

# Uit de praktijk

## Farmacotherapeutische conferentie

### Tranquillizers en sedativa

Hoewel huisartsen uit diverse bronnen voldoende farmacotherapeutische informatie kunnen vergaren, ontbreekt echter praktische, op de huisartsgeneeskunde toegespitste, voorlichting. Uit dit gemis ontstond in 1975 een samenspraak tussen huisartsen, apothekers en farmacologen in het Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut onder leiding van Prof. Dr. F. J. A. Huygen en auteurs. Dit artikel is een neerslag van een dergelijke samenspraak.

Tranquillizers, met als prototypen meprobamaat en chlordiazepoxide (Librium®), zijn psychofarmaca met een uitgesproken dempende werking op emoties met als gevolg remming van angst en nerveuze spanningen, onverschilligheid en verhoogde neiging tot suffen en slapen. Langdurig gebruik kan aanleiding geven tot een efficiënt functionerende psyche en veranderde persoonlijkheid.

In de samenleving is de mens onderhevig aan velerlei situaties die emotionele reacties oproepen. Hierbij is de opvoeding, conditionering, dus het aanvaarden van een set gedragsregels, van grote betekenis. Het soort gedragsregels dat in een bepaalde samenleving gangbaar is, maakt weer uit of de mensen veel voor elkaar over hebben en elkaar een gevoel van geborgenheid bezorgen.

Emoties horen bij de intermenselijke reacties en drukken de gemoedstoestand uit. Heftige emoties gaan gepaard met sterke vegetatieve verschijnselen (hartfrequentieverhoging en dergelijke). Het is onjuist dat in een cultuur emoties volledig worden onderdrukt, maar het is evenmin juist dat men zijn emoties steeds de vrije teugel laat.

De tranquillizers worden gebruikt om angsten en spanningen te dempen. Deze symptomatische therapie biedt meestal geen oplossing, omdat de oorzaak blijft bestaan. Anderzijds moet men de schuld niet primair op de maatschappij schuiven, want er bestaat geen maatschappij waar het voor iedereen optimaal is. Men moet zich aanleren te leven met onvermijdelijke ongemakken en ongewenste toestanden. Bij gebruik van tranquillizers brengt men de patiënt in een andere, schijnbaar stabiele toestand, waaraan de hersenen zich ten dele weer aanpassen. Bij het staken

van de „therapie” komt de patiënt via een rebound met overmatige, heftige emoties en angsten weer geleidelijk terug in de oude toestand. Staken van de behandeling wordt hierdoor bijzonder moeilijk.

### Consumptie

In Tabel 1 worden cijfers verstrekt over het aantal voorgeschreven tranquillizers in 1974 en 1975 aan 154.000 ziekenfondsverzekerden in het rayon Nijmegen. Deze cijfers zijn

H. A. NOLET, HUISARTS en  
PROF. DR. J. M. VAN ROSSUM,  
FARMACOLOGOOG, BEIDEN TE  
NIJMEGEN

ontleend aan een artikel van C. P. Elich in het maandblad De Kring, derde jaargang, nummer zes.

Deze cijfers leiden tot de verrassende con-

clusie dat (althans in 1975) de aandrang tot vermindering van gebruik van tranquillizers niet heeft geleid tot daling van het aantal voorgeschreven tranquillizers, maar tot verschuiving van het ene specialité naar het andere. Dit overzicht toont aan dat ook in Nijmegen zeer veel tranquillizers worden voorgeschreven.

### Indicaties

Het onderdrukken van emoties, zoals angsten en spanningen, is in het algemeen ongewenst. Alleen in die gevallen dat de spanningen „ondraaglijk” zijn, en dit hangt weer af van de persoonlijkheid (opvoeding), de omstandigheden (baan, verantwoordelijkheid), of indien sterke emoties een te zwaar beroep doen op de vegetatieve functies (patiënt met hartinfarct), kan het nodig zijn tranquillizers voor te schrijven. Tranquillizers kunnen van nut zijn als ondersteuning van psychische moeilijkheden bij drastisch veranderde omstandigheden, zoals het verlies van de levenspartner. Zij kunnen tevens van nut zijn als adjuvans bij de behandeling van depressies. De meeste tranquillizers hebben ook een spierrelaxerende werking en een anticonvulsieve werking, reden waarom zij bij de status epilepticus worden toegepast. Tenslotte zijn zij van nut bij de behandeling van delirium tremens en bij (ontspoorde) druggebruikers.

Lichtvaardig gebruik van tranquillizers is uit den boze! Tranquillizers kunnen gemakkelijk aanleiding geven tot gewenning, zodat na het staken van de „therapie” de klachten in sterkere mate terugkeren. Daar het beëindigen van een behandeling met tranquillizers moeilijk schijnt, moet men zeer selectief te werk gaan bij het voorschrijven van tranquillizers aan nieuwe patiënten.

### Werkingsmechanisme

Aangezien de Nucleus amygdala en de hippocampus een rol spelen bij emoties (het-

Tabel 1. Cijfers over het aantal voorgeschreven tranquillizers in 1974 en 1975 aan 154.000 ziekenfondsverzekerden in het rayon Nijmegen.

Farmacon	(in mg)	Aantal in 1974	Aantal in 1975	Verskil in procenten
Librium®	5	281.007	256.370	- 8,8
	10	336.782	335.243	- 0,5
	25	38.878	49.382	+ 27,0
Seresta®	10	362.666	398.087	+ 9,8
	50	91.193	85.386	- 6,4
Valium®	2	365.442	303.687	- 16,9
	5	935.924	893.601	- 4,5
	10	178.034	170.730	- 4,1
Nobrium®	5	161.577	161.514	—
	10	63.235	78.690	+ 24,4
Temesta®	1	384.006	465.045	+ 21,1
	2,5	97.865	132.432	+ 35,3
Librax®		320.278	306.761	- 4,2-
Totaal aantal afleveringen		146.530	147.220	

geen niet wil zeggen dat emoties in het limbische systeem hun oorzaak vinden) en tranquillizers in lage doseringen het EEG van deze gebieden beïnvloeden, neemt men aan dat de tranquillizers in het limbische systeem werken. Omdat emoties niet in de hersenen zijn gelocaliseerd en emotioneel gedrag, evenals ander aangepast gedrag, afhangt van binnenkomende prikkels, in het geheugen vastgelegde informatie en uitvoerende (vegetatieve en somatisch motorische systemen), kan men emoties op verschillende wijzen beïnvloeden.

### Andere farmaca die emotioneel gedrag kunnen beïnvloeden

Naast de tranquillizers zijn de sedativa in staat emoties te dempen, ofschoon zij tege-lijk duidelijk sederen en in hogere doses nar-cose teweegbrengen. Scopolamine en ver-wante stoffen geven geheugenverlies en daardoor soms kalmering. De neuroleptica zijn in staat emoties te dempen met in iets hogere dosis psychomotorische remming met sterk initiatiefverlies. Als het nodig is emoties te dempen (angst te bestrijden) hebben de tranquillizers de voorkeur boven de sedativa of de neuroleptica.

### Farmacokinetiek

De verblijftijd van de meeste tranquillizers in het lichaam is tamelijk lang (Tabel 2). Bovendien worden verschillende tranquillizers door de lever omgezet in nog langer werk-zame metabolieten. Zo is desmethyldiazepam een metaboliet van diazepam die veel langer werkt en sterker cumuleert dan diazepam zelf. Oxazepam is ook een meta-boliet van diazepam, die echter sneller ver-dwijnt en dus niet meespeelt in de werking van diazepam. Ook chlordiazepoxide levert een aantal werkzame metabolieten, oxaze-pam echter niet.

Indien het gaat om incidentele behandeling heeft oxazepam op kinetische gronden de voorkeur. Voor chronische therapie is diaze-pam beter. Gezien de langdurige werking van diazepam is het uit kinetisch oogpunt beter 's avonds 10 mg te geven dan 2-3 maal daags 5 mg. Hetzelfde geldt voor het sedati-vum fenobarbital waarvoor 50-100 mg 's avonds beter is dan 30-50 mg 3 maal daags.

### Tranquillizers

Valeriaantinctuur; 30 ml

Voorkeur voor valeriaantinctuur of extract boven tabletten vanwege de reuk (place-bo?).

Richtdosering: 15-20 druppels 2-4 maal daags

Meprobamaat; 400 mg

De werking is zwak en betrekkelijk kort. Bij-werking: exanthem.

Chlordiazepoxide (Librium®); 5, 10, 25 mg

Tabel 2. Farmacokinetische gegevens van tranquillizers. Deze getallen moeten gezien worden als richtgetallen; de waarden bij de individuele patiënt kunnen enorm verschillen.

Farmacon	Gebruikelijke dosis	Halfwaardetijd (in minuten, uren of dagen)	Klaring (ml/min)	Verdelings-volume (in liters)
alcohol	20 g	30 min	1500	30-40
meprobamaat	400 mg	11-14 h		
chlordiazepoxide	10 mg	7-15 h ca. 1½ d	20	25
diazepam	5 mg	30-50 h 1½-2 d	ca. 65	ca. 200
desmethyldiazepam		2-3 d		
oxazepam	10 mg	3-6 h ca. 13 h		
medazepam	5 mg	1-2 d		
temazepam		15-20 h		
pramazepam		60-80 h		
fenobarbital	50 mg	2-3 d		
promethazine	25 mg	1 d?		

De werking is sterk en betrekkelijk lang door de werkzame metabolieten.

Richtdosering: 10-25 mg vesp.

Diazepam (Valium®, Stesolid®); 2, 5, 10 mg

De werking houdt lang aan. Afhankelijk van de resorptiesnelheid ontstaat een piekcon-centratie (kort en intensief effect), gevolgd door een langdurige basisdepressie van de emoties.

Richtdosering: 5-10 mg vesp.

Oxazepam (Seresta®); 10, 50 mg

De werking is korter dan die van diazepam.

De metabolieten zijn onwerkzaam.

Richtdosering: 20-50 mg vesp.

Medazepam (Nobrium®); 5, 10 mg

De werking houdt lang aan. Bij incidenteel gebruik is medazepam minder sederend dan diazepam.

Richtdosering: 5 mg vesp.

### Opmerkingen

1. De als hypnotica aanbevolen tranquil-lizers nitrazepam (Mogadon®) en fluraze-pam (Dalmadorm®) zijn meer sederend dan diazepam, maar werken eveneens lang, zo-dat ook hier een basisdemping van de emo-ties over de gehele dag optreedt.

2. Andere psychofarmaca, zoals de neuro-leptica, worden in lage doses wel als tran-quillizers toegepast, maar moeten ontraden worden, behalve voor hun eigen indica-tiegebied, bijvoorbeeld angst met psychoti-sche achtergrond.

3. De klassieke sedativa, zoals fenobarbital en promethazine, verschillen weinig van de tranquillizers; sedatie staat echter meer op de voorgrond.

### Sedativa

Fenobarbital; 30, 50, 100 mg

De werking houdt zeer lang aan (halfwaar-detijd is 2-3 dagen), met als gevolg cumula-tie. Bovendien treedt zogenaamde en-zyminductie op, waardoor het metabolisme

van fenobarbital zelf en andere farmaca wordt versneld.

Richtdosering: 50-100 mg vesp.

Promethazine (Phenergan®); 25, 50 mg

De werkingsduur is matig lang (halfwaar-detijd circa 24 uur?).

Richtdosering: 25-50 mg vesp.

### Toepassing

1. Bij te sterke emotionele spanningen als adjuvans van andere vormen van therapie en dan nog kortdurend. Bij voorkeur 's avonds innemen en niet als de patiënt meent ze hard nodig te hebben. Lichte voor-keur voor oxazepam (Seresta®).

2. Bij de behandeling van hypertensie, waarbij een emotie een rol speelt of waarbij sterke emoties niet somatisch toelaatbaar zijn, kan een blijvende basiskalmering ge-wenst zijn. Bij hartinfarct zijn tranquillizers niet zonder meer geïndiceerd. Lichte voor-keur voor chlordiazepoxide, 5-10 mg twee maal daags of 10-25 mg 's avonds.

3. Slapeloosheid. Het valt echter te betwij-felen of het wel juist is een langdurige dem-ping van emoties te bewerkstelligen om de slaap te induceren. Zie slaapmiddeltherapie (1978, huisarts en wetenschap 21, . . .)

4. Alcohol delirium; „verslaving”. Hoge do-ses chlordiazepoxide, 100 mg intraveneus, intramusculair of oraal.

5. Status epilepticus. Hoge doses diaze-pam, 10 mg intraveneus (1 mg/kg).

### Beschouwing

Het is duidelijk dat er een wanverhouding is tussen het aantal voorgeschreven tranquil-lizers en het aantal indicaties om tranquil-lizers te geven.

Inzicht in de farmacokinetische eigenschap-pen van de tranquillizers kan therapeutisch handelen helpen verbeteren.