slaap; niet alleen 'slapen als een blok', maar zelfs een grotendeels wakend ontspannen in bed doorbrengen kan met 'goed' worden gewaardeerd. De slaap is 'normaal' indien de nachtrust geen aanleiding tot klachten geeft.

Deze 'normale slaap' vertoont, ongeacht de individuele variaties, enkele algemene trekken. De slaper ligt min of meer bewegingloos en reageert minder op sensorische prikkels, maar kan steeds worden gewekt; hij keert dan meer of minder snel terug naar de waaktoestand.

De slaapdiepte is veranderlijk; ongeveer een uur na het inslapen het diepst, daarna tot het moment van ontwaken geleidelijk oppervlakkiger en sterk variërend (soms zelfs met onderbrekingen).

Tijdens de nacht treedt een keer of vijf een periode van droomslaap op; deze duurt van enkele tot 50 minuten. Tijdens deze perioden toont het EEG niet de kenmerken van 'slaap', maar die van 'waken'. Er vinden snelle oogbewegingen ('Rapid Eye Movements') plaats, de polsfrequentie en de bloeddruk variëren, mimiek en bewegingen van vingers en voeten zijn toenomen en de slaper kan moeilijker worden gewekt dan tijdens de diepste slaap ('paradoxe slaap', 'REM-slaap').

Bewegingen van lichaamsdelen tijdens de slaap vinden vooral plaats wanneer de slaapdiepte verandert en aan het einde van een periode van droomslaap.

De slaapduur bedraagt bij volwassenen gemiddeld ruim zeven uur; niet alleen loopt de slaapduur individueel sterk uiteen, maar zowel de diepte als de continuïteit van de slaap kunnen ook van nacht tot nacht variëren.

'Slecht' slapen

'Slechte nachtrust' is een subjectief oordeel over de slaap gebaseerd op ondervindingen na het ontwaken, zoals sufheid, duizeligheid, verminderd geestelijk en lichamelijk prestatievermogen, depressiviteit, geremdheid en prikkelbaarheid. Het oordeel betreft ook de slaapduur (te kort, onderbroken) en de aard van de slaap (onvoldoende 'restorerend', te zwaar, te licht, onaangenaam dromen).

De waardering van de slaapduur heeft vaak weinig te maken met het aantal uren slaap. Grote verschillen in slaapduur worden eensluidend beoordeeld, de herinnering aan perioden met diepe slaap is slechts vaag, maar men herinnert zich de waakperioden het best.

Bij een tekort aan slaap kunnen prikkelbaarheid en onoplettendheid optreden die het logisch denken bemoeilijken; ook zijn illusies beschreven. Indien mensen te lang wakker blijven wordt het steeds moeilijker om ze wakker te houden en vallen ze uiteindelijk in slaap. Het is niet bekend dat ooit iemand is overleden aan slaapte kort. Een incidenteel gestoorde nachtrust is vaak alleen enkele uren na het ontwaken van invloed op het prestatievermogen.

Een vermindering van de perioden van droomslaap (korter, minder frequent) wordt later als het ware weer 'inge haald'; het aandeel van de droomslaap neemt dan de eerstvolgende nachten sterk toe, hetgeen vaak met nachtmerries gepaard gaat en als 'slechte nachtrust' wordt ervaren.

Behandeling van gestoorde slaap

Behandeling van de *gestoorde slaap* komt neer op het bevorderen van die 'nachtrust', die door de patient als bevredigend wordt geïnterpreteerd. Niet elke slaapstoornis vergt echter de toepassing van een slaapmiddel. Voorop staat het wegnemen van ongunstige invloeden op de slaap zoals pijn, lawaai, licht, volle blaas, stimulerende genees- en genotmiddelen (sympathicomimetica, koffie, thee en chocolade). Ook kan men trachten de factoren weg te nemen die de 'slaapconditionering' verstoren: verandering van het dag/nachtritme (nachtarbeid), emotionele gesprekken, veel-eisend denkwerk vóór de nacht of ontspanning te bevorderen (avondwandeling).

Angst, zorgen of depressie die het slapen beletten, vereisen evenmin primair het gebruik van een slaapmiddel.

Slaapmiddelen zijn niet werkzaam ingeval de slaap door pijn wordt verstoord; ze hebben in hypnotische dosering als regel geen analgetisch effect.

Een 'ideaal' slaapmiddel zou het herstel van de individueel begeerde slaap teweeg moeten brengen; dit betekent dat de stof als 'norm' een snel inslapen en/of het doorslapen dient te bevorderen, de 'droomslaap' onaangetast moet laten en na het ontwaken geen restverschijnselen mag geven. Geen enkel slaapmiddel voldoet hieraan, zodat het nodig is een aantal criteria op te stellen die een verantwoorde keuze mogelijk maken. Tot deze criteria kunnen de navolgende eigenschappen worden gerekend: effectiviteit, werkingsduur, restverschijnselen, bijwerkingen, het mogelijk ontstaan van gewinning en verslaving, behandelbaarheid van overdosering en interacties met andere stoffen.

De *beoordeling* van slaapmiddelen laboreert aan de moeilijkheid dat het objectieve onderzoek (b.v. EEG-onderzoek, registratie van beweging, meting van de sterkte van de wek prikkel) over slaap en slapende mensen alleen mogelijk is onder condities die meer of minder sterk afwijken van de normale slaapomstandigheden. Ook de observatiemethode stuit op bezwaren, onder meer omdat het voor de waarnemer niet altijd mogelijk is simulatie van slaap te onderscheiden. Zover thans bekend is de beste methode om de effectiviteit van een slaapmiddel te beoordelen de combinatie van de (objectieve) observatie én het subjectieve oordeel van de patient.

Waarschijnlijk wordt slecht slapen in de meeste gevallen veroorzaakt door psychische factoren die een toestand van alertheid onderhouden.

De effectiviteit van een slaapmiddel hangt dan ook niet alleen af van de eigenschappen van het farmacon, maar ook van de psychische activiteit ('alertheid') én van hetgeen de patient van het slaapmiddel verwacht.

Bij dubbelblinde onderzoeken (met gebruikmaking van een placebo) over de farmacotherapie met slaapmiddelen werd doorgaans bij een groot deel van de patienten het begeerde effect eveneens met het placebo bereikt. Een placebo kan 'beantwoorden' aan de verwachtingen van de slechte slaaper en de individueel als 'goede' nachtrust geïnterpreteerde toestand bevorderen. Beoordeeld naar de thans beschikbare maatstaven zijn slaapmiddelen stoffen die de slaap meer bevorderen dan een placebo.

Toepassing van een slaapmiddel heeft het karakter van profylaxe; het beoogt het voorkómen van een klacht waarvan de aard en de duur nog niet bekend zijn en die wellicht geheel uitblijft.

Het slaapmiddel kan zijn eigenlijke functie als farmacon verliezen; het *gebruik* van het slaapmiddel speelt dan de conditionerende rol van bescherming tegen het risico van slaapstoornissen. Daarbij wordt aan de farmacologische werking van de stof meer en meer voorbij gezien; de doseringsgrens wordt veronachtzaamd en de gebruiker vervreemdt van de ervaring dat een bevredigende slaap zónder farmaca mogelijk is.

Slaapmiddelen

Voor de bestrijding van slaapstoornissen staan de arts een uitzonderlijk groot aantal farmaca ter beschikking. De in Nederland verkrijgbare preparaten bevatten als hoofdbestanddeel chloralhydraat, paraldehyde, mono-ureiden (carbromal), barbituraten, benzodiazepinen, diphenylmethanen en stoffen zoals glutethimide en methaqualon.

Door het combineren van deze stoffen onderling en met antihistaminica, neuroleptica, analgetica of tranquillizers alsmede door het samenvoegen van verschillende barbituraten, kan de arts een keus maken uit een onafzienbare reeks 'slaapmiddelen'.

Stoffen die op specifieke wijze het slaap-waakcentrum reguleren zijn niet bekend. Men behelpt zich met farmaca waarvan de werking resulteert in sedering of ontspanning, of in beide.

'Slaapmiddelen' werken remmend op tal van organen; het centraal zenuwstelsel is in verhouding gevoeliger dan perifere zenuwen, willekeurige spieren, het gladde spierweefsel en het myocard. Ook zijn niet alle delen van het centraal zenuwstelsel even gevoelig.

Op grond van bevindingen bij dierproeven onderscheidt men wel slaapmiddelen (b.v. barbituraten) die hun remmende werking uitoefenen op zowel de cortex als de hersenstam, en de slaapmiddelen (b.v. sommige tranquillizers) waarvan de remmende werking zich vrijwel beperkt tot bepaalde gebieden van de middenhersenen, zoals de thalamus en zijn verbindingen met de cortex, de hypothalamus of het gebied van de hippocampus. In verband met deze relatieve verschillen in werking spreekt men wel van stoffen die slaap 'afdwingen' en stoffen die slaap 'bevorderen'. Het is echter een open vraag of een beperkt aangrijpingsgebied de stof geschikter maakt voor de behandeling van slaapstoornissen; gezien de nog beperkte kennis van de normale en de gestoorde slaap is de aanduiding 'euhypticum' voor een slaapmiddel een slogan.

De meeste barbituraten worden veelal als prototype van de slaapmiddelen beschouwd, niet omdat ze het 'ideale' slaapmiddel dichter benaderen dan andere stoffen, maar omdat de eigenschappen van de barbituraten tot nu toe uitvoeriger onderzocht en beter bekend zijn dan van welk slaapmiddel ook. Maar zelfs van de barbituraten is het werkingsmechanisme nog niet opgehelderd.

Afhankelijk van het hoofdbestanddeel en de hoeveelheid daarvan per toedieningsvorm zijn enkele middelen op grond van het UA regiem (Uitsluitend Apotheek) zonder recept voor het publiek verkrijgbaar.

Een drietal middelen die als kalmeringsmiddelen bekend staan worden door

drogisten verkocht: Novo-Diacid® (65 mg broomisoval + 20 mg valerianaextract), Rust-al® (100 mg broomisoval + 50 mg valerianaextract) en Sanox® (100 mg broomisoval + 20 mg valerianaextract).

De apotheker mag hiernaast ook Chloraldurat® (250 mg chloralhydraat), paraldehyde, Bromural® (300 mg broomisoval), Neo-Diacid® (300 mg broomisoval) en Indunox® (50 mg etodroxizine) zonder recept afleveren.

De overige slaapmiddelen zijn uitsluitend op recept verkrijgbaar.

Broomisoval vertoont een geringe adsorptie aan eiwitten en wordt nauwelijks in het vetweefsel opgenomen. Behalve in de lever wordt broomisoval ook in de bloedbaan afgebroken. Bij de afbraak komt broom vrij, zodat broomisoval niet voor langdurig gebruik geschikt is. Als slaapmiddel zijn doses van 500-1000 mg nodig; het middel werkt echter slechts kort (3-5 uur). De letale dosis is niet exact bekend.

Chloralhydraat is reeds meer dan een eeuw als slaapmiddel in gebruik. Een nadeel van deze stof is de prikkeling van de maag; de toediening in een capsule voorkomt een groot deel van deze klachten. Chloralhydraat wordt in de lever gemetaboliseerd en passeert alle barrières zodat het in alle organen en weefsels voorkomt. Zowel gerekend naar werkzaamheid als naar bijwerkingen is er overeenkomst met de barbituraten. De gebruikelijke dosis bedraagt 1 gram; doseringen tot 2 gram kunnen nodig zijn. Het ademcentrum is niet erg gevoelig voor chloralhydraat; bloeddrukverlaging komt zelden voor. Als contra-indicaties gelden ernstige lever- en nierziekten en ten aanzien van de orale toedieningsvorm ontstekingen van het maag-darmkanaal. Een enkele keer treedt 'rash' op; bij gelijktijdig gebruik van coumarinederivaten kan verlenging van de protrombinetijd optreden. Bij overdosering treedt een beeld op dat overeenkomt met een barbituraat intoxicatie. De letale dosis staat niet vast; er zijn echter sterfgevallen tengevolge van het innemen van 4 g chloralhydraat bekend. Bij langdurig gebruik kan afhankelijkheid optreden.

Paraldehyde, dat vrijwel uitsluitend in ziekenhuizen wordt toegepast, is als slaapmiddel zeker aanvaardbaar, doch de smaak en penetrante geur (uitademing) zijn erg hinderlijk. De eigenschappen komen overeen met die van barbituraten.

De slaapduur die met 50 mg *etodroxizine* wordt bereikt is ongeveer 6 uur en is dus iets korter dan met 200 mg barbituraat wordt verkregen. Over etodroxizine is weinig bekend; gegevens over metabolisme, uitscheiding en verschijnselen bij overdosering staan niet ter beschikking. Daar etodroxizine nauw verwant is aan hydroxizine (wordt in het komende nummer besproken) is het sterk af te raden deze stof gelijktijdig met barbituraten toe te dienen.

Van de in vrije verkoop zijnde preparaten verdient op grond van de grote therapeutische breedte aan chloralhydraat de voorkeur te worden gegeven.

| SLAAPMIDDELEN verkrijgbaar in apotheek zonder recept | | |
|--|---|----------------|
| preparaten | toedieningsvorm | stoffen |
| Bromural® Neo-Diacid® | tabl. à 300 mg tabl. à 300 mg | broomisoval |
| Chloraldurat® rood (lossen op na ½ uur) | caps. à 250 mg | chloralhydraat |
| Chloraldurat® blauw (lossen op na 4 uur) | caps. à 250 mg | |
| Indunox® | tabl. à 50 mg | etodroxizine* |
| Mixt. Paraldehydi FNA | mixtuur | paraldehyde |
| SLAAPMIDDELEN vrij in de handel | | |
| Novo-Diacid® | drag. à 65 mg broomisoval + 20 mg valerianaextract | |
| Rust-al® | drag. à 100 mg broomisoval + 50 mg valerianaextract | |
| Sanox® | tabl. à 100 mg broomisoval + 20 mg valerianaextract | |

gebu © 35 '72