

UREIDELE CICLICE

STUDIU CHIMIC, FIZIOLOGIC, FARMACODINAMIC ȘI TERAPEUTIC



TEZĂ

PENTRU

DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 31 MARTIE 1939

DE

GHEORGHE RĂDULESCU

Preparator la Institutul de Farmacologie



CLUJ

TIPOGRAFIA „CARTEA ROMÂNEASCĂ”
1939

UREIDELE CICLICE

STUDIU CHIMIC, FIZIOLOGIC, FARMACO-
DINAMIC ȘI TERAPEUTIC

T E Z Ă

PENTRU

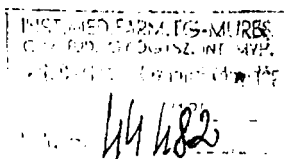
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 31 MARTIE 1939

DE

GHEORGHE RĂDULESCU

Preparator la Institutul de Farmacologie



MAY 29 1939



**UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I” DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

Decan : Prof. Dr. DRĂGOIU I.

Profesori :

Clinica stomatologică	Prof. Dr. ALEMAN I.
Microbiologia	” ” BARONI V.
Fiziologia umană	” ” BENETATO GR.
Istoria Medicinii	” ” BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală	” ” BOTEZ A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	” ” BUZOIANU GH.
Istologia și embriologia umană	” ” DRĂGOIU I.
Semiologie medicală	” ” GOIA I.
Clinica ginecologică și obstetricală	” ” GRIGORIU C.
Clinica medicală	” ” HAȚIEGANU I.
Medicina legală	” ” KERNBACH M.
Chimia biologică	” ” MANTA I.
Clinica oftalmologică	” ” MICHAIL D.
Clinica neurologică	” ” MINEA I.
Igiena și igiena socială	” ” MOLDOVAN I.
Radiologia medicală	” ” NEGRU D.
Anatomia descriptivă și topografică	” ” PĂPILIAN V.
Clinica chirurgicală } Medicină operatoare }	” ” POP A.
Clinica Infanțilă	” ” POPOVICI GH.
Farmacologia și farmacognozia (supl.)	” ” POPOVICI GH.
Chimia medicală	” ” SECĂREANU ȘT.
Balneologia	” ” STURZA M.
Clinica dermato-venerică	” ” TĂTARU C.
Clinica urologică	” ” ȚEPOSU E.
Clinica psihiatrică	” ” ȚRECHIA C.
Anatomia patologică	” ” VASILIU T.
Igiena generală	Agr. ZOLOG M.
Fizică medicală	Conf. BĂRBULESCU N.

JURIUL DE PROMOTIE :

Președintele tezei : Prof. Dr. GH. POPOVICIU

Membrii : { Prof. Dr. GR. BENETATO
 ” ” V. BOLOGA
 ” ” GH. BUZOIANU
 ” ” ȘT. SECĂREANU

Supleant : D-l Conf. Dr. TR. POPOVICIU

Dedic această lucrare, memoriei unchiului meu

Profesorul Gheorghe Martinescu

*părintele meu sufielesc și îndrumătorul pașilor mei
spre ceea ce sunt astăzi.*





INTRODUCERE

Subiectul lucrării de față mi-a fost încredințat, de regretatul profesor Gheorghe Martinescu, care a ilustrat catedra de farmacologie până în anul 1935; încă din timpul când era profesor la această facultate.

Cea mai prețioasă îndrumare a cunoștințelor mele, în domeniul problemelor expuse în această lucrare, mi-a fost dată în primul rând, prin prelegerile ținute de către maeștrii mei Profesor Doctor Gheorghe Martinescu și Profesor Doctor G. Popoviciu.

În capitolele acestei teze am căutat, pe cât mi-a fost posibil, să elucidz cât mai complet, subiectul încredințat și să dau o sinteză a cunoștințelor actuale în acest domeniu.

Am găsit necesar să insist asupra problemei atât de puțin rezolvate a somnului și insomniei, pentru că numai cunoscând aceste procese biologice se poate spune un cuvânt mai sigur în studiul hipnoticelor în general și al ureidelor ciclice în special.

Am tratat ureidele ciclice din punct de vedere chimic, fiziologic, farmacodinamic și terapeutic.

Lucrarea de față este împărțită în următoarele capitole:

1. Somnul.
2. Insomnia.
3. Narcoza.
4. Hipnoticele.
5. Generalități asupra ureidelor.
6. Ureidele ciclice cunoscute și întrebuințate azi în medicină.
 - a) Ureidele ciclice din seria acidului barbituric.
 - b) Ureidele ciclice din seria hidantoinei.
7. Intoxicația cu barbiturice.

Înainte de-a începe cu tratarea subiectului. țin să aduc toate mulțumirile și gratitudinea mea Profesorului G. Popoviciu, directorul Institutului de Farmacologie, sub a căror bune directive am lucrat timp de 8 ani de zile și căruia îi datorez recunoștință pentru îndrumările științifice pe cari le-am primit, dela Domnia Sa, în tot decursul acestui timp, cât și pentru sprijinul dat care a contribuit în mare măsură să-mi desăvârșesc studiile medicale.



I. SOMNUL

Somnul, care în aparență este un fenomen misterios, a fost în toate timpurile obiectul a numeroase ipoteze. Aristot, care a scris despre somn și veghe, spune că somnul este produs prin suprimarea sensorului principal, care după el ar fi inima. Heraclit atribuie somnul, stingerii focului interior, care după el este rațiunea; această stingere făcându-se sub influența întinericului. Acest punct de vedere este împărtășit și de Plutarh. Prima teorie cu substrat fiziologic, emisă asupra somnului, este aceea a lui Aléméon, care spune că somnul este provocat de retragerea sângelui în vene. Teoriile emise asupra somnului au evoluat foarte mult, așa că astăzi putem spune că problema somnului a fost mai mult sau mai puțin clarificată. Somnul este una dintre cele mai importante funcțiuni ale omului sănătos; fiind necesar recuperării forțelor și reconstituirii țesuturilor uzate în timpul veghii; trebuie să fie reparator. După Prof. Gh. Popoviciu, somnul este încetarea temporară, reparatoare, a funcțiunilor de relație, cu persistența celor vegetative. După Piéron, somnul normal consistă într-o suspendare a funcțiunilor sensoriale, în urma căreia se se produce o disparițiune mai mult sau mai puțin complectă a activității spontane, a elaborării reacțiunilor, și-o diminuare variabilă, însă putând fi foarte considerabilă, a excitabilității sensoriale în așa fel că poate provoca reacțiuni. Somnul se acompaniază de modificări fiziologice, aduce repaosul fizic și mintal, însă toate acestea nu sunt totdeauna prezente, unele modificări sunt inconstante. Legendre adaugă la această definiție că somnul este o necesitate vitală de repaos, de restaurație, fiind o activitate specială a organismului, dotată cu oarecare libertate și supusă unui ritm cotidian.

Somnul care este o dorință de neînălțurat a omului, este

unul dintre cele mai izbitoare exemple ale dificultăților pe care le întâmpinăm în cunoașterea și pătrunderea fenomenelor vitale. În baza cercetărilor făcute pentru a explica mecanismul somnului s'au emis mai multe teorii:

a) *Teoriile vegetative :*

1. *Teoria parasimpatică.* Hess a emis teoria că somnul ar fi datorit intervenției parasimpaticului care noaptea are un tonus mai ridicat decât simpaticul; datorită influenței inhibitoare asupra creierului el diminuează excitabilitatea corticală. În favoarea acestei teorii pledează următoarele fapte: paroxismele provocate de către somn sunt paroxisme vagotonice; afecțiunile febrile, care determină hiperexcitabilitatea simpaticului produc insomnie.

2. *Teoriile endocrinene.* Salmon a fost primul care a arătat influența glandelor cu secrețiune internă și în special a hipofizei asupra somnului. Alți autori susțin că intervin și alte glande în producerea somnului: tiroida, suprarenela și glandele genitale. Mingazzini și Barbara au emis teoria pluriglandulară sau hormonală după care alternanța dintre somn și veghe se datorește activității periodice și alterne a două grupe glandulare cu funcțiune antagonistă.

3. *Teoriile vasomotorice.* Mosso atribuie somnul, anemiei care diminuează activitatea cerebrală; Lajoux, hiperemiei care acțiunează prin hiperpresiune, jenând funcțiunea centrilor nervoși. Purkinje spune că o congestie anormală comprimă căile de conducere cerebrale. Mauthner atribuie somnul, oboselii ce produce un edem fiziologic în apropierea apeductului lui Sylvius, jenând circulația lichidului cefalo-rachidian. Hidratarea celulei nervoase, rezultată chiar din activitatea ei, este capabilă să diminueze excitabilitatea celulară și să producă somnul (Rosenbaum).

b) *Teoriile cerebro-spinale :*

1. *Teoria neuro-dinamică.* Exner și Mathias Duval atribuie somnul unei retracțiuni, Lugaro unei expansiuni a dendritelor celulei nervoase, cari încetează de a se articula cu cilindraxul corespunzător. Curentul nervos nemaiputând circula, funcțiunea sistemului nervos se oprește și apare somnul.

2. *Teoria excluderii excitațiilor,* spune că factorul predominant care determină somnul, este lipsa stimulului excita-

tiunilor exterioare care ajung la scoarța creierului. Această lipsă a stimulului se obține prin nemișcare, lipsa contracturilor, a șgomotului, a luminei.

3. *Teoria chimică*, atribue somnul unor substanțe toxice sau unor turburări în schimburile cari acționează asupra sistemului nervos central. În stare de veghe se acumulează în organism acid carbonic (Raphael Dubois), acid lactic, hipnotoxina (Piéron și Legendre), substanțe numite de oboesală, sau leucomaine, cari prin acțiunea lor toxică scot din funcțiune, suspendă activitatea sistemului nervos central și produc somn. Corpul elaborează ziua substanțe soporofice, iar noaptea substanțe convulsivante, cari provoacă secuse musculare și trezirea (Bouchard). Demolle explică, alternanța stării de veghe cu somnul prin modificarea metabolismului calciului și potasiului sanghin, în stare de veghe și în stare de somn. Calciul care are un rol inhibitor asupra sistemului nervos, crește în timpul nopții, fiind fixat în acest timp de centrul nervos. Potasiul care este excitant urmează un ciclu invers.

c) *Teoriile psihice* :

Psichismul superior intervine în producerea somnului prin faptul că noi nu mai suntem atenți, ne desinteresăm de lumea din afară, ceea ce ar însemna o excluderea a activității corticale (Bergson, Habermann). Sugerția poate produce somnul. Psichismul inferior intervine mai mult în producerea somnului, decât cel superior.

1. *Teoria instinctului* după, care somnul este un veritabil instinct. Unii autori susțin că somnul este un adevărat proces activ, o funcțiune activă (Forel și Vogt, Cabanis, Pierre, Janet, Piéron). Lhermitte spune că există o coincidență între funcțiunea hipnică și fenomenele care sunt la baza reflexelor compuse și a instinctului.

2. *Teoria inhibițiunii* (Pawlow). Noțiunea de inhibițiune o datorim lui Brown-Séguard. De câte ori un excitant condiționat acționează asupra organismului un oarecare timp, fără a fi însoțit de un excitant absolut, se produce o inhibițiune internă (Pawlow). Acestor inhibițiuni interne, le atribue Pawlow, puterea de a produce somnul natural. Lhermitte spune că această inhibițiune ar lua naștere la nivelul centrului somnului și de aci s'ar propaga asupra creierului și centrilor inferiori, producând somnul cerebral și somatic. Mai mult decât atât, Pawlow spune că inhibițiunea internă a reflexelor condi-

ționate și somnul sunt unul și acelaș proces. Reflexele condiționate sunt reflexe câștigate în timpul vieții și sunt elaborate de scoarța emisferelor cerebrale. Cu toate acestea Pawlow însuși recunoaște că, deși natura inhibiției și a somnului este aceeași, totuși exista o diferență între ele. Inhibițiunea este un somn parțial, fracționat, localizat între limite strâmte prin influența unui proces nervos invers, excitațiunea — somnul fiind din contră o inhibițiune răspândită pe o mare întindere, pe toată întinderea emisferelor, chiar dincolo de creurul mijlociu. În timpul somnului puterea scoarței cerebrale suferă o importantă modificare atât în domeniul psihic cât și în cel somatic. Von Economo a propus să se distingă în somn o parte importantă datorită funcțiunii psihice, pe care a numit-o somn cerebral și o altă parte în care intervine sistemul nervos vegetativ și funcțiunea diverselor organe, pe care a numit-o somn corporal sau somatic. Somnul cerebral se caracterizează prin excluderea aproape totală a excitațiunilor externe și suprimarea aproape completă a conștiinței.

În afara acestor teorii, făcându-se cercetări experimentale, farmacodinamice, neuro-chirurgicale și anatomo-clinice, s'a ajuns la concluzia că există un centru regulator al somnului care este situat în creur. Datele emise de cercetători asupra localizării acestui centru, sunt variate însă dintre aceste date cele mai precise par a fi ale lui Mauthner, Von Economo, Lhermitte, Demolle și Marinescu.

Date experimentale. Raphael Dubois a constatat că somnul și veghea alternează și după ablația emisferelor cerebrale. În stare de veghe și somn nu se modifică nimic în plasma sanghină afară de procentul ionilor de Ca și K cari variază (Cloetta și Thomann) și s'a presupus ca în timpul somnului ionul Ca s'ar acumula în unele regiuni ale encefalului, probabil acolo unde sunt grupați centrii vegetativi, în regiunea mezocefalică. Demolle în experiențe făcute pe pisică și-a propus să mărească artificial procentul ionilor de Ca în presupusa regiunea hipnică și să reproducă somnul natural. Injectând 0,03—0,08 cc. dintr'o soluție slabă de Cl_2Ca în regiunea infundibulară, a provocat somnul, care prin reversibi-

litatea sa se asemana intru totul somnului natural. Injctand solutii colorate de Cl_2Ca , acestea au colorat la randul lor regiunea hipnogenă pe care au impregnato și astfel aceasta a putut fi determinată. Determinarea acestei regiuni hipnice este următoarea: limitele acestei regiuni care are forma unei inimi de carte de joc sunt: infundibilul cu substanța cenușie inconjurătoare, ocupând înainte recesul supra-chiasmatic, atingând înapoi corpii mamilari și formând pe lături nucleii laterali ai tuberului; în sus nu depășește regiunea hipotalamică. Injecțiunile de Cl_2K în aceeași regiune, au produs fenomene de excitațiune. Cercetătorii români (Marinescu, Drăgănescu, Sager și Kreindler) au reprodus somnul injctând Cl_2Ca în peretele lateral al celui de al treilea ventricul. Prin simplă înțepătură sau excitație electrică (polarizație anodică) în regiunea bazală a ventricolului al treilea se produce un somn analog cu somnul calcic. Injctând Cl_2Ca , ergotină, colină, luminal în ventricolul al treilea se produce somn. După autorii români, regiunea hipnică este situată în peretele lateral al ventricolului al treilea, limitată de planul vertico-frontale, trecând înainte prin chiasmă și înapoi prin corpii mamilari, și printr'un plan orizontal atingând deasupra regiunea hipotalamică. Ea înglobează nucleii juxta-fornicieni. În experiențele pe animale, excitând electric această zonă, electrodul printr'un adevărat fenomen activ, excită centrul hipnic și declanșează procesul inhibitor care produce somn. Prin metodele experimentale s'a ajuns la concluzia precisă că există un centru nervos al somnului, localizat în regiunea ventricolului al treilea, către regiunea infundibulo-tuberiană.

Date farmacodinamice. S'a observat la animalele decebrute ca și la cele normale, alternanța dintre starea de veghe și starea de somn. (Karplus și Kreidl). Alături de centrul hipnic bazilar nu trebuie să uităm acțiunea scoarței asupra somnului. Această acțiune corticală este susținută de teoria producerii somnului prin inhibiție internă, teorie elaborată de Pawlow. Pick a dovedit experimentând pe animale că există două feluri de hipnotice; corticale și bazilare, bazat mai mult pe proprietățile farmacodinamice decât pe cele chimice. Unele hipnotice (drivații ureei), acționează asupra trunchiului cerebral. Înainte de a provoca somnul, ele influențează centrul vegetativ situat în trunchiul cerebral, dând hipotermie și

diminuarea diurezei — ele își conservă acțiunea și asupra animalelor cărării s'au ridicat emisferele. Alte hipnotice (sărurile de Brom, paraldehia, alcoolul) acționează numai asupra scoarței. Opiul și morfina acționează atât asupra scoarței cât și asupra mezencefalului. Clorura de Calciu la pisică inhibează trunchiul cerebral și excită scoarța. Asociând hipnoticele bazilare cu cele corticale mărim puterea hipnotică a acestor medicamente. În urma rezultatelor obținute de diverși cercetători admitem existența a două feluri de somn : un somn mezodiencefalic sau infundibulotuberian sau sub-cortical, care corespunde somnului cerebro-spinal și care permite un oarecare automatism (mersul în stare de somn) — și un somn cortical, mai profund, în care conștiința este complet abolită și care corespunde somnului psihic. Somnul cerebro-spinal conține și un element parasimpatic. Injectând în ventricolul lateral tratat de ergotamină, substanța excitantă a sistemului parasimpatic, se produce somn prin excitarea centrilor vago-simpatici, care regulează viața organo-vegetativă, centri cari în baza experiențelor și a constatărilor clinice sunt situați în regiunea bazală. Pentru a se produce un somn bun, este neapărată nevoie să se efectueze o excitare a centrilor hipnici mezodien cefalici, o inhibiție a scoarței și o abolire a conștiinței.

Date neuro-chirurgicale. Prin progroesele realizate de tehnica neuro-chirurgicală, în direcția operațiunilor pe cel de al treilea ventricol, s'a ajuns la unele remarcе, care pot constitui la un om concluziile unor veritabile experiențe. David și Puech, Clovis Vincent, au notat narcolepsia care s'a instalat, două zile după intervențiunea pe punga cranio-faringee. De Martele și Guillaume operând un adenom al hipofizei au observat o reacțiune infundibulară tradusă prin vomismente în cursul operațiunei și după operațiune o narcolepsie. Clovis Vincet operând sub anestezie locală o tumoră a pungei lui Rathke, remarcă : „În momentul extragerii pungei, operatul a căzut într'un somn veritabil fără modificări ale pulsului, tensiunii sanghine și respirației. Deci, o acțiune în regiunea celui de al treilea ventricol provoacă somnul, precedat de o senzație asemănătoare aceleia care precede somnul normal“. În urma acestor constatări, putem spune fără a exagera că există un dispozitiv regulator al somnului, în regiunea mezodiencefalică.

Date anatomo-clinice. După Mauthner există un centru regulator al somnului în substanța cenușie a planșeului celui de al treilea ventricol și împrejurul apeductului lui Sylvius, în vecinătatea centrilor motori-oculari. Von Economo, bazat pe cercetările lui Mauthner, Gayet, de Wernicke, Gelineau, Claude și Lhermitte, și pe propriile sale observațiuni, emite ideea că centrul regulator al somnului cuprinde două părți: un centru vigil și un centru hipic. Primul se află înainte, în partea bazală a peretelui lateral al celui de al treilea ventricol, celălalt înapoi, în perețele posterior al ventricolului al treilea, regiunea interpedunculară și aqueducală. Balansul funcțional al acestor două părți, explică periodicitatea somnului și a stării de veghe, și în acelaș timp antrenează în joc și alți factori. Lhermitte și Tournay spun că zona sensibilă a aparatului regulator al somnului și veghei se găsește mărginită, într'o regiune strâns limitată, care atinge înapoi un plan ideal, ce taie transversal nucleul motorului ocular comun și înainte atinge planul frontal ideal care, sărind peste spațiu separă infundibulul de chiasma optică

Omul adormit poate să se trezească repede și să adoarmă deasemenea repede; acesta este un caracter al somnului natural care îl deosebește de somnul artificial produs de narcotice și anesteziice generale.

Roger clasifică somnul ținând seamă de principalele funcțiuni care se găsesc la baza vieții :

Somnul vegetativ care este somnul funcțiunilor de nutriție, ale vieții organice. În timpul acestui somn se produc modificări respiratorii, circulatorii, ale secrețiunilor, ale metabolismului și ale schimburilor.

Somnul cerebro-spinral sau somnul funcțiunilor de relațiune, în timpul căruia se produc modificări ale motilității, ale reflexelor și ale sensibilității.

Somnul psihic, sau somnul funcțiunilor intelectuale, în timpul căruia funcțiunile psihice superioare par dela început complet abolite.

Somnul mai poate fi clasificat și în modul următor :

Somnul natural, despre care s'a vorbit.

Somnul experimental, provocat în urma diferitelor experiențe, pentru a cerceta natura somnului.

Somnul patologic. În stările de boală somnul suferă mari modificări. În leziunile și intoxicațiile cerebrale grave, somnul este prelungit, mai profund, bolnavului îi este imposibil să se trezească; acestea constituiesc starea de comă sau de carus. Neurastenicii, strumoșii, mixedematoșii, se trezesc dimineața cu senzație de greutate, cefalee, o stare de oboseală mai accentuată ca înainte de somn — aceste simptome dispărând în timpul ocupațiilor zilnice. Nevropații și febricitanții au somnul întrerupt de coșmaruri. Deci în anumite stări patologice, somnul își schimbă complect caracterul său odihnitor, reparator, aceasta sub influența a numeroase cauze.

Somnul terapeutic este un somn provocat de către medicamentele cu acțiune hipnotică și este necesar să-l producem în stările de insomnie. Acest somn terapeutic este mai mult patologic, de intoxicație, decât natural, deoarece este urmat de o senzație de greutate, de rău în primele zile și rareori este reparator. Întrebuințarea îndelungată a medicamentelor cari produc somnul, aduce după sine o scădere a inteligenței, a sensibilității și mișcărilor, iar afară de aceasta bolnavul se obișnuiește cu remediul său și nu mai poate renunța la el. Sunt unele cazuri când somnul terapeutic este reparator și odihnitor, de ex. în cazurile când medicamentul calmează o durere (nevralgie, colică), care întreține insomnia.

Durata higienică a somnului. Timpul pe care trebuie să-l consacram somnului, variază după vârstă și după sex. Pentru bărbați 7—8 ore, pentru femei 8—9 ore; pentru tinerii peste 13 ani, nouă ore iar pentru bătrâni și copiii sub 13 ani, 10 ore maximum.

II. INSOMNIILE SAU HIPOSOMNIILE.

Absența completă sau parțială a somnului, insomnia, hiposomnia sau după unii autori agrypnia, este o tortură care chinuște și va chinui mult timp omenirea, fiind produsă de cele mai diverse cauze. Insomnia este o stare cu totul opusă somnului. În insomnie funcțiunile vieții organice, de relațiune, sensibilitatea sensitivo sensorială, psihismul, nu numai că nu sunt inhibate, dar sunt unele insomnii, în cari aceste funcțiuni sunt exagerate. Din punct de vedere simptomatic, insomniile pot varia cantitativ și calitativ.

Hiposomniile cantitative. a) *Insomnia totală* este excepțională. Cei ce suferă de acest fel de insomnie nu dorm de loc. b) *Insomnia parțială* este mai frecventă. Ea este provocată de numeroase cauze: vârsta, surmenajul, felul de muncă, felul de trai precum și numeroase afecțiuni. Aceste insomnii parțiale se împart în: 1. *Insomnii inițiale*, când insomnia se produce de abea la ora 2—3 dimineața. 2. *Insomnii terminale*, când deșteptarea se produce la ora 3—4 dimineața și apoi somnul nu mai revine. 3. *Insomnii lucnare*, caracterizate printr'o perioadă de veghe între două perioade de somn. 4. *Insomnii intermitente*, caracterizate prin somn întrerupt de numeroase deșteptări.

Hiposomniile calitative. a) *Insomnia dormițională*, apare în faza cea mai profundă a somnului și este datorită în general coșmarurilor terifiante. b) *Insomnia post-dormițională*, apare la sfârșitul nopții când somnul a devenit foarte ușor și este produsă de obicei de cauze organice, mai ales digestive. c) *Insomnia pre-dormițională*, este cea mai frecventă, începe cu toropeală și se termină cu un somn profund.

Insomniile pot aduce după ele consecințe grave. După o noapte de insomnie, dimineața la trezire, individul prezintă lene generală, ușoară constricție cefalică și idei mai puțin clare decât

de obicei. După 2 ore toate aceste turburări dispar. Dacă insomnia se repetă des, atunci se produc turburări multiple din partea sistemului nervos, a stării generale și-a psihismului.

Turburări nervoase: astenie, turburări în mers (care devine ebrios) cefalee, vertije, șgomote în urechi și viziune neclară.

Turburări digestive: anorexie, atonie gastro-intestinală cu constipație.

Turburări circulatorii: palpitațiuni și dispnee la efort.

Turburări psihice: deprimare, depresiune intelectuală, iritabilitate, anxietate cu idei triste și de sinucidere.

Lipsa de somn este mai rău suportată și mai rapid mortală decât lipsa de mâncare și de băutură. Din punct de vedere experimental s'au făcut experiențe pe om și pe animale, pentru a vedea cum reacționează organismul față de insomnie, ce schimburi se produc în organism și care este cauza acestor insomnii. La oamenii cari s'au privat voluntar de somn, s'au observat numeroase simptome. După o stare de veghe între 40—120 ore s'a observat: oboseală, răspunsuri întârziate și cu erori, delir, agitație, halucinațiuni auditive și vizuale, diminuarea acuității auditive și vizuale, diminuarea vitezei de reacțiune și a mișcărilor, relaxare musculară, dificultate la citire, vorbire, scriere și cânt; iritabilitate și vertije. (Claparede, Römer, Smith, Laird, Wheeler, Agostini, Renaudin, Patrick și Gilbert, Hermann și Richardson, Johnson, Herz). Este deajuns un somn de maximum 12 ore pentru ca individul supus la această veghe să-și revină la normal. Chiar și simptomele fizice și anume: scăderea temperaturii, diminuarea volumului urinei, eliminarea calciului crescută în urină, scăderea greutatei corporale, răirea pulsului și-a respirațiunii, scăderea presiunii sanghine; revin la normal după somnul reparator. Omul poate rezista la somn 80 de ore și chiar mai mult.

În experiențele pe animale, deși nu putem cunoaște fenomenele subiective avem avantajul că putem duce experiența mai departe decât la om, până la moartea animalului. Experiențele făcute pe câini au arătat că animalul adult, rezistă mai mult timp la insomnie decât animalul tânăr. După Marie de Manaceine, la 92—143 ore de nesomn, câinii tineri mor. Aceștia prezintă hipotermie care atinge 4° — 5° , la autopsie se constată paloarea mușchiului cardiac, hemoragii capilare în substanța cenușie a creierului, degenerescența grăsoasă a unui mare număr de gan-

glioni spinali. Tarozzi a arătat că animalul adult rezistă mai mult la insomnie, chiar 17 zile. La aceste animale a constatat o rărire continuă a pulsului, azotul crescut în urină; iar Daddi și Agostini examinând centrii nervoși au constatat cromatoliza celulelor din ganglionii spinali și a celulelor piramidale din lobul frontal. Animalul insomnic căruia i se dă un repaos de câteva ore, nu mai prezintă la autopsie leziuni cerebrale. În anul 1907 Piéron și Legendre, reluând seria experiențelor, au ajuns la concluzia că somnul este legat de apariția în umori a unei proprietăți toxice speciale. Serul și lichidul cefalo-rachidian prezintă după o insomnie îndelungată, o proprietate sau o substanță capabilă să provoace somnul, prin injecțiune intraventriculară la câinele normal. Această substanță numită hipnotoxină a format prima bază fiziologică a problemei cauzelor somnului. Crile, Bast, Superhaw, Liebermann și Munro au observat leziuni celulare în ficat, suprarenală și tiroidă; în insomnie. În majoritatea experiențelor, factorului insomnie i s'a adăugat factorul oboseală, așa că este greu de precizat cărui factor i se datoresc leziunile cerebrale, deoarece asociația acestor factori accentuează efectele fiecăruia dintre ei. După natura factorilor cauzatori de insomnie le clasificăm astfel: a) Insomniile de origine extrinsecă, cauzate de emoțiuni, supărări mari, etc. b) Insomniile de origine intrinsecă, cauzate de dureri, afecțiuni organice, etc. Lévy-Valensi a descris *insomniile secundare* unei cauze logice: *insomniile simptomatice*, produse de durere sau agitațiune motrice și *insomniile esențiale* produse de leziuni organice sau turburări psihice. Nu există însă insomnie care să nu fie cât de puțin simptomatică. Lhermitte a împărțit hiposomniile în: *hiposomniile corticale* în care intră cele de ordin psihic, ale celor cu arterioscleroză cerebrală, cu algii și *hiposomniile mezo-encefalice* datorite repercursiunii turburărilor viscerale asupra centrilor vegetativi dela bază, hiperactivității centrilor motori mezo-cefalici și iritațiunii directe a centrilor deșteptării. Voiu adopta clasificarea făcută de H. Roger care clasifică insomniile după aceleași criterii după care a clasificat și somnul.

a) *Insomniile vegetative*, survin în urma diverselor turburări viscerale, intoxicațiilor endogene și exogene, infecțiilor acute sau cronice. 1. Insomniile bolilor digestive, circulatorii, respiratorii și urinare, (dispepsii, constipații, afecțiuni cardiace, dispnee, tachicardie paroxistică, hipertensiune arterială, bronșită,

astm, pneumonie, poliurie, nicturie, la retenționisti, prostatici și în scleroză renală). 2. Insomniile în intoxicațiunile endogene (uremie nervoasă, diabet, turburări în funcțiunea glandelor endocrine, boala lui Basedow, bolile hipofizei, surmenaj, oboseală). 3. Insomniile în intoxicațiunile exogene (alcoolism, delirum tremens, teism, cafeism, oxicarbonism, toxicomanii, intoxicații medicamentoase). 4. Insomniile în infecțiuni acute și cronice (febră tifoidă, gripă, tetanos, paludism, tuberculoză).

b) *Insomniile cerebro-spinale* sunt provocate de turburări în funcționarea sistemului nervos, de leziuni ale sistemului nervos central sau periferic. 1. Insomniile de ordin algic prin leziune nervoasă, periferică sau medulară (algiile de origină viscerală și simpatică: colice nefrectice, hepatice; iritațiunea terminațiilor nervoase periferice în țesutul subcutanat: erizipel, flegmon; iritațiunea terminațiilor nervoase periferice în leziuni osoase: osteosarcoame, fracturi, abcese dentare; iritațiunea terminațiilor nervoase periferice în afecțiuni articulare: reumatism gonococic, entorse; sciatică, nevralgie facială, zona, cancer și tabes). 2. Insomniile prin leziune encefalică (encefalita epidemică forma algo-mio-clonică, forma coreică acută, formele subacute sau cronice; coreea lui Sydenham, meningitele, în special cea tuberculoasă și cerebro-spinală, arterio-scleroza cerebrală, tumori cerebrale și sifilis nervos).

c) *Insomniile psihice*, cari pot fi episodice, datorită unor stări afective particulare și durabile, datorite bolilor mintale. 1. Insomniile episodice datorite stărilor afective sau intelectuale pasagere (durerea morală, activitate cerebrală incoercibilă, enervare, idei fixe sau obsedante). 2. Insomniile în stările mintale (manie, ciclotimie, stări confuzionale, deliruri infecțioase sau toxice, demență precoce, deliruri cronice sistematizate, melancolie, hipochondrie, obsesie, psihastenie și neurastenie). Logue spune că există o insomnie constituțională datorită unei debilități congenitale a funcțiunei somnului.

d) *Insomniile după vârstă*. 1. Insomniile sugacilor (tare nervoase sau artritice, dispepsii, abuz de excitante: cafea, ceai, vin, alcool). 2. Insomniile în a doua copilărie (infecțiuni acute: febre eruptive, febra tifoidă, angine; turburări intestinale: colite, constipații; helmintiaza, ereditate nevropatică și psihopatică). 3. Insomniile la 50 de ani (menopauză, uzuri premature corporale și cerebrale). 4. Insomniile bătrânilor (arterio-scleroză cerebrală).

Tratamentul Insomniilor variază după caz, putând fi de ordin fizic, psihic și chimic. În medicațiunea chimică un loc de frunte este ocupat de către hipnotice. În mod schematic, tratamentul insomniilor este următorul:

Tratament fizic.

Reguli generale de igienă.

Hidro-, Creno, Climato-, și Electroterapie.

Tratament psihic.

Tratament farmaceutic.

1. Sedative.

Fitoterapie.

Chimio și opoterapie. §

2. Analgezice.

3. Hipnotice.

Opiacee.

Aldehide: tip cloral.

Cetone: Tip sulfonal.

Alcooli terțiari.

Ureide: barbiturice.

Uretani.

Dintre aceste tratamente mă voi ocupa în lucrarea de față de capitolul hipnoticelor și anume de ureidele ciclice din care grupă fac parte cele mai multe hipnotice utilizate azi în terapia insomniilor.

III. NARCOZA.

După voința noastră, putem provoca la animale și la om, starea de somn cu ajutorul substanțelor chimice, cari pot fi anestezice sau hipnotice. Aceste substanțe sunt în general toxice, însă dacă le administrăm într'o anumită doză, atunci au o acțiune medicamentoasă. În acest capitol mă voi ocupa de somnul produs de substanțe cu acțiune hipnotică sau narcotică. Deși în toate tratatele pe cari le-am consultat nu am găsit o explicație clară a cuvântului narcoză, eu găsesc că este mai corect a înțelege prin narcoză, somnul provocat numai de hipnotice, nu și cel provocat de anestezicele generale. Pe când în somnul provocat de anestezicele generale se obține o abolire completă a reflexelor și senzațiilor, în somnul provocat de către hipnotice, abolirea reflexelor și senzațiilor nu este completă și aceasta îl apropie mai mult de somnul normal. Insuși cuvântul narcoză care derivă de la cuvântul grecesc „narkosis” și care exprimă ideea de adormire pe jumătate, de potolire momentană, de amortire, de ațipeală, este inapt să exprime somnul produs de anestezicele generale și de aceea întrebuintarea lui trebuie limitată numai în cazurile, în care exprimă un somn cât mai apropiat de cel normal, în consecință la somnul provocat prin hipnotice. Deci, narcoza este somnul provocat de substanțe chimice cu acțiune hipnotică sau narcotică. În acest somn, reacțiunile la excitanți sunt relativ conservate și acest fapt îl apropie de somnul normal. Narcoza nu este un somn atât de durabil, însă acestui somn i se poate adăoga fără întrerupere un somn spontan. Studiul narcozei a arătat că somnul provocat de substanțele chimice depinde de factori fizici și chimici. Orice substanță chimică dotată cu proprietăți narcotice, trebuie să îndeplinească un număr de condițiuni determinate și să conțină în moleculă grupări active. Studiul narcoticelor, făcut in vitro și in vivo, a arătat că efectul narcotic al unor substanțe chimice, este supus unor legi cari sunt de ordin fizic și chimic.

Legile de ordin fizic ale narcozei sunt următoarele:

1. Narcoza poate fi provocată de toate corpurile solubile în grăsimi și în corpuri analoage (lipoide), când acestea pot pătrunde în celulele organismului.

2. Acțiunea predominantă a acestor corpuri, se desvoltă în deosebi asupra celulelor cari au o compoziție chimică bogată în lipoizi (exemplu celulele nervoase).

3. Această acțiune narcotică, nu depinde numai de solubilitatea în lipoizi, ci și de solubilitatea în apa celulară.

Hans Meyer și Overton au invocat ca factor determinant al narcozei, coeficientul de partaj, egal cu $\frac{\text{sol. în lipoizi}}{\text{sol. în apă}}$ și care coeficient, cu cât are o valoare mai mare, cu atât substanța chimică are acțiune narcotică mai puternică. Deci, ca un corp să aibă acțiune narcotică, trebuie să fie solubil în lipoizi și în apă. Aceste condițiuni sunt necesare de oarece substanța chimică narcotică, introdusă în organism trebuie să fie solubilă în apa sângelui pentru a putea fi transportată la celula nervoasă și odată ajunsă aici va trebui să fie solubilă în lipoizii membranei celulare pentru a putea pătrunde în celulă și a-și manifesta acțiunea narcotică (hipnotică).

Legile fizice ale narcozei nu sunt suficiente pentru a explica totul, va trebui deci să intervină și factorul chimic. În timpul narcozei diminuează toate procesele de oxidațiune. Această diminuare ar proveni din combinarea între narcotice și unele substanțe de natură lipoidică. În narcoza cu NO_2 și CO_2 se produce o acumulare de acizi în țesuturi, care aduce după sine o acidoză sanghină. Acest fenomen intervine și în narcoza produsă cu substanțe solubile în lipide și explică diminuarea proceselor de oxidațiune în timpul narcozei (Herzfeld și Klinger). Corneille Heymans spune că acțiunea narcoticelor trebuie concepută, ca efectul unei combinațiuni reversibile, între narcotic și lanțurile moleculei proteice, în care ele alterează funcțiunea și ia locul oxigenului absorbind și diminuând astfel formarea acidului carbonic, care trebuie eliminat. În toate efectele compuşilor chimici, va trebui să luăm în considerație două elemente: agentul chimic cu grupările funcționale și substanța vie care posedă grupări chimice și asupra căreia acționează agentul chimic. Din conflictul care se

produce la întâlnirea acestor două funcțiuni chimice, rezultă acest proces fiziologic, narcoza.

Funcțiunile chimice ale substanțelor hipnotice care au rol în producerea narcozei le vom studia în alt capitol, acum să vedem care sunt funcțiunile chimice ale substanței vii, capabile să fixeze grupările active ale substanțelor hipnotice.

În urma unor serii de experiențe s'a ajuns la concluzia că, lipoidele fixează moleculele active ale agentului hipnotic, datorită prezenței în molecula lor a legăturilor etilenice, grupărilor OH și COOH (Velluz).

După Zunz, iată cum putem să explicăm actualmente mecanismul narcozei prin substanțele chimice cu acțiune narcotică. Solubilitatea lor în apă și lipoide, pe de o parte, adsorbția lor de către coloizii plasmiei, pe de altă parte, înlesnește transportul acestor substanțe până la celula nervoasă, asupra căreia acționează electiv. Aceeași factori ajută pătrunderea hipnoticelor în celule. Ajunse în mediul intracelular, hipnoticele modifică raportul dintre apă pe deoparte, grăsimi și alte substanțe de natură lipidică a mediului protoplasmatic pe de altă parte. Mai departe, aceste medicamente sunt ușor adsorbite de către anumiți constituanți intracelulari. Aceasta provoacă o deshidratare fie numai a lipidelor, fie și a altor constituanți ai protoplasmiei. De aci rezultă o diminuare a permeabilității stratului limitant celular. Aceasta aduce după sine o diminuare a metabolismului și a excitabilității și prin urmare o oprire a funcțiunilor celulelor nervoase. Compușii de adsorbțiune între narcotice și coloizii celulari fiind reversibili, când narcoticul părăsește celula nervoasă, straturile limitante externe redevin permeabile, în deosebi pentru apă și substanțele solubile în acest lichid; astfel reapar funcțiunile celulei nervoase.

Prin urmare, ușoara adsorbțiune a hipnoticelor de către unii constituanți ai celulei nervoase, constituie după cum spune Winterstein, esența însăși a modului de acțiune al narcoticelor. După acest autor în afară de acțiunea concentrațiunilor ridicate a narcoticelor, diminuarea permeabilității face la un moment dat loc unei creșteri ireversibile a permeabilității. Acest fenomen poate să survină dintr'odată, pentru concentrațiunile mari. Narcoticele adsorbite de către coloizii celulari formează la suprafața lor un strat limitant care împiedică procesul de dispersiune și de pătrundere al apei. Urmează flocularea și coagularea coloizilor celulari, apoi moartea celulei. (Zunz).

IV. HIPNOTICELE.

Ce sunt hipnoticele. Hipnoticele sunt medicamente, întrebuintate cu scopul de a provoca un somn cât mai apropiat de somnul natural — adică, somnul să fie calm, repauzant, adormirea să se facă lesne, durata să fie suficient de lungă, iar la trezire individul să fie bine dispus. Hipnoticele sunt medicamentele insomniei. Pentru a fi clasat în cadrul hipnoticelor, un medicament trebuie nu numai să provoace somnul, ci să posede și un ansamblu de caractere care vor permite utilizarea lui contra insomniei. Nu toate somniferele sunt hipnotice adevărate. Cloroformul și eterul care sunt somnifere, nu pot figura în cadrul hipnoticelor, deoarece în raport cu modul lor de aplicațiune (inhalatiuni) și cu faza de excitațiune care precede hipnoza, sunt dificil de întrebuintat contra insomniilor. Inșă, precum sunt somnifere cari depășesc cadrul hipnoticelor adevărate, tot așa sunt și hipnotice adevărate care se întind asupra grupărilor farmacodinamice vecine (ex: cloralul, care în două moderată este hipnotic, în doză forte este anestezic). Vom aranja deci în grupul convențional al hipnoticelor, medicamentele susceptibile a provoca somnul în condițiuni compatibile cu o utilizare terapeutică comodă (Bousquet).

Clasificarea hipnoticelor. Acum, după ce am delimitat acest grup al hipnoticelor, să vedem cum putem clasifica diversele medicamente care intră în această grupare. Medicamentele din grupul hipnoticelor se pot clasifica în două moduri: după acțiunea lor fiziologică, și după gruparea chimică din care fac parte. Din punct de vedere al acțiunii fiziologice distingem: *hipnotice directe*, care acționează asupra insomniei de origină centrală, *hipnotice indirecte* care acționează asupra insomniei de origină periferică (durerea, tusea) și *hipnotice mixte* care sunt moderate ale activității cerebrale și analgezice. O altă clasificare pro-

pusă de Pick este următoarea: *hipnotice corticale*, care acționează asupra telencefalului, asupra centrului cortical al somnului, și *hipnotice bazilare*, care acționează asupra mezo-diencefalului, asupra centrului hipno-regulator bazilar. Clasificarea hipnoticelor din punct de vedere al grupării chimice din care fac parte este mai precisă. După aceste criterii avem hipnotice din: *grupul aldehydelor* (cloralul, hidratul de cloral, cloraloza, cloral-amidul, butil-cloralul, hidratul de butil-cloral, trigeminul, hipnalul, paraldehida, bromalul, metilalul, acetalul), *grupul cetonelor* (sulfonatul, trionalul, tetronalul, hipnona), *grupul alcoolilor terțiari* (hidratul de amilen, avertina, izopralul, cloretonul, dormicolul), *grupul amidelor* (dietil-acet-amida, declonalul, neuronalul, novonalul, neodormul, uretanul, calmoralul, aponalul, hedonalul, aleudrina, voluntalul, compralul și uralul), *grupul ureidelor*, (adalina sau nictalul, abasina, albromanul, sedormidul, bromuralul, dormenul, veronalul, medinalul, veramonul, codeonalul, paranovalul, veronidia, somnatriul, proponalul, sonerylul, dialul, cibalgina, didialul, dialcetina, hemipnalul, numalul, alonalul, barbitalul, optalidonul, amitalul, somnifenul, noctalul, pernoctonul, dormalgina, luminalul sau gardenalul, prominalul, rucionalul, fanodormul, evipanalul, diogenalul, sandoptalul, nirvanolul, acetilnirvanolul, achibromina, achiodina), *grupul alcaloizilor* (opiul, pantoponul, papaveronul, morfina, sedolul, dilaudidul, narceina, narcotina, eucodalul, heroina, dionina, acediconul, peronina, domponul).

Cum acționează hipnoticele. Grupul hipnoticelor cuprinde numeroși compuși solizi și lichizi. Pentru a-și desfășura acțiunea hipnotică, acești compuși trebuie să fie solubili în apă și lipoizi. Aceasta este necesar, deoarece odată introduși în organism, numai pe calea apei, sângelui și a spațiilor intercelulare ei vor ajunge la nivelul celulelor nervoase, iar odată aici, vor trebui să fie solubili în lipoizi pentru a putea pătrunde în interiorul celulei și a-și desfășura acțiunea lor hipnotică. Vedem deci că una dintre condițiile necesare unui compus chimic pentru a avea acțiune hipnotică, este ca el să fie solubil în apă și lipoizi. Această calitate se exprimă prin coeficientul de partaj stabilit de Meyer și Overton, care este egal cu raportul dintre solubilitatea în lipoide supra solubilitatea în apă, și care cu cât este mai mare, cu atât acțiunea hipnotică este mai mare. Traube și Loebe au spus că acțiunea hipnotică a unor substanțe chimice, se dato-

rește faptului că acestea produc anumite modificări în starea de adsorbție a diferitelor coloide (scad tensiunea superficială) care intră în constituția plasmei celulare. În concluzie compușii chimici, pentru a avea acțiune hipnotică, trebuie să scadă tensiunea superficială și să satisfacă coeficientul de partaj. Adsorbția hipnoticelor, de către particulele de lipoizi ai celulelor nervoase, fiind ușor reversibilă, subiectul în faza de deșteptare nu mai păstrează urmele intoxicației sale medicamentoase. Afară de acești factori fizici, mai sunt și factori chimici care determină acțiunea hipnoticelor. Studiul chimic al hipnoticelor a dovedit că prin substituirea radicalilor, putem obține compuși chimici, din formula cărora putem deduce puterea lor hipnotică. Unii autori au susținut că anumiți radicali, anumite grupări atomice, sau radicali specifici, determină acțiunea hipnoticelor. Baumann și Kast au atribuit grupului etil această acțiune. Acidul barbituric nu are acțiune hipnotică prin el însuși. Dacă în locul atomilor de hidrogen, care îi dă un caracter de acid, introducem grupuri alcoilate, acest nucleu barbituric capătă proprietăți hipnotice, care sunt cu atât mai puternice cu cât se introduc grupuri etilice sau propilice, iar nici decum metilice. Cu cât radicalii conțin mai mulți carboni, cu atât efectul hipnotic este mai mare. Hipnoticele, odată introduse în organism, le găsim fixate asupra sistemului nervos, creier și măduvă, dar să vedem asupra cărei părți din creier își desfășoară activitatea. Unele hipnotice acționează asupra scoarței cerebrale provocând somnul psihic, acestea sunt hipnoticele corticale, ex. cloralul, cloraloza, paraldehida. Alte hipnotice acționează asupra centrului bazilar al somnului, provocând somnul cerebro-spinal, acestea sunt hipnoticele basilare, ex. veronalul, luminalul, uretanul. Hipnoticele basilare au o acțiune mai marcantă asupra animalului decerebrat decât asupra animalului intact. Aceste hipnotice sunt mai energice, dar mai toxice deoarece pot provoca prin localizarea lor desordini grave în centrul neuro-vegetativ care sunt indispensabili vieții. Asociațiunea hipnoticelor corticale cu cele bazilare nu întărește efectul decât în mod aditiv. În doze terapeutice obișnuite hipnoticele produc numai somnul encefalic. În doze mari acțiunea lor se poate întinde și asupra măduvii spinării producând fie numai efecte sedative (cloral, luminal), fie dispariția reflexelor și răriră respirației, care adăugându-se somnului produce o anestezie generală (hipnoanestezie) care poate să fie foarte marcată cu cloral și avertină

însă care este slabă cu majoritatea celorlaltor hipnotice. În doze toxice hipnoticele pot produce moarte prin oprirea cordului și-a respirației, mai rapid (cloral) sau mai tardiv (barbiturice). Hipno-anestezicele nu pot fi folosite pentru anestezie deoarece zona lor maniabilă este foarte scurtă. În schimb aceste hipno-anestezice se pot utiliza ca *anestezice de bază* (veronalul, avretina), adică le utilizăm ca adjuvante ale anesteziei generale, în sensul că prin somnul profund pe care-l provocăm prin administrarea lor, ușurăm acțiunea ulterioară a anestezicului general. Hipnoticele luate pe cale bucală în doze terapeutice obișnuite, provoacă o stare asemănătoare perioadei de instuporațiune datorită anestezicelor generale, funcțiunile psihice sunt inhibate, perceperea senzațiunilor este slăbită, coordonarea mișcărilor este alterată și somnul apare după un timp de lapsus mai mult sau mai puțin lung. Somnul produs de hipnotice nu este precedat de-o fază de excitație ca la anestezice. Hipnoticele sunt absorbite lent de organism și tot atât de lent eliminate. Din cauza aceasta acțiunea lor nu este evidentă, în ziua în care le-am administrat. Dacă le administrăm mai multe zile la rând somnul produs este mai profund, din cauza eliminării lente și a acumulării în organism. După o administrare prelungită a hipnoticelor se poate observa la deșteptare, cefalee, oboseală, greutate în mușchi și o alterare a coordonării mișcărilor. Hipnoticele cari conțin halogeni în molecula lor, au acțiune nocivă asupra cordului. Hipnoticele acționează mai bine în mediu acid, deci când alcalinitatea sângelui este diminuată. Unele hipnotice au și acțiune analgezică, acționând asupra elementului durere care este asociat insomniei — acestea sunt hipno-analgezicele (opiul). Hipnoticele acționează și asupra regulatorilor hormonalți în special asupra hipofizei și tiroidei. Tiroxina administrată mult timp, scurtează durata somnului artificial. Hipnoticele produc obișnuință, deci doza va trebui mărită și de aci pericolul intoxicațiilor.

Modul de administrare.

Utilizarea hipnoticelor nu trebuie lăsată la bunul plac al bolnavilor, deoarece ei abuzează de aceste medicamente și trec deobicei la toxicomanie. În administrarea hipnoticelor nu trebuie să avem un plan fix de tratament, ci trebuie să adaptăm fiecare medicament după fiecare caz de insomnie și după modul

cum reacțiunează individul la acțiunea acestui medicament. În primele zile sau săptămâni, bolnavul trebuie să rămână în contact cu medicul pentru ca acesta să procedeze cu măsură și precizie încercând să utilizeze doza minimă pentru fiecare caz. Insomniile psihopaților vor trebui tratate în case de sănătate, deoarece aceștia au tendința de-a deveni toxicomani. Pentru a evita obișnuința, vom recomanda alternarea hipnoticelor. Asocierea hipnoticelor corticale cu cele basilare este preferabilă, deoarece efectul obținut cu doze hipnotice egale este mult mai bun. Din aceste asociațiuni au luat naștere, cele mai multe specialități farmaceutice. Hipnoticele corticale, se administrează când sunt turburări în faza de adormire, care este fază corticală; cele basilare, când vrem să acționăm asupra celei de-a doua faze a somnului și asupra centrilor vegetativi. Este bine să administrăm hipnoticele în doi timpi. În primul timp administrăm doze mici, repetate, sedative, cari vor produce un efect preparând, diminuând excitabilitatea vago-simpatică. În al doilea timp vom da o doză inferioară dozei obișnuite, care va fi suficientă pentru a produce un somn reparator. Hipnoticele se vor administra după cină cu o băutură caldă (ceai) care le va ușura rezorbtivitatea și acțiunea terapeutică. Afară de aceasta băuturile calde vor dilua hipnoticele, cari atunci când sunt în concentrație mare irită stomacul și produc vărsături. Somnul va apare după un interval mai scurt sau mai lung, care depinde de doza utilizată și de individ. Hipnoticele puțin solubile, le administrăm în cașete sau comprimate. Unele hipnotice pot fi administrate sub formă de injecțiuni pe căile parenterale, deoarece dau cu alcalii soluțiuni apoase injectabile (seria veronalului și a barbituricelor). Calea rectală deasemenea poate fi utilizată. Pe această cale hipnoticele insolubile vor fi administrate sub formă de supozitorii, iar cele solubile și emulsionabile sub formă de clisme. Pentru ca un tratament cu hipnotice să fie serios, va trebui să se respecte anumite indicațiuni. Când este cazul, individul trebuie supus unui regim alimentar, din care suprimăm mâncărurile excitante sau piperate, băuturile alcoolice, cafeaua și indicăm un regim ușor, lactovegetarian. Se recomandă ca individul să nu se culce imediat după masă ci la un interval de cel puțin două ore, să facă plimbări pe jos, să ducă o viață activă în nici un caz sedentară. Afară de acestea mai putem prescrie bolnavului să facă băi pe jumătate (halb-baden) nu prea fierbinți. Deasemenea putem recomanda masaj și aplicațiuni electrice.

Inconvenientele hipnoticelor.

Hipnoticele sunt foarte des întrebuințate ca mijloc de sinucidere. Dacă sunt utilizate în doze mari, de numeroase ori, afară de partea care se elimină, o parte se acumulează în organism și dă fenomene de intoxicație. Cele mai numeroase accidente le dau hipnoticele din grupul barbituricelor. *Accidentele acute* apar cam la o jumătate de oră dela absorbirea toxicului, încep cu vertije, mers titubant, ebrios, și apoi apare coma cu respirație stertoroasă, încetinită, puls slab, midriază, transpirații profuze, turburări sfincteriene, convulsii, mișcări tonico-clonice. Moartea survine deobicei, a treia zi prin slăbirea inimii. *Accidentele subacute sau cronice* se traduc prin: obnubilățiune intelectuală, stare confuzională, oligurie, rareori disartrie, gesturi neregulate, turburări de memorie, diplopie, nistagm. În intoxicația cronică se pot produce erupțiuni cutanate, polimorfe, pruriginoase. Unele dintre barbiturice, care sunt prea toxice sunt trecute în tabloul substanțelor toxice și nu sunt eliberate de farmaciști decât cu ordonanța medicului. Un alt inconvenient al hipnoticelor este obișnuința. Datorită acesteia medicul este silit să mărească doza, aceasta producând bolnavului o stare de plăcere și cu timpul îl împinge la toxicomanie. Astfel, abuzul de veronal, gardenal, dial, somnifen, etc. (barbituromania) a făcut multe ravagii printre bolnavi. Tot atât de periculoase sunt accidentele date de opium și preparatele cu opium și morfină. În orient și chiar în țările apusului, intoxicația cronică cu opium și morfină, opio- și morfinomania, constituie un flagel care în timpul din urmă a început a fi combătut prin toate mijloacele posibile. *Formele fudroaiante* de intoxicații cu opiu dau: coma, răirea respirațiilor și moartea în două-trei ore. *Formele acute* încep cu o perioadă anxioasă, hiperestezie sensorială, somnolență progresivă, respirație încetinită, Cheyne-Stokes, împăienjenirea vederii, moartea survenind în două-trei zile.

Toate hipnoticele care conțin halogeni (Clor, Brom) în molecula lor au acțiune nocivă asupra inimii; deci cele fără halogeni sunt de preferat. Unii indivizi prezintă hipersusceptibilitate față de majoritatea hipnoticelor, cu apariția de erupțiuni cutanate și alte simptome desagrabile. Este recomandabil ca în tratamentul insomniilor să instituim întâiu un tratament etiologic, cauzal și igienic, și numai atunci când acestea nu dau rezultate, să recurgem la cel cu hipnotice.

Indicațiunile hipnoticelor. Hipnoticele sunt utilizate pentru a combate insomnia. Aceste medicamente sunt indicate atât în insomniile de origină centrală, care sunt produse de o excitabilitate anormală a centrilor encefalici, prin cauze mecanice (ramolismente, tumori), cauze chimice (ptomaine) sau cauze psihice, cât și în insomniile de origină periferică, care sunt provocate prin excitațiuni puternice sensitive sau sensoriale (durerea, tusea). Mai sunt indicate și în diverse stări de agitațiune psihică (colarl, veronal) sau în tratamentul crizelor convulsive ca acelea din epilepsie (gardenal, bromuri). Prin urmare sunt indicate în toate cazurile de insomnii care sunt produse de o mulțime de cauze ca: dispepsiile copiilor, constipația, afecțiunile febrile, afecțiunile aparatului respirator, afecțiuni cardiace, afecțiunile aparatului digestiv, afecțiuni hepatice, afecțiunile sistemului nervos, stări nervose, neurastenii, boli mintale, congestii cerebrale, anemie cerebrală, stări de agitație, stări delirante, epilepsie, alcoolism, dureri datorite plăgilor, nevralgii dentare, etc. (paraldehidă, veronal, avertină). În afară de aceste indicațiuni unele hipnotice mai pot fi utilizate în unele cazuri ca narcotice de bază. Adică prepară bolnavul pentru anestezia generală, căci prin somnul profund pe care îl produce, ușurează acțiunea anestezicului suprimând faza de excitație.

Hipnoticele azotate. Deoarece în această lucrare mă voi ocupa despre ureidele ciclice, care fac parte din acest grup de hipnotice azotate, cred că este necesar să dau câteva explicațiuni asupra acestui grup.

Privind o formulă a unui corp hipnotic azotat, ni se pare paradoxal ca în corpul unei substanțe cu acțiune hipnotică să găsim prezența unei molecule azotate, deoarece amoniacul este tipul otrăvilor convulsivante și ar însemna că introducerea lui NH_2 în molecula unui corp organic, ar trebui să-i confere acestuia proprietăți excitante care sunt incompatibile cu proprietățile hipnotice și sedative.

Intervenind procesul chimic de amidificare pe care organismul îl pune în joc, în metabolismul resturilor azotate, acesta, face ca funcțiunea aminată toxică să fie mascată sau chiar anihilată: un corp aminat este toxic pe când un corp amidat nu este atât de toxic. Acetatul de amoniac $\text{CH}_3\text{COO}-\text{NH}_4$ este stimulent în doze mici și toxic în doze mari, pe când acetamida $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}_2$ a pierdut o mare parte din toxicitatea sării amoniacale și are

chiar o acțiune inhibitoare, puțin hipnotică, datorită grupării $\text{CO}-\text{NH}_2$.

Intr'o amidă alifatică, dacă lanțul neazotat este destul de lung pentru a imprima moleculei caracterul său fiziologic, rolul amidei va fi înlăturat: ex. amida valerianică $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ este calmantă, nu stimulentă. Pe acest principiu se bazează toată farmacodinamia corpurilor azotați cu proprietăți hipnotice. Atenuând proprietățile fiziologice, caracteristice funcțiunii azotate prin adăogare de lanțuri carbonatate, obținem, grație ușurinței de substituție în corpii azotați, un mare număr de derivați, dotați cu proprietăți hipnotice. În acest grup de hipnotice azotate un loc foarte important îl ocupă hipnoticele care conțin o grupare ureică. Grație substituțiilor posibile ale hidrogenilor aminei, ureea, se pretează la o sinteză foarte variată de corpuri, în care este ușor să introducem lanțuri alifatiche dotate cu proprietăți hipnotice.



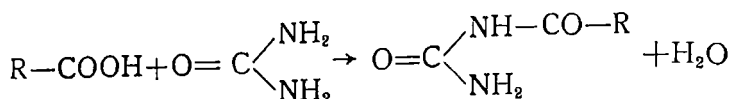
V. GENERALITĂȚII ASUPRA UREIDELOR.

Înainte de a vorbi despre ureide, voi spune câteva cuvinte despre uree, care intră în constituția tuturor corpurilor cu acțiune hipnotică, care fac parte din această grupare a ureidelor. Ureea este produsul principal de desasimilare ale substanțelor albuminoide la om și la carnivore, iar la erbivore se elimină ca acid hipuric. Din punct de vedere chimic ureea este amida acidului carbonic și are formula,

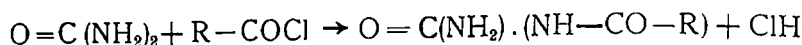


Afară de acest produs natural, ureea se mai poate prepara și sintetic, prin sinteza totală a carbamatului de amoniu sau a fosgenului cu amoniacul. Este solubilă în apă și alcool. Ureea, aparținând grupei amoniacului, poate să formeze uneori derivați prin substituirea hidrogenului amoniacal, cu radicali alcoolici sau acizi. Prin substituirea hidrogenului ureei cu radicali alcoolici, rezultă amine, care poartă denumirea chimică de *ureine* sau *alcoiluree*; iar prin substituirea hidrogenului ureei cu radicali acizi, rezultă amide ale ureei, care chimicește se numesc *ureide sau aciluree*. Foarte apropiat de ureine și ureide, atât ca formulă chimică, cât și ca acțiune, este grupul uretaniilor, deosebindu-se însă prin natura lor chimică. Aceștia fiind eteri ai acidului carbamic. Ținând seamă de toate acestea, nu vom confunda ureidele cu ureinele și uretanii, deoarece din punct de vedere chimic sunt grupări deosebite. Deci, ureidele sunt corpuri chimice care rezultă din substituirea hidrogenului ureei cu radicali de acizi organici, ele pot fi considerate ca adevărate amide ale ureei. Ureidele constituiesc un grup cu importanță considerabilă din punct de vedere al acțiunii fiziologice care a dat loc la remarca-

bile cercetări experimentale. Ureidele sunt alcalamide în forma-
rea cărora ureea se comportă ca o amină.



Dacă facem să acționeze asupra ureei o clorură de acid sau anhidrida unui acid monobazic, prin substituirea unui singur atom de hidrogen amoniacal, prin radicalul acid, vom obține o monoureidă,

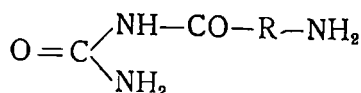
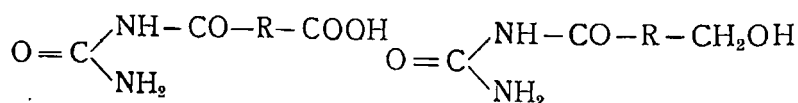


iar prin înlocuirea câte unui hidrogen dela fiecare funcție ami-
nată, obținem o diureidă.

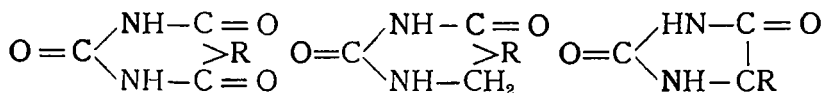


Există două mari clase de ureide, după cum unele ureide derivă dela monoacizi, iar altele dela diacizi și acizii cu funcțiuni complexe. Din punct de vedere medical, chimia ureidelor, care derivă din acizii bibazici cu funcțiuni complexe, merită o atenție deosebită. Aceste ureide se divid în două categorii: *aciclice* care nu au un lanț închis și *ciclice* care au un ciclu în formula lor. Ureidele ciclice sunt cele mai importante, deoarece, printre ele găsim numeroși agenți terapeutici.

Ureidele aciclice. Ureidele acestui grup rezultă din conden-
sarea ureei cu diacizi, acizi-alcooli sau amino-acizi



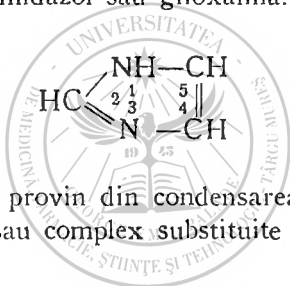
Prin unirea lui NH_2 cu funcțiunea acidă, alcoolică sau amină
fixată de radicalul R și pierderea unei molecule de apă sau ami-
niac, acești corpi se pot cicliza dând ciclo-ureide.



Aceste ureide ciclice nu sunt stabile deoarece se pot produce cu ușurință reacțiuni inverse, fixarea unei molecule de apă sau amoniac care produc deschiderea inelului.

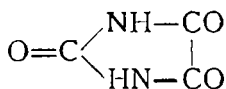
Ureidele ciclice. Aceste ureide care se găsesc în mare parte în natură, sunt corpuri heterociclice azotate. Cicloureidele se împart la rândul lor în trei familii: a imidazolului, a pirimidinei și a purinei. Fiecare familie cuprinzând cicloureide cu formula de o structură asemănătoare formulei uneia dintre aceste trei heterociclice fundamentale..

1. *Cicloureidele derivate dela imidazol.* Nucleul acestor cicloureide derivă dela imidazol sau glioxalină.

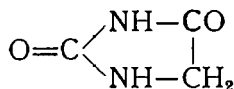


Aceste cicloureide provin din condensarea ureei cu un acid cu funcțiuni multiple sau complex substituie în alfa (1—2) sau cu acidul oxalic.

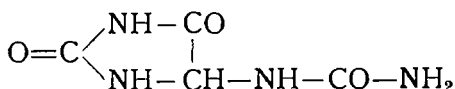
Din această familie fac parte:



Ac parabanic.

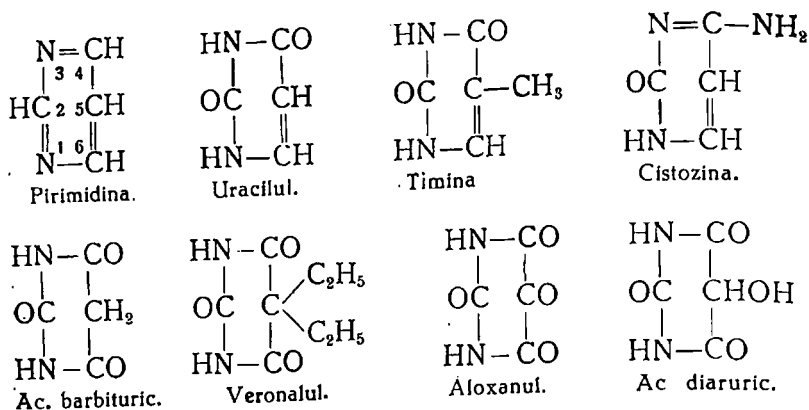


Hidantoina.



Alantoina.

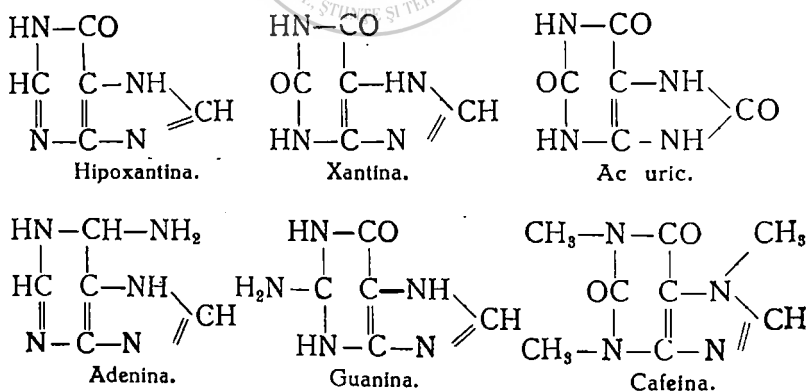
2. *Cicloureidele derivate din pirimidină.* Conțin un nucleu asemănător pirimidinei, provin din condensarea ureei cu acizii cu funcțiuni multiple substituie în beta (1—3), cele mai principale fiind cicloureidele derivate dela uracil sau oxipirimidinele și cele cari derivă dela acidul barbituric.



3. *Cicloureidele derivate dela purină.* Nucleul purinic rezultă din condensarea nucleilor pirimidic și imidazolic.



Dintre aceste cicloureide cele mai importante sunt:



Afară de acestea mai sunt și acizii nucleinici.

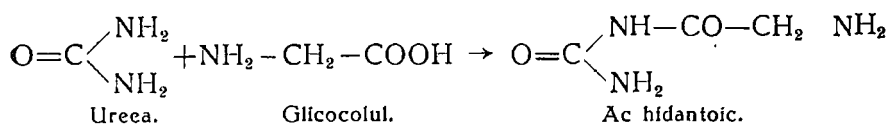
Ureidele sunt corpuri solide, nevolatile, mai mult sau mai puțin solubile în apă. Prin substituirea hidrogenului amoniacal al ureei, care este o baza slabă, printr'un radical acid, acesta mărește caracterul bazic al ureei. Multe ureide și în special ureidele

ciclice, care derivă din acizii bibazici, au un caracter acid, câteodată destul de pronunțat și lasă ca hidrogenul grupării NH să fie înlocuit prin metale.

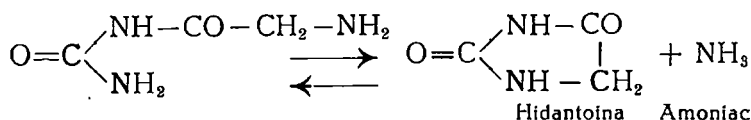
Aceste ureide, luate în totalitate, formează o grupă de compuși chimici, care din punct de vedere fiziologic, farmacodinamic și terapeutic au acțiuni și întrebuințare foarte variată. Cafeina, teobromina și teofilina sunt diuretice, tonice cardiace, iar cafeina mai este și tonic al activității cerebrale. Acidul uric este stimulent al apetitului, ameliorează starea generală, mărește rezistența față de bacilul Koch și este în oarecare măsură, antiseptic. Pe noi ne interesează în lucrarea de față cicloureidele care au o acțiune hipnotică, deaceia ne vom ocupa numai de cicloureidele din grupa hidantoinii și a acidului barbituric. Cicloureidele care derivă dela hidantoină și acidul barbituric, au toate acțiune hipnotică. Afară de această acțiune comună, unele sunt sedative și analgezice, iar altele având acțiune anestezică, pot fi utilizate în doză mai mare ca anestezice de baza.

Afară de acestea sunt unele ureide ciclice care au acțiune anestezică, antiseptică sau atipiretică. Vedem deci cât este de variată gama de acțiune a substanțelor chimice din grupa ureidelor.

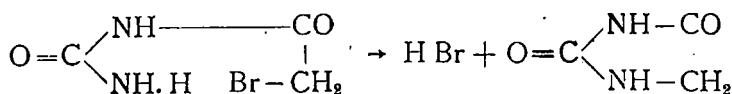
Hidantoina ia naștere prin condensarea ureei și a unui amino-acid, glicocolul, la 120 de grade.



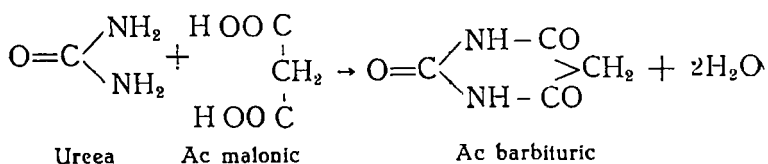
Acidul hidantoic, prin pierderea unei molecule de amoniac, se ciclizează și dă hidantoina; această reacțiune este reversibilă:



Se mai poate prepara prin încălzirea brom-acetil-ureei:



Derivații alcoilați ai hidantoinei sunt dotați cu proprietăți hipnotice slabe, însă acestea sunt foarte mult mărite dacă introducem în molecula lor un radical aromatic. Acidul barbituric sau malonil-ureea este ureida acidului malonic. Această ureidă se prepară prin condensarea ureii cu acid malonic în prezența anhidridei acetice sau a oxiclururei de fosfor (Cl_3OP).



Acidul barbituric ca și acidul malonic din care derivă, lasă să i se înlocuiască hidrogenul grupării $-\text{CH}_2$ prin Na, Br sau radicali alcoolici. Derivații alcoilați ai acidului barbituric au o putere hipnotică remarcabilă.

Ureidele constituie cel mai frumos exemplu de existență a nucleilor organici dotați cu proprietăți fiziologice speciale, în acest caz proprietăți hipnotice.

Prin fixarea pe acești nuclei a diversilor radicali: Cl, Br, C_2H_5 , C_3H_5 , C_6H_5 , aceștia vor modifica sau întări puterea hipnotică inițială a nucleului organic. Numim hipnofore, grupările chimice pe care dacă le introducem în molecula tip, determină apariția unei acțiuni hipnotice; iar grupări hipnogene moleculele tip de care se leagă grupările hipnofore. Grupările hipnogene, pot fixa grupări hipnofore identice sau diferite, dând naștere la hipnotice cu putere de acțiune variată. Pe cale experimentală s'a dovedit influența diversilor radicali, asupra puterii hipnotice; grupul metil este fără acțiune, grupul etil are o mare acțiune hipnotică. Această acțiune hipnotică merge crescând până la grupul alil, apoi scade. S'a mai constatat că acțiunea hipnotică a derivaților disubstituiți asimetrici este mai puternică decât a celor disubstituiți simetrici. Aceasta se explică, ca și la aneștize, prin faptul că radicalii hipnofori, modifică solubilitatea hipnoticelor în lichidele organismului și mărește puterea de penetrație a acestora în celulele vii. Puterea hipnotică crește în raport invers cu solubilitatea în apă, și în raport direct cu coeficientul de partaj $K = \frac{\text{sol. în grăsimi}}{\text{sol. în apă}}$.

Printre derivații barbiturici, numai cei disubstituiți sunt hipnotici, iar cei mai activi sunt aceia care au un număr total de 6—7 carboni în radicalii substituiți. Ramificarea radicalilor diminuează puterea hipnotică.

VI. UREIDELE CICLICE CUNOSCUTE ȘI INTREBUINȚATE AZI ÎN MEDICINĂ.

A) Ureidele ciclice din seria acidului barbituric.

Derivații alcoilați ai acidului barbituric, au următoare formulă generală:



în care R și R' sunt resturi alcoilate.

Acidul barbituric nu are proprietăți hipnotice. El poate fi administrat în doze destul de mari fără a produce somn.

Acidul barbituric dă naștere acidității sa grupării CH_2 legată de două grupări CO electronegative. Dacă substituim hidrogenii grupării $=\text{CH}_2$ prin radicali alcoilați alifatici sau arilici, obținem corpuri cu acțiune hipnotică. Fischer și Von Mering au fost primii care au studiat și au preconizat derivații alcoilați ai malonil-ureei ca hipnotici. Numai derivații disubstituiți au acțiune hipnotică deoarece persistența în gruparea $=\text{CH}_2$ a unui hidrogen electronegativ anihilează acțiunea hipnotică. Hidrogenii grupării $=\text{CH}_2$ pot fi înlocuiți cu grupări saturate sau nesaturate. Dintre aceste grupări, cele nesaturate conferă cea mai puternică acțiune hipnotică. Dacă aceste grupări sunt simetrice, acțiunea hipnotică este mai slabă, iar prin substituirea cu grupări disimetrice, obținem corpuri cu acțiune hipnotică maximă. Deci prin înlocuirea hidrogenilor grupării $=\text{CH}_2$ cu radicali nesaturați și disimetrice, obținem corpuri hipnotice cu acțiune maximă.

Dintre radicali substituiți în molecula acidului barbituric, radicalii etil, propil, alil, și fenil, conferă o acțiune hipnotică mai puternică. Aproape toate barbituricele când sunt introduse în or-

ganism se fixează pe centrii nervoși. Introduse în doze mari provoacă oprirea respirației, aceasta fiind una dintre caracteristicile nocive al acestor hipnotice. Aceste hipnotice produc moartea prin oprirea respirației, în acest timp sistemul cardio-vascular fiind puțin atins. Ele produc o rărire a respirației, a bătăilor cardiace și scad ușor presiunea sanghină. Dacă adăogăm barbiturice în lichidul de perfuziune ce trece printr'o inimă de broască sau iepure, acestea produc o dilatare a vaselor coronare. Aceeași acțiune o are și asupra vaselor unui creier izolat cât și asupra unui membru izolat căruia îi mărește volumul. Această vazo-dilatație se explică printr'o acțiune de origină periferică.

După structura lor chimică, hipnoticele din grupul acidului barbituric se împart în două grupe: grupa veronalului și grupa celorlalte hipnotice care diferă ca structură chimică de veronal.

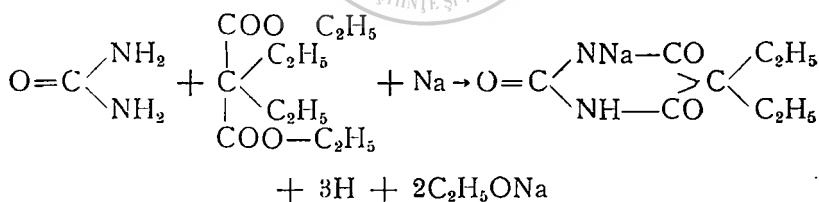
Grupa veronalului cuprinde toate hipnoticele care au ca tip veronalul și în molecula cărora nu sunt substituiți cu radicali alcoilați decât hidrogenii grupării $=CH_2$. Această grupă cuprinde cel mai mare număr de hipnotice, utilizat actualmente în terapeutică, care se caracterizează prin rapiditatea, profunzimea și durata lungă a acțiunilor hipnotice. După cum am mai spus, numai derivații disubstituiți au acțiune hipnotică iar cei mai activi sunt acei care au în total 6—7 carboni în radicalii introduși. Deoarece aproape toate hipnoticele din grupul veronalului sunt puțin solubile în apă, de cele mai multe ori le administrăm sub formă de cașete sau comprimate. Datorită faptului că aceste hipnotice se pot solubiliza prin adăogare de alcali, le putem administra și pe cale subcutanată, intravenoasă sau sub formă de clismă. În general, veronalidele sunt hipnotice bazilare, însă administrate în doză mare, ele au acțiune atât bazilară, cât și corticală. Introduse pe cale intravenoasă la câine, ele se fixează mai mult în creier și măduvă, mai puțin în splină și aproape de loc în ficat și în rinichi. În sânge veronalidele se fixează mai ales pe hematii, plasma conținând o cantitate mică. Veronalidele se elimină prin urină, ele având chiar o acțiune diuretică. Această eliminare se face lent, în timp de 10 zile, în primele 4 zile eliminându-se o cantitate mai mare. Administrarea diureticelor nu accelerează ritmul de eliminare al veronalidelor. Administrate per os în doză terapeutică, veronalidele acționează în general asupra fazei encefalice a somnului simplu. Unele dintre ele, în anumite doze, acționează numai asupra zonelor psihomotrice, di-

minuând excitabilitatea (luminalul în epilepsie). Administrate pe cale intravenoasă în doză mai mare ca de obicei, unele veronalide acționează asupra măduvei și provoacă somn cu anestezie. Acestea se utilizează ca anestezice de bază. Dozele mari (toxice) acționează asupra bulbului. Această fază toxică se caracterizează prin somnolență, trismus, scăderea presiunii sanghine, a temperaturii, comă, oprirea băților cordului sau a respirației. Dozele toxice nu se cunosc cu mare precizie, însă în general, din cauza toxicității lor, veronalidele constituiesc un grup de medicamente care trebuiesc mânuite cu mare atenție. Veronalidele se pot acumula în urma unor administrări repetate și pot da fenomene de intoxicație, accidente nervoase, digestive și cutanate (barbiturism).

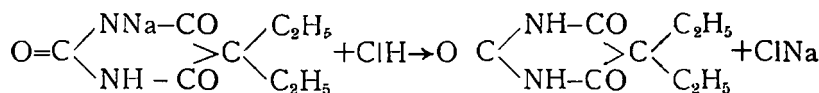
Acidul dietil-barbituric. (Veronal, malonal, barbiton, barbitol, dietil-malonil-uree).



Veronalul se prepară din uree, în soluție alcoolică, plus dietil-malonat de etil, care se fierb în prezența sodiului.



Acidifiind amestecul cu HCl, acesta liberează veronalul din combinația sodică și obținem veronalul pur.



Veronalul se prezintă sub formă de paete (cristale) incolore, inodore, cu gust puțin amăruiu, solubil în apă rece 1 p. la 170, în apa caldă 1 p. la 17, solubil în eter, acetonă, alcool cald, puțin solubil în alcool rece, cloroform, alcool amilic, benzen. Este ușor

sublimabil, punctul de fuziune 190° — 191° , soluția sa apoasă dă o reacție ușor acidă. Veronalul se disolvă ușor în soluțiile alcaline de sodiu, potasiu, amoniac și carbonații alcalini, dând combinațiuni saline pe care le putem izola în stare cristalină.

Veronalul poate fi diferențiat de succedaneele lui printr'o serie de reacții microchimice. O soluție de 0,10 gr. veronal în 3 cc. sodă 1% se agită cu un cc. soluție de clorură mercurică 5% ; prin adăogare de 5 picături de soluție normală de sodiu se va forma un precipitat de oxid mercuric. Oxidul mercuric se disolvă la rece, iar prin încălzire se formează un precipitat cristalin, format din o moleculă de veronal și două molecule de veronal mercuric. În cazul propanolului, oxidul mercuric nu se disolvă complet la rece, numai la cald și se formează un precipitat pulverulent. Cu luminalul, oxidul mercuric se solubilizează complet la rece, iar la cald nu dă nici un precipitat. O reacțiune de colorare pentru a diferenția veronalul de luminal este următoarea: disolvăm, 0,01 până la 0,02 gr. din substanță în 4 cc. acid sulfuric conc. adăogăm 1 cc. formol oficial și încălzim la baia marină 1'. Cu veronalul lichidul este incolor sau puțin galben. Luminalul colorează lichidul în roșu caracteristic.

Pentru ca veronalul să poată fi utilizat trebuie să prezinte caracterele mai sus, să se disolve în acid sulfuric oficial fără a-l colora, ori supus la calcinațiune să se volatilizeze complet fără a lăsa reziduu, sau maximum 1^o/₁₀₀. Veronalul a fost introdus în terapeutică de Fischer și Von Mehring în 1905. Administrat pe cale digestivă se absoarbe rapid, deoarece după 30' apar efectele sale hipnotice. 90% din cantitatea administrată se elimină lent prin urină fără a o modifica în timp de 5—9 zile, iar restul de 10% este distrus în organism printr'un proces încă necunoscut. El întârzie procesul de desasimilare al albuminelor, eliminarea azotului, fiind diminuată. În doză mare scade temperatura și presiunea arterială prin acțiune centrală asupra bulbului și prin vasodilatate periferică. În doză de 0,30—0,50 gr. veronalul produce un somn calm liniștitor de 8—10 ore, doza hipnotică variind după persoană și caz, fiind nevoiți uneori să dăm pentru a provoca somnul 0,70—0,80 gr. Deșteptarea se face fără senzații desagrababile, sunt și cazuri când produce turburări ca: cefalee, greață, vărsături. Uneori deșteptarea este urmată de o stare de somnolență care poate dura mai multe ore. Obișnuința față de veronal este diferit apreciată. Unii susțin că nu se produce,

iar alții spun că după o întrebuințare îndelungată se produce obișnuința și pentru a menține efectul este necesar să mărim doza. Doza toxică este variabilă, de obicei 3—5 gr. sunt suficiente pentru a produce moartea, totuși există cazuri în cari moartea nu se produce decât după ingerarea unei cantități mai mari, 7—8 gr. Steinitz consideră ca intoxicație ușoară, aceea produsă de o doză sub 5 gr., și ca intoxicație gravă aceea produsă de o doză peste 10 gr. În aceste cazuri somnul poate dura 15—24—48 ore fără întrerupere. Pericolul barbituricelor în aceste cazuri constă în aceea că se poate opri respirația. Dozele mici luate mai multe zile consecutiv pot produce palpitațiuni, puls accelerat, turburări în mers, vorbire, vedere, tremurături, pareze musculare, o senzație de epuizare, greutate în cap, cefalee, exanteme scarlatiniforme, erupțiuni pemfigoide, dar mai ales o stare de somnolență persistentă. În aceste cazuri, accidentele nu sunt în raport cu doza. Doza hipnotică fiind foarte apropiată de aceea care poate produce inconveniente, va trebui să fim prudenți în administrarea veronalului. Se poate ca acest medicament să se acumuleze în căile digestive și solubilizându-se la un moment dat, produce aceste fenomene. Dacă doza ingerată a fost mai mare, produce un somn profund care durează 24—48 ore, apoi o veritabilă anestezie cu abolirea reflexelor, hipotermie, transpirații, paralizia pupilei, respirații încetinite, limbă saburală, sfincterele relaxate, iar în cazuri grave comă, mioză, puls slab, diminuarea apoi oprirea respirațiilor și moartea. În cazuri de intoxicație facem respirație artificială prelungită, administrăm diuretice, facem spălături stomacale, dăm stimulente cardiace (sparteină, cafeină, oleu camforat), iar pentru a împiedica deshidratarea organismului dăm ser, pe cale rectală goutte á goutte. În unele cazuri dă rezultate bune și veneseția (puncțiile vneose). Veronalul se prescrie la adulți în doză de 0,25—0,50 gr. sub formă de comprimate sau cașete, la femei și copii 0,25—0,30 gr. sau $\frac{1}{2}$ de comprimat. Se mai poate prescrie și sub formă de clisme: veronal sodic 0,50 gr., cloruro de sodiu 0,20 gr., apă distilată qsp. 20 gr.; sau sub formă de injecții intramusculare în doză de 0,50—1 gr., sau 5—10 cc. din soluția de 10%. Doza maximă pro dosis este de 0,50 gr., iar pro die este de 1 gr. La copii se dă în doză de 0,01—0,015 gr., pe an de vârstă. Se administrează în momentul în care apare insomnia, dar mai ales seara, înainte de culcare, cu o băutură caldă (ceai, lapte) sau o băutură puțin al-

coolică, deoarece aceasta mărește solubilitatea și activitatea veronalului. Ne ferim de a administra veronalul multe zile în șir, penru că poate produce accidente, care în unele cazuri se pot produce și cu dozele terapeutice. Veronalul se prescrie mai ales în insomniile nervoase și mai puțin în insomniile dureroase cărorora va trebui să le tratăm cauza. Il prescriem deci: în insomniile nervoase datorite surmenajului, neurasteniei, psihozelor, demenței, sau în insomniile datorite cafeismului, diabetului, tuberculozei, (datorită unor proprietăți antisudorifice), gripei, bronșitei, și în insomniile bolnavilor atinși de desasimilație (cancer). Se mai prescrie în tusea convulsivă, vomismentele gravidice, rău de mare. Ca sedativ se dă în agitațiile alienaților și tremurăturile celor cu scleroză în plăci. El combate acțiunea emetizantă a morfinei și insomnia rebelă din cursul curei de demorfinizare. Este contraindicat în insuficiența renală, arterioscleroză, insuficiență circulatorie, hiposistolie, stază venoasă, astenie, vertije, boli infecțioase.

Medinalul: (veronalul sodic. Este sarea sodică a acidului dietil-barbituric).



Medinalul conține 90% veronal, are avantajul că se disolvă ușor în apă (1 p. la 5) și poate acționa mai repede ca veronalul. Din punct de vedere fiziologic, medinalul este mai puțin activ ca veronalul, dar mai puțin toxic. Medinalul are desavantajul că este amar și în soluție suferă o transformare a constituției moleculare care îi micșorează proprietățile hipnotice. În general toate sărurile sodice ale acidului barbituric suferă această transformare, ele fiind săruri solubile nestabile și cu acțiune hipnotică variabilă. Medinalul se prescrie în doză de 0,25—0,50 gr. pro dosis și 1 gr. pro die. Datorită solubilității sale se poate administra pe cale bucală, rectală și hipodermică sau intra-musculară. Deoarece este amar, pe cale bucală îl administrăm sub formă de porțiune cu un corectiv sau sub formă de cașete și comprimate. Prima doză va fi de 0,25 gr. iar în caz de nereușită vom repeta doza după o oră. Vom evita a da medinalul mai multe zile la rând deoarece pentru a obține același efect, va trebui să mărim doza cu 0,05 gr. în fiecare zi. Se prescrie în același cazuri ca și

veronalul. În caz de insuficiență hepatică și renală trebuie să fim atenți în administrarea lui.

Paranovalul. Este un amestec de veronal sodic și fosfat trisodic, în proporțiune echimoleculară. Este un preparat tot atât de solubil ca medinalul, mai puțin amar, mai puțin toxic și mai puțin activ ca veronalul și medinalul datorită ionului fosfat. Datorită acestui fapt, dozele de 0,25—0,75 gr. produc un somn ușor iar la deșteptare nu dă senzație de oboseală și nici alte senzații date de veronal. Doza maximă pro dosis este de 0,50 gr. iar pro die 1 gr. Se poate administra și în timpul mesei cu alimentele. Se administrează în aceleași cazuri, pe aceleași căi și sub aceleași forme ca și medinalul.

Codeonalul. Este un amestec de 12% dietil-barbiturat de codeină și 88% veronal sodic. Este o pudră cristalină albă cu gust amar, solubilă în 30 părți apă, solubilă în alcool. Are acțiune asemănătoare veronalului. Se dă ca hipnotic și sedativ nervos în doză de 0,30—0,60 gr. luat odată sau fracționat; pe zi se dă maximum 1 gr. Se administrează în epilepsie, delirium tremens. La copii se dă în tuse convulsivă.

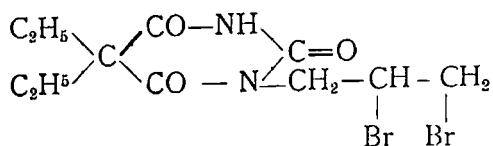
Veramonul. Este un amestec format dintr'o moleculă de veronal și două de piramidon. El are 28,5% veronal. Este o pulbere cristalină albă cu punctul de fuziune 95°—97°, greu solubil în apă rece, ușor solubil în apă caldă și disolvanți organici. Este un hipnotic slab, are mai mult o acțiune analgezică. Se prescrie în doză de 0,40 gr. de două-trei ori pe zi. Se administrează în migrene, nevralgii dentare, nevralgii ale trigemenului, dureri menstruale. În durerile tabetice putem da 1,20 gr. odată.

Veromidia. Este o soluție de veronal cu diverse plante exotice care îi măresc acțiunea antispasmodică. Ea conține 0,25 gr. veronal pe lingura de supă. Se prescrie ca sedativ al sistemului nervos în doza de o linguriță de cafea. 1—2—3 lingurițe sunt suficiente pentru a produce somn. În acest preparat veronalul este mai activ din cauză că este deja disolvat.

Somnatrilul. Este o asociațiune a veronalului (0,20 gr.) și a analgezinei (0,05 gr.), a cărei acțiune asupra sistemului nervos vegetativ este ușurată prin adăogare de tiroidină (1 mgr.) și fizostigmină ($\frac{1}{4}$ mgr.). Acțiunea acestor două substanțe, asupra pneumogastricului și simpaticului, joacă rol de mordant fiziologic pentru substanțele hipnotice, făcând ca micile doze să aibă efect. Deci asociațiunea veronalului acționează asupra sistemului

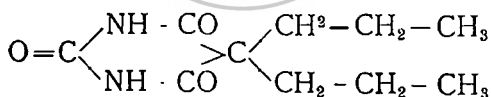
nervos vegetativ și produce mai ușor somnul la indivizii cu dezechilibru al sistemului nervos vegetativ.

Diogenalul. Este un dibrom-propil-veronal sau acid di-bromo-propil-di-etil-barbituric. Rezultă din acțiunea veronalului sodic asupra tribromurei de alil.



Este o pudră albă cristalină cu gust amar, puțin solubilă în apă, solubilă în alcool, eter, soluțiuni alcaline, benzol cald, oleu de olive cald, stabilă în prezența sucului gastric, cu punctu de fuziune 126°. Diogenalul se elimină lent prin fecale și urină, chiar după 20 de zile găsim brom în secrețiuni. Acest hipnotic bromat conține 41,6% brom, este mai puțin toxic decât veronalul. În doze de 1—2 gr. produce un somn calm de 5—7 ore. Se administrează sub formă de cașete de 0,25 gr. în doză de 0,50—1 gr. de trei-patru ori pe zi, ca sedativ nervos. Se dă în epilepsie în doză de 1 gr. de două ori pe zi dimineața și seara.

Proponalul: (di-propil-malonil-uree, di-propil-barbitol). Se

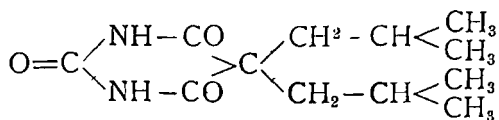


prepară prin condensarea di-propil-malonatului de etil cu ureea. Este o pudră cristalină, albă, cu gust amar, puțin solubilă în apă rece (1 p. la 1640 la 20 de grade), solubil în apă fierbinte (1 p. la 70), ușor solubil în alcool, eter și cloroform. Punctu de fuziune este la 145°. În doză de 0,10—0,20 gr. pe kg., la câine, produce moartea. Are aceeași acțiune ca și veronalul, se prescrie în aceleași doze, în aceleași cazuri și sub aceeași formă ca și acesta.

În doză de 0,15—0,30 gr. produce somn după 15'—40', somn care durează 6—10 ore. Proponalul are acțiune sedativă asupra durerii. În doze mici are efecte inconstante. Acest preparat nu prezintă inconveniente, este bine tolerat și se poate utiliza timp îndelungat. Se prescrie în doze de 0,10—0,35 gr. în tablete de

0,10 gr. sau sub formă de pudră în infuzie caldă. Se administrează și pe cale rectală.

Di-izo-butil-malonil-ureea: (acid di-izo-butil-barbituric, di-izo-butil-barbitol).



Acest hipnotic are o acțiune întru totul asemănătoare veronalului, nu prezintă niciun avantaj special și deaceia nu se întrebuințează atât de des. Produce însă somnul mult mai repede decât veronalul și este eliminat deasemenea mai repede. Asociând acest produs cu piramidonul și cafeina în proporțiile următoare: 50, 125 și 25 mgr., realizăm un amestec zis *optalidon* care are o foarte bună acțiune sedativă și analgezică asupra sistemului nervos. Se administrează ca analgezic, pe cale bucală sub formă de dragee sau cașete. Se dă în doză de 0,25—0,50 gr. care se poate repeta de două până la șase ori pe zi.

Amitalul: (acidul izo-amil-etil-barbituric, izo-amil-etil-ma-



lonil-ureea). Se prezintă sub formă de pudră cristalină albă, cu gust amar, puțin solubilă în apă (0,065 gr. %), solubilă în alcool, eter, benzen, punctul de fuziune 155°.

Dox îl consideră ca, cel mai bun dintre hipnoticele cunoscute. Este de 4 ori mai activ ca veronalul. Pe cale intravenoasă, în soluție cu glicol și în doză de 45—60 mgr. pe kg. de animal, produce o anestezie foarte bună la animalele de experiență și este recomandat în acest scop.

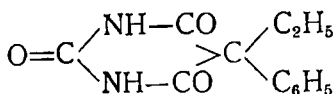
Amitalul sodic este mai solubil, se recomandă la om ca anesteziec de bază, administrat în doză de 20—25 mgr. pe kg. de animal în injecții intravenoase. În obstetrică amitalul se utilizează ca anesteziec administrându-l în acest scop pe cale rectală. Această anestezie este bună deoarece amitalul nu înlătură reacțiunile ritmice ale uterului și acest organ poate să reacționeze perfect la acțiunea extractului hipofizar.

Hexil-etil-malonil-uree. Praf alb cristalin, foarte puțin so-

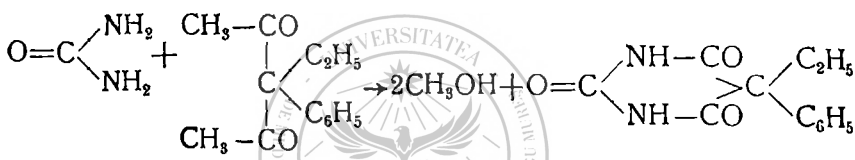
lubil în apă, solubil în alcool, eter, benzină, și în soluțiuni alcaline. Se topește la 112° — 113° .

Dintre derivații hexilici este singurul, care are o acțiune hipnotică superioară gardenalului, mai durabilă și mai puțin toxică.

Luminalul (feno-barbita lului, acid fenil-etil-barbituric, fenil-etil-malonil-ureea, gardenal).



Rezultă din condensarea fenil-etil-malonatului de metil cu ureea. A fost studiat din punct de vedere farmacodinamic de Impens în 1912 și introdus în terapeutică de Hauptmann



Se prezintă sub forma de pudră cristalină, albă, inodoră cu gust amarui, puțin solubil în apă, solubil în alcool, eter, disolvanții organici și alcalii diluați, este precipitat de către acizi. Punctul de fuziune este la 172 — 173° . Se volatilizează fără a se descompune. Prin diferite reacțiuni îl putem diferenția de produșii similari. *Reacțiunea lui Ranwez*: încălzim la baia marină $0,10$ gr. produs, $0,50$ gr. acid azotic și 2 cc de acid sulfuric. Obținem o soluție galbenă care, răcită și vărsată în 10 cc de apă, lasă să se depună la fund un precipitat cristalin. Dacă alcalinizăm amestecul, printr'un exces de amoniac, precipitatul se disolvă și se formează o colorațiune galbenă intensă. *Reacția lui Ranwez și Génot*: disolvăm $0,10$ gr. gardenal în 10 cc de acid sulfuric conc. și adăugăm $0,50$ gr. de azotat de potasiu. După $10'$ de stat la baia marină, răcim și diluăm încet cu 10 cc apă. Se formează un precipitat cristalin de nitrogardenal. Reducem acest precipitat prin adăogarea unui exces de oxid de zinc în licoare. Decantăm lichidul clar, care conține aminogardenal, răcim la 0 grade și disolvăm prin adăogare de $0,10$ gr. de azotit de sodiu. Obținem o soluție de

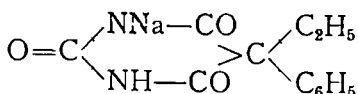
sulfat de di-azo-gardenal, care condensată în mediu alcalin cu diferiți fenoli ia diverse colorațiuni. Adăogând puțin beta-naftol și alcalinizând cu sodă, soluția se colorează în roșu ca sângele, cu fenol se colorează în brun închis.

Acest hipnotic este bine suportat de stomac. Luminalul traversează stomacul fără a se modifica, iar absorbția sa se face în mediu alcalin, în intestin. Luminalul se absoarbe la 20'—30' după ingestione, el se elimină aproape complet prin urină, fără modificări apreciabile ale stării sale chimice. Injec-tat intravenos, rărește ritmul cardiac și produce vazodilatare; rezultă o scădere a presiunii arteriale care ține câteva ore. La om, în doze terapeutice nu dă aceste rezultate. Luminalul rărește respirația și în doze forte o oprește complet, inima continuă să bată. La iepure el scade temperatura cu 2°—3° grade în ora care urmează după injecția intravenoasă. Acest medicament are o acțiune hipnotică și sedativă foarte marcată, asupra sistemului nervos. La iepure administrat intravenos, în doză de 0,07 gr. pe kg. de animal produce o perioadă de excitațiune foarte scurtă, apoi un somn profund și durabil de 10—12 ore. Acțiunea hipnotică, este urmată la iepure de paralizia trenului posterior care ține o zi sau două. La om luminalul provoacă un somn calm, fără vise, iar la trezire, individul se simte puțin amețit. Luminalul este mai toxic decât veronalul. Această toxicitate se datorește prezenței în moleculă a grupului fenil. Doza toxică este foarte apropiată de doza terapeutică. La broască produce moartea dacă îl administrăm subcutan, în doză de 0,50 de grame, deasemenea și la iepure administrat intravenos în doză de 0,15 gr. pe kg. de animal. La om chiar în doză de 0,10 gr. produce frecvent sau exantem cu prurit intens și generalizat, sau simptome analoage celor din astm, uneori o stare destul de serioasă de astenie. Administrat în doze mari sau timp îndelungat, provoacă accidente nimitate de francezi *micul gardenalism* (turburări de memorie, somnolență, turburări psihice, vertijee, titubațiune, cefalee, oboseală) și *marele gardenalism* (simptomele micului gardenalism plus erupțiuni, edeme, adenite, amaro-ză, atetoză, comă). În aceste cazuri de intoxicație cu luminal se fac spălături stomacale, se dau stimulente, tonice cardiace, se face respirație artificială, puncție venoasă, etc, același tratament ca și la intoxicațiile cu veronal. Ca sedativ nervos se dă în psihoze și crize de angină de piept, în doze mici

de 0,05—0,20 gr. înainte de apariția accesului sau în momentul apariției. Este un preparat suveran pentru a preveni și înălțura spasmele musculaturii netede și striate. Luminalul se utilizează ca hipnotic, dar mai ales ca sedativ al sistemului nervos. Dozele variază după subiect; la copil se dă 0,01 gr. pe an de vârstă, la adult se începe cu 0,10 gr. pe zi, doza obișnuită fiind de 0,20 gr. și cea excepțională de 0,40 gr. Luat în doze fracționate de 0,01 gr. de mai multe ori pe zi, medicamentul se compartă ca antispasmodic. Este indicat special pentru a face să dispară accesele convulsive în epilepsie, de asemenea se prescrie în coree convulsiuni infantile, eclampsie, pentru calma demenției, în insomniile nervoase, insomniile tenace, stări de excitațiune, nausee nervoase, vomismente incoercibile, hyperemesis gravidarum, migrene, deliruri alcoolice, hipertensiune, boala lui Basedow, angină de piept, în cura de demorfinizare, stări depresive și de excitație. Doza maximă pro dosis este de 0,40 gr., iar pe zi de 0,80 de gr. Doza hipnotică este de 0,15—0,20 gr. și se ia de obicei seara înainte de culcare cu o infuzie caldă. În convulsiunile sugacilor și ale copiilor mici precum și în coree, modificăm doza după vârstă; la sugaci de 6 luni și sub 6 luni, dăm 0,01—0,03 gr. pe zi. Efectul bun pe care îl are în tratamentul epilepsiei se datorește vasodilației cerebrale pe care o produce. Sub influența lui, crizele se atenuiază, dispar temporar și reapar când suspendăm tratamentul. În tratamentul epilepsiei, îl administrăm în afară meselor cu o infuzie caldă. Administrarea se face în doze fracționate deoarece va trebui să vedem cât este de susceptibil bolnavul față de acest medicament și pentru a nu întrerupe brusc tratamentul. Dozele administrate vor fi crescând și descrescând, începând cu 0,05 gr. pe zi și măbind doza cu 0,02 gr. la fiecare două zile. Continuăm cu administrarea dozelor mijlocii 0,10—0,30 pe zi, până la dispariția crizelor convulsive, când scădem, iar cu 0,02 gr. la două zile, până când ajungem la o doză de întreținere de 0,05 gr. pe zi. În tratamentul epilepsiei îl putem administra și sub formă de injecțiuni în lichidul cefalorachidian în doză de 0,10—0,80 gr. În insomniile se dă 0,10—0,20 gr. pe zi, în insomniile cu stări ușoare de excitațiune 0,20—0,40 gr. pe zi. În eclampsie și stări de agitațiune motrice 0,40—0,60 gr. pe zi sub formă de comprimate sau mai bine în injecțiuni din soluția 20%. Se găsește

în comerț sub formă de comprimate de 0,01 gr., 0,05 gr., 0,10 gr., 0,30 gr., sau în fiole cu soluțiuni de 10 și 20%. Este contraindicat în toate cazurile de insuficiență cardiacă și renală.

Luminalul sodic : (gardenal sodic).



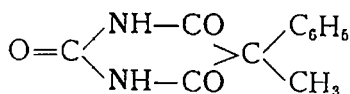
Este starea sodică luminalului. Conține luminal în porție de 90%. Se prezintă sub formă de pudră albă, puțin higroscopică, solubilă în 5 părți apă, foarte solubilă în alcalii diluați. Luminalul sodic în soluție apoasă, îi comunică acesteia o reacție foarte alcalină, însă lasă să se precipite luminalul prin adăogare de acid. Soluțiunile se alterează prin fierbere prelungită și nu vor putea fi păstrate mai mult de 10–15 zile deoarece suferă o alterație care reduce puterea hipnotică. Pentru că este mai solubil decât luminalul pur, se utilizează mai des. Grație acestei solubilități îl putem administra sub formă de clisme, în injecții subcutanate și la copii pe cale bucală, în soluțiuni din care o linguriță de cafea conține 0,02 gr. luminal sodic. Deoarece conține 90% luminal, pozologia și indicațiunile vor fi la fel ca ale acestuia. Administrat pe cale bucală în doza de 0,10–20 gr. produce un somn care durează 2–5 ore. Doza maximă pro dosis este de 0,40 gr. iar pe zi 0,80 gr. În epilepsie se administrează la fel ca luminalul; în eclampsie se administrează la fiecare 4 ore o injecție subcutanată de 0,06 gr.; în vărsăturile gravidice se procedează la fel.

Genistenalul (etil-fenil-barbituratul de sparteină) este o pulbere albă cristalină, solubilă în apă rece 1 : 700, în alcool 1 : 20, în cloroform 1 : 4. Descris în 1933 de F. și L. Mercier, genistenalul cristalizează anhidru, rămâne stabil la 100° și conține 70% luminal și 30% sparteină.

Acționând asupra sistemului nervos central și a celui vegetativ, genistenalul este un spasmolitic și neurodepresiv energetic. În doză mare produce bradicardie, vasodilatație și hipotensiune. Se întrebuințează ca antispasmodic, sedativ și hipnogen, cu indicațiunile luminalului modificate de acelea ale sparteinei. Se prezintă în dragee, care conțin 0,035 luminal

gina de piept, palpațiuni și tachicardie de origină tiroidiană și în nevroza cardiacă. Se găsește în comprimate de 0,33 gr.; doza este de 0,33 gr. de două, trei ori pe zi.

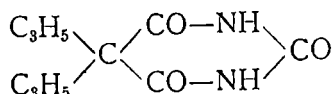
Rutonalul: (acid-fenil-metil-barbituric, fenil-metil malonil-uree.



Rutonalul este homologul inferior al gardenalului, și se poate obține ca și acesta printr'un proces identic. Este un produs cristalin, alb, cu gust amăru, puțin solubil în apă, solubil în alcool, eter și soluțiuni alcaline. Punctul de fuziune este la 220°. Prin microcristalografie îl putem deosebi repede de luminal. Luminalul cristalizează în formă de ariciu de mare, iar rutonalul în lamele hexagonale grupate ca un frunziș. Este mai puțin toxic decât luminalul. Are o acțiune hipnotică și sedativă mai bună ca a luminalului. În cazurile în cari bolnavii nu suportă luminalul, putem administra cu succes rutonalul. În cazul rutonalului nu observăm fenomenele de excitațiune și torpoare pe cari le produce câteodată luminalul la începutul tratamentului. Uneori, ca mai toți derivații barbiturici, provoacă fenomene de netoleranță, erupțiuni cutanate și dureri reumatoide. În aceste cazuri vom diminua doza jurnalieră. Are o acțiune mai accentuată decât a luminalului asupra strărilor de excitațiune și în special asupra insomniilor care însoțesc epilepsia. Acțiunea antiepileptică este datorită radicalului fenil. Supraveghind de aproape bolnavul și căutând prin tatonare doza optimă, putem suprima aproape în întregime acele și vertijele epileptice. Tratamentul va trebui continuat mai multe luni și se va întrerupe progresiv nu brusc, deoarece aceasta poate provoca o reparațiune bruscă a crizelor. Dă rezultate bune în stările anxioase, în general are aceleași indicațiuni ca și luminalul. Este bine să se încerce ambele hipnotice și numai după ce am constatat care dă rezultate mai bune, să instituim tratamentul. Rutonalul se poate asocia cu luminalul sau cu bromuri. În comerț se găsește sub formă de comprimate care conțin 0,20 gr. rutonal și în comprimate pentru copii care conțin 0,05 gr. Doza obișnuită pro die este de 0,20—0,40 gr. și se dă în două prize. Efectul este apreciabil numai după două-trei zile dela administrare. Uneori, pentru a obține efecte mai rapide și mai apre-

ciabile, putem mări doza pro die la 0,60—0,80 gr. După fiecare doză vom administra o ceașcă de tizană caldă.

Dialul (acidul dialil barbituric, dialil-malonil-ureea). Are o pu-



tere hipnotică de 4 ori mai mare ca a veronalului. Se prezintă sub formă de cristale albe, inodore, amare, fuzibile la 170°—171°, foarte solubil în alcool cald, solubil 1/30 în alcool rece, solubil în acetonă, ușor solubil în soluțiuni alcaline diluate, solubil în eter 1/20, în apă rece 1/2000, în apă fierbinte 1/150, foarte solubil în uleiuri, greu solubil în carbonați alcalini și insolubil în bicarbonați.

Această solubilitate mare în uleiuri îi asigură un coeficient de partaj mult mai mare ca al veronalului ($K = 0,06$ pentru veronal și 0,76 pentru dial), și o superioritate în ceea ce privește puterea hipnotică. La câine intravenos, doza hipnotică este de 3 etgr. dial pe kgr. și de 11 etgr. veronal tot pe kgr.

Soluția sa apoasă decolorează apa bromată și apa iodată, datorită prezenței funcțiunilor etilenice a radicalilor alil.

Dozarea dialului se face prin volumetrie în mediu alcoolic: el se comportă ca un acid monobazic în prezența fenolfaleinei.

Dialul este bine suportat de stomac, scade ușor tensiunea și nu produce obișnuință. În doze de 10—20 de etgr. produce somnul în 15—30 minute la unii bolnavi și abea după una-două ore la alții. În doze mici este sedativ.

În organism dialul se transformă complet în uree apă și acid carbonic, fapte pentru care nu se găsește niciodată în urină.

Ingestia unui gram de dial sau mai mult produce o intoxicație caracterizată printr'o comă, care survine aproximativ după o jumătate de oră și care este precedată de o ușoară perioadă de agitație. Aproape constant se produc modificări ale reflexelor. Uneori bolnavul, prezintă o ușoară dispnee, dar de cele mai multe ori se instalează o polipnee întovărășită de cianoză, răcirea extremităților, congestia feței și mai ales a mucoaselor, perturbări ale funcțiunilor sfincteriene și hipertermie. Starea comatoasă alternează cu faze de excitație. După 2—4 zile fenomenele toxice dispar progresiv, coma se atenuază, sensibilitatea reappare, sfincterele își reiau funcțiunea, dar uneori timp de câteva zile persistă cefalea, amnezia și turburările vizuale.

Întrebuințarea zilnică a dialului duce uneori la o intoxicație subacută cu un tablou clinic asemănător celui descris mai sus, care însă cedează după câteva zile dacă se întrerupe administrarea.

Dialul se prescrie în doze de 10—40 ctgr. în tablete, soluții și injecții. Ca sedativ: 5—10 ctgr.; ca hipnotice: o jumătate oră înainte de culcare 10—20 de ctgr.

Dialul a fost asociat cu alte medicamente fie pentru a i se mări puterea hipnotică, fie pentru a se obține alte acțiuni.

Dialul solubil. Dialul devine solubil în apa, căreia i s'au adăugat cantități potrivite de mono-etil-uree și etil-uretan. Se obține astfel o soluție în care 1 cc. conține 10 ctgr. dial și care se poate administra per os, subcutanat și intravenos. Pe cale parenterală dialul solubil se întrebuințează în stările de excitație ale psihonevrozelor și în cura de demorfinizare.

Cibalgina este o asociație de piramidon 3 părți cu dial o parte. Se prezintă sub forma unui praf alb-gălbui, inodor, amar, puțin solubil în apă și solubil în alcool. Se administrează în toate cazurile de dureri și mai ales în nevralgiile dentare, lumbago, migrene, durerea paroxistică a tabeticilor și cancerosilor, în durerile post-operatorii, în durerile artritice, în colicele hepatice și nefretice. Este un medicament bine tolerat, acționează și se elimină rapid. La morfomani permite micșorarea cantității de alcaloid injectat. Cibalgina nu produce obișnuință. Se întrebuințează sub formă de: a) comprimate, cari conțin 0,25 gr.: 1—4 pe zi; b) picături: 1 cc. conține XXX picături. Nu pot fi luate în cafea. Cele XXX picături conțin 0,25 gr.; c) ampule a 2 cc. destinate mai mult cazurilor grave. 1 cc. egal 0,20 gr. cibalgina. Se administrează subcutanat sau intramuscular 1—2 ampule pro die.

Dialacetina este o asociațiune de dial o parte cu alilacetina 2,5 părți. Are proprietăți hipnotice și sedative, la care se adaugă o acțiune analgezică și antitermică. E utilizată în nevroze, în nevralgii, sciatică, zona, afecțiuni febrile întovărășite de agitație sau delir, completează tratamentul epilepsiei și este un bun preventiv al migrenei. Ea este special indicată în insomniile tuberculoșilor, fără ca o întrebuințare îndelungată să producă un inconvenient.

Dialacetina se prezintă sub formă de comprimate cari conțin 0,35 gr. principiu activ. Doza sedativă: $\frac{1}{2}$ —1 comprimat. Doza hipnotică: 1—2 comprimate, seara.

Didialul este asociațiunea dialului (39%) cu etil morfina (61%)

În comerț se găsește sub formă de comprimate, cari conțin 0,025 gr. didial și 0,1 gr. dial, adică aproximativ 12% dionină. Este un succedaneu al dialacetinei. Ca sedativ și analgezie 1—3 comprimate pe zi; ca hipnotic 1—2 comprimate seara, în insomniile provocate de durere, în stări anxioase, în mania acută, în psihozele depressive și în cura de demorfinizare. Administrat (1—2 comprimate) micșorează perioada de excitație în anestezia cloroformică.

Hemipnalul este asociațiunea dialil-malonil-uratului de etil morfină (34 părți) cu alcoolul triclor-iso-butilic (966 p.). Este un hipnoanalgezie, puțin toxic, cu acțiune durabilă, bun mai ales în obstetrică, ginecologie și urologie. Atenuază durerile facerii fără să producă apnee sau oligopnee la noul născut, fără să influențeze prea simțitor contracțiunile uterine. De aceea este cu deosebire indicat în cazurile de rigiditate spasmodică a colului și de hipertonie uterină la primipare și nervoase. Hemipnalul poate fi utilizat preoperator sub formă de supozitorii în intervențiunile ginecologice și urologice, cari nu necesită anestezie generală. Există trei forme: cașete, supozitorii și ampule.

a) Un cașet conține:

Dial combinat cu dionină	0,0228 gr.
Alcool triclorobutilic terțiar	0,50 gr.

b) Un supozitor conține:

Dial combinat cu dionină	0,045 gr.
Alcool triclorobutilic terțiar	0,655 gr.

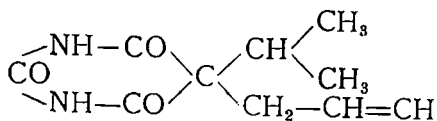
În nașteri se vor administra 4—8 cașete ori 2—3 supozitorii în momentul când dilatația colului a atins 2—3 cm. și când durerile sunt stabilite.

c) Ampulele de o capacitate de 3 cc. în afară de hemipnal conțin papaverină, sulfat de stropină și coramină, pentru a evita vago-tonia și depresiunea. Ele se întrebuintează în cazurile când se urmărește un efect mai rapid ori când există o intoleranță rectală. Administrând subcutanat sau intramuscular nu se vor depăși 3 ampule pro die.

Hemipnalul are o serie de contraindicațiuni: inerția uterină și insertia joasă a placentei. El trebuie administrat cu prudență în eclampsie, în afecțiuni pulmonare, hepatice, cardiace și renale.

Hemipnonul este un succedaneu al precedentului în care dionina a fost înlocuită cu heroină.

Numalul a fost preparat în 1920 de Preizwerk și este acidul isopropil-alil-barbituric.

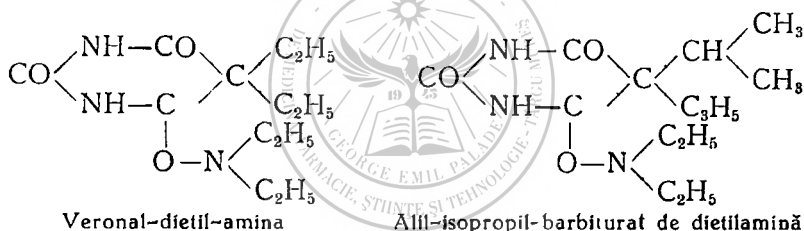


Se prezintă sub formă de cristale incolor, amare, fuzibile la 138°, puțin solubil în apă, solubil în alcool, eter și clorofom. La turnesol soluțiunile sunt neutre.

Se prepară prin acțiunea unui derivat alilic halogenat, bromura de alil, asupra iso-propil-barbituratului de sodiu. Acțiunea hipnotică a numalului este de 4—5 ori mai mare decât a veronaului.

Se administrează seara cu 1/2 oră înainte de culcare în doză de 10—30 de ctgr.

Somnifenul.



Wiki a combinat dietil-amina cu acidul alil-iso-propil-barbituric obținând alil-iso-propil-barbituratul de dietil-amină care amestecat în părți egale cu veronal-dietil-amina constituie *somnifenul*. Ambele săruri se prezintă sub aspectul unor cristale foarte solubile în apă și cu un miros aminat desagrecabil. Această mare solubilitate a *somnifenului* se datorește prezenței dietil-aminei care-i mărește stabilitatea și activitatea hipnotică. Este unicul preparat lichid stabil din grupa barbituricelor.

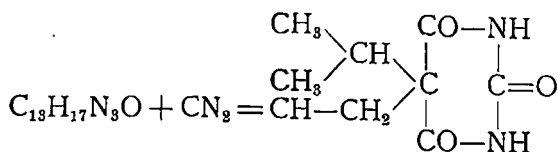
Somniferul este bine tolerat și nu se descompune sub influența secreției gastrice. În intestin se absoarbe repede. Nu se acumulează în organism, de unde și posibilitatea de a fi administrat câteva zile în șir. *Somnifenul* este mai puțin toxic decât celelalte barbiturice și de aceea are o zonă de maniabilitate foarte mare. În dozele terapeutice este în general lipsit de acțiune secundară nocivă. Asupra inimii de om și de animale, aceste doze nu produc efecte. Dozele

mari sunt hipotensive, iar cele toxice scad amplitudinea și numărul contracțiilor cardiace. După J. J. Bouckaert injecțiile intravenoase de 0,05 cc.—0,01 cc. pe kgr. produc o ușoară narcoză fără modificarea mișcărilor respiratorii; 0,2 cc.—0,4 cc. pe kgr. produc o narcoză profundă cu o scădere a eliminării bioxidului de carbon care variază dela 15—50%; iar dozele cari provoacă o narcoză perfectă accentuează aceste fenomene. Numărul și amplitudinea mișcărilor respiratorii scad cu atât mai mult cu cât somnul este mai profundă. Pericolul administrării somnifenului ca și de altfel a tuturor barbituricelor îl constituie paralizia respiratorie, care odată instalată poate fi combătută cu coramină și cardiazol.

Ca toate barbituricele, somnifenul este diuretic. La epure dozele mici (0,1 cc. pe kgr.) provoacă o ușoară hipotermie, care se accentuează dacă mărim doza.

Se prezintă sub 2 forme: picături (XXX pic. egal 1 cc.) și ampule (2 cc.). XX—LX picături administrate bucal sau rectal provoacă somnul după 1/2 oră. Poate fi întrebuințat astfel în răul de mare (de 3 ori câte 20 de picături pe zi). Asociat cu clorhidratul de morfină (5 mgr.), acțiunea hipnotică se produce cu o doză foarte mică de somnifen. Injctat intramuseular, somnul se produce rapid cu 2—3 și excepțional 4 cc. In cazul injecțiilor subcutanate ele trebuiesc practicate profund, pentru a nu produce necroze cutanate. Este recomandabil pe această cale în maladiile mentale, deliruri, encefalita epidemică, tetanos, etc. Pe cale intravenoasă (4 cc.) somnifenul are un efect aproape imediat și produce un somn de mai multe ore. Cooperează în anestezia generală a omului și animalului.

Allonakul. Iso-propil-barbiturat de di-metil-amino-antipirină. Este o combinație echimoleculară de di-metil-amino-antipirină (62,5%) și de acid-alil-iso-propil-barbituric (37,5%).



Este o pulbere galbenă cristalină, cu gust amar, puțin solubilă în apă. Punctul de fuziune 92,5 grade. Soluțiunile apoase și alcoolice se disociază; soluțiunea benzenică este stabilă.

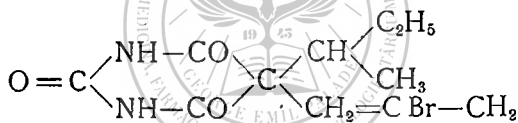
Cristale incoloro și inodore, fuzibile la 138°—139°, puțin solubile în apă, solubile în eter și benzină și în soluții alcaline, foarte solubile în alcool metilic, cloroform, acetonă, etc. Soluțiunile de sandoptal decolorează soluția acetică de brom și soluția de permanganat de potasiu. Cu alcali dă săruri solubile, pe cari acizii le descompun ușor.

Sandoptalul este sedativ și hipnotic întrebuințat în agitațiuni morbide și insomnii. Nu produce accidente secundare, iar obișnuința se produce greu.

Este bine tolerat în special de bătrâni, cari suportă în general rău barbituricele. În insomnii doza obișnuită este de 0,20 gr. În dureri poate fi asociat cu analgeziei curenți. Se găsește sub formă de dragee de 0,20 gr.

Optalidonul. Introdus în terapeutică de Michaud, analgezie, sedativ și antinevralgie, este o asociație de sandoptal, di-metil-amino-fenazon și cafeină. Se administrează în dragee și uneori în cașete în doze de 0,25 gr.—0,50, repetate de câteva ori pe zi.

Pernoctonul (butil-bromo-propenil-maloniluree).



Pulbere albă microcristalină, insolubilă în apă, cu punct de fuziune la 130°—132°, solubilă în alcool și în alcali. Pernoctonul este soluția apoasă 10% a sării sodice a acidului de mai sus.

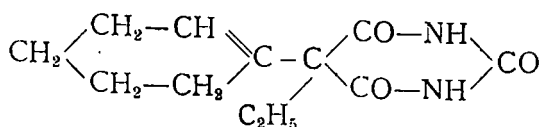
Pernoctonul este hipnotic și adjuvant al anesteziei generale. Mai este întrebuințat pentru a atenua durerile de facere.

Înainte de anestezie se injectează 0,5-1 cc. de fiecare 10 kg. greutate, pentru a diminua cantitatea anestezicului, injecție care trebuie făcută încet (1 cc. pe minut). Deșteptarea se produce după 2—5 ore. Presiunea arterială scade ușor. Se pare că pernoctonul nu se poate întrebuința fără pericol în afecțiunile tiroidiene și în alterațiunile renale.

În analgezia obstetricală părerile sunt împărțite: cei mai mulți susțin că nu scade contractiile uterine și că durerea este atenuată.

În insomnii și în psihiatrie doza este de 0,05 gr. Ca adjuvant operator se administrează injecție intravenoasă de 0,20—0,30 gr., după greutatea corporală. Ampulele utilizate conțin 2 cc. dintr-o soluție 10%.

Phanodormul (acid feni-etil-barbituric tetrahidrogenat).

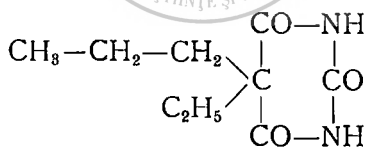


Este acidul ciclo-hexenil-barbituric (ciclo-hexenil-malonil-carbamid,, ciclo-hexenil-malonil-uree, tetra-hidro-gardenal). Cristale albe, fuzibile la 173°, puțin solubile în apa rece, solubile ușor în apa caldă, în care cristalizează după răcire, solubile în alcool și soluții aleanice. Soluțiile phanodormului sunt acide la turnesol. Este sedativ și hipnotic mai puțin energie decât gardenalul, dar și mai puțin toxic. În organism este ușor resorbit și distrus. Eliminarea se face rapid.

În doză de 0,1—0,2 gr. provoacă după 1—2 ore un somn de 5—7 ore. Uneori somnul se produce și mai repede (după ½ oră), alteori sunt necesare doze de 0,3—0,5 gr. Amețeli și cefalgie se observă rar după deșteptare. Phanodormul scade ușor frecvența respirațiilor, numărul pulsațiilor, presiunea sanghină și temperatura.

Ca hipnotic se dau 0,1—0,2 gr. cu o oră înainte de culcare. Ca sedativ se dau 0,1—0,2 gr. pro die în doze fracționate.

Sonerylul.



Este acidul N-butil-etil-barbituric sau Buto-barbitalul. Sonerylul se prepară în modul următor: alcoolul butilic normal este eterificat și transformat pentru a se ajunge la butil-etil-malonatul de etil; acesta din urmă este condensat în prezența etilatului de sodiu; sarea sodică obținută este tratată cu acid clorhidric pentru a se obține acidul barbituric corespunzător.

Sonerylul se prezintă sub formă de ace fine prismatice albe, fuzibile la 123°, de un gust ușor amar. Este solubil în eter, acetonă, eter-acetic, benzen, alcool etilic, toluen, tetraclorură de carbon. În apă la 100° se disolvă 1 gr. la 100 cc., iar la 20° numai 0,375 gr. Sonerylul este solubil în alcali caustici și în carbonați, sub această

formă se colorează în violet prin adăogarea unei picături de permanganat de potasiu 1%.

Hipnotic mai activ ca veronalul, sonerylul este medicamentul tuturor insomniilor nervoase, dureroase și febrile.

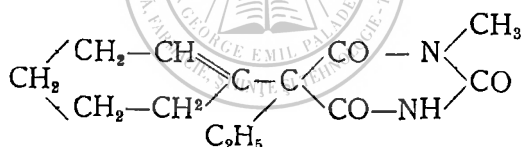
Intravenos la câine, doza hipnotică este de 0,035 gr., iar doza mortală este de 0,10 gr. La șoarece doza letală este de 0,18 gr. pe kg. de animal.

Acțiunea sonerylului este durabilă și nu produce simptome neplăcute la deșteptare. Deasemenea nu produce obișnuință.

Sonerylul a dat rezultate în unele nevralgii și în epilepsie. El poate fi administrat sub formă de cașete, pachete, comprimate și injecții. Pe cale bucală se începe cu 0,10 gr., pentru a ajunge, după toleranța individuală, la maximum 0,20 gr.

Desplas, Launoy și Chevillon au utilizat cu 24 de ore înaintea anesteziei per os, doze de 0,40—0,50 gr. în raport cu greutatea bolnavului, cu scopul de a calma bolnavii și de a evita complicațiile post-anestezice.

Evipanol. Acid N-metil-ciclo-hexenil-metil-barbituric. Este o pulbere cristalină albă, puțin solubilă în apă, solubilă la cald în alcool concentrat.



Evipanol este un hipnotic cu acțiune rapidă și ușor distrus în organism. Somnul se produce în 5—20 minute. Dozele eficace variază între 0,20—0,40 gr. și produc câteva ore de somn. Evipanol nu produce o obișnuință apreciabilă.

Evipanol sodic. Este derivatul sodic al precedentului. Este ușor solubil în apă, fapt care îl face mai maniabil. Este utilizat în concentrație de 1 gr. la 10 cc. apă. Acțiunea sa este rapidă și de scurtă durată. În organism evipanol sodic e distrus mai ales în ficat. În 13 minute epurele distruge ½ din doza narcotică. Asupra arterelor are un efect hipotensiv, iar dozele mai mari pot produce moartea prin paralizia respirației.

Evipanol sodic este întrebuințat în intervenții chirurgicale. El prelungește și completează narcoza, fiind sub acest raport un anesteziec de bază.

Soluția de injectat trebuie să fie proaspăt preparată. În general 6—8 cc. din soluția 10% sunt suficienți pentru a produce un somn de 10—20 minute.

Evipanal sodic are o serie de contraindicații: el nu va fi administrat în procesele inflamatorii ale căilor respiratorii, în peritonita generalizată, în afecțiuni septicemice grave, în vărsăturile incoercibile ale sarcinei, în ileus, la cașetici, în turburări circulatorii, la debili, și în cazul leziunilor hepatice parenchimatose.

Nembutalul (ac. etil-metil-butil-N-barbituric, ac. etil — (secundar) — amilbarbituric) a fost descris în 1931 de Magill și indicat ca anestezic de bază în doză de 0,12 gr., cu 1½—2 ore înaintea anesteziei chirurgicale, doză ce poate fi repetată, fără însă să se depășească 0,40 gr. Sunt întrebuințate soluțiuni 5%. Pe calea rectală a fost utilizat la copii în doză de 0,06 gr.

Durerile obstetricale pot fi calmate printr'o asociație de nembutal (0,18 gr.) cu cloral hidrat (1,50 gr.).

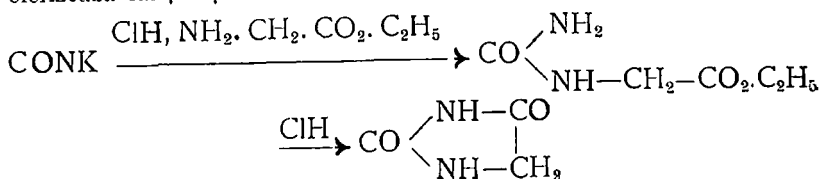
Pentalul (ac. ciclo-pentenil-etil-barbituric, ciclo-pentenil-etil-maloniluree) este o substanță cristalină incoloră; foarte puțin solubilă în apă și fuzibilă la 163°. Dă o sare de calciu solubilă și o sare de sodiu foarte solubilă în apă.

Studii întreprinse în Franța și Germania au stabilit, că unii derivați pentenilați au o putere hipnotică superioară veronalului. Sarea sodică a pentalului este de 2—4 ori mai activă decât veronalul sodic.

Doza eficace este de 0,10 gr. Somnul se produce în 15—30 minute și durează 6—8 ore. Sarea de calciu a pentalului este injectabilă subcutanat în doză de aproximativ 0,20 gr.

B) Ureidele ciclice din seria hidantoinei.

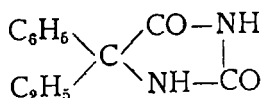
Hidantoina ia naștere din alloxan și allantoină prin reducere cu acidul iodhidric. Ea poate fi preparată în mod sintetic prin mai multe procedee, dintre cari amintim și pe acela care pornește dela eterul etilic al acidului hidantoic, care rezultă din condensarea cianatului de potasiu cu clorhidratul glicocolatului de etil. Încălzindu-l în prezența acidului clorhidric, se elimină o moleculă de alcool, se cicelizează lanțul și se formează hidantoidina:



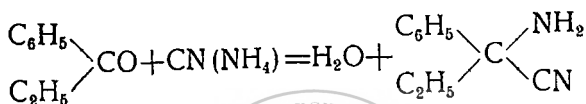
Proprietățile hipnotice ale hidantoidinei sunt mărite prin introducerea unui radical aromatic în moleculă.

Cele mai însemnate hipnotice din această grupă sunt:

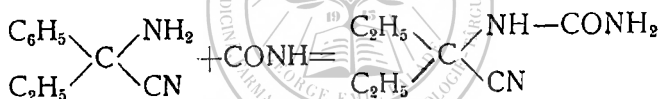
Nirvanolul. Acesta se prezintă sub forma unei pulberi albe, inodore, fără gust, fuzibilă la 199°—200°, foarte puțin solubilă în apă, solubilă în alcool și alcali. Are formula:



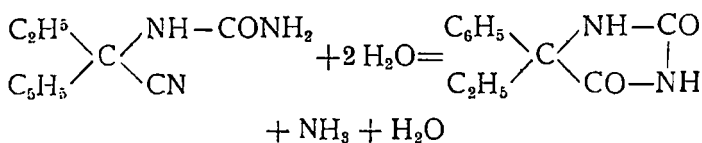
Nirvanolul se prepară plecând dela fenil-etilcetonă, care supusă acțiunii cianurului de amoniu, dă fenil-etil-amino-nitril- metan:



Clorhidratul acestui nitril aminat, în prezența cianatului de potasiu, dă prin condensare, nitrilul acidului fenil-etil-hidantocic:



Hidratând cu ajutorul acidului clorhidric, acest nitril se transformă în acid, își închide lanțul și dă naștere nirvanolului:



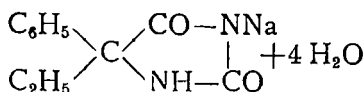
Nirvanol 0,10 gr. + 0,50 gr. calciu se colorează la cald în roșu violet, descompunându-se în amoniac și propionil-fenon, cu miros caracteristic.

O soluție de 0,10 gr. nirvanol în 2 cc. acid sulfuric conc., la care s'au adăugat 5 picături dintr'o soluție de azotit de sodiu 10%, se colorează în roșu prin formarea unui derivat azoic.

Acțiunea nirvanolului se aseamănă cu aceea a fenil-etil-malonilureei; el este însă mai puțin toxic. În doze mari el nu produce decât un eritem, inima și vasele rămânând neinfluențate. Uneori produce ambliopie, senzații de greutate cefalică etc.

Nirvanolul se prescrie în cașete sau în comprimate, ce trebuie dizolvate într'un lichid cald, în doză de 0,25 gr.—0,50 gr.

Nirvanolul sodic, este sarea sodică a precedentului, foarte solubilă în apă.



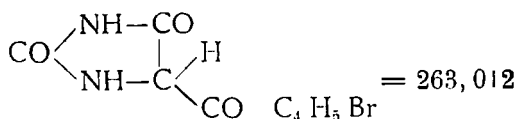
Este întrebuințat sub formă de soluții apoase și în injecțiuni hipodermice. Ampulele au o capacitate de 4 cc. și conțin 0,73 gr. sare sodică, ceea ce corespunde la 0,50 gr. nirvanol. Nirvanolul sodic prezintă inconvenientele nirvanolului.

Acetilnirvanolul sau fenil-etil-acetil-hidantoina se obține prin acțiunea clorurei de acetyl asupra nirvanolului sodic.



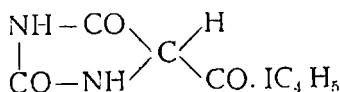
Este un praf alb, aproape insolubil în apă, solubil în alcool. Acetilnirvanolul este mai puțin toxic decât nirvanolul și nu produce eritem. Posologia este identică cu a nirvanolului.

Achibromina sau bromo-isovaleril-hidantoina, este o pulbere cristalină albă, fuzibilă la 150°—152°, aproape insolubilă în apă.



Acest derivat rezultă din combinarea clorurei de monobromvaleril ($\text{C}_4\text{H}_8\text{BrCOCl}$) cu hidantoină. Achibromina este sedativ și hipnotic. Ca sedativ se prescrie 0,2 gr. pro dosis și 0,4—0,8 pro die. Ca hipnotic: 0,5—0,8 gr.

Achiodina sau iodo-isovaleril-hidantoina.



Este o pulbere cristalină albă, aproape insolubilă în apă și fuzibilă la 150°. Are o acțiune sedativă asupra sistemului nervos. Se întrebuințează în aceleași doze ca și achibromina.

VII. INTOXICAȚIA CU BARBITURICE.

Intoxicația cu barbiturice sau barbiturismul este constituit din accidente ce se pot produce voluntar și involuntar. În primul caz este vorba de sinucigași; în al doilea putem încadra cazurile în care intoxicația se produce fie din eroare, fie în urma întrebuințării îndelungate a medicamentului; în toate cazurile însă apariția accidentelor este determinată de ingerarea unei doze mari de medicament.

Vallon și Bessièrè clasifică intoxicațiile cu barbiturice în: ușoare, mijlocii și grave. Această clasificare clinică ni se pare insuficientă. Ea reprezintă doar grade de intoxicație, cari uneori pot coexista la unul și același intoxicat. De aceea vom adopta descrierea lui Achard, care distinge în decursul intoxicației cu barbiturice două faze: a) o fază de excitație (phase ébriuse) și b) o fază comatoasă.

Faza de excitație, care poate dura 20—30 minute, se caracterizează mai ales prin amețeli, titubație, greață și extrem de rar prin vărsături.

Faza comatoasă este caracterizată la început printr'un somn ce are toate aparențele unui somn normal, însă ceva mai profund. Excitațiunile periferice mai provoacă unele reacțiuni, bolnavul murmură uneori câte un răspuns, reflexele se produc. Mai târziu coma se accentuează: apare hipotonia musculară, sensibilitatea tactilă și sensorială este abolită, reflexele tendinoase și abdominale dispar, sfincterele sunt atinse, producându-se uneori incontinență, uneori retenție; pupilele sunt dilatate, reacția lor la lumină este micșorată și chiar suprimate. Reflexul corneean este abolit. Deglutiția lichidelor se face cu greutate. Respirația este lentă și profundă, adesea stertoroasă, din cauza acumulării de mucozități. Pulsul de obicei regulat este uneori accelerat. Se poate observa adesea o hiper-

secreție salivară și sudori profuze. Culoarea feții este când palidă, când congestionată. Temperatura este normală, dar uneori puțin ridicată. Toate aceste simptome descrise sunt de altfel variabile și inconstante. O serie de alte simptome se mai pot ivi. Uneori crize delirante mai ales nocturne, au fost semnalate în cursul letargiei. Hald a descris chiar convulsii.

O serie de alte tulburări apar la indivizii cari uzează în mod obișnuit de barbiturice sau la trezirea din coma barbiturică. Câte odată apare o disartrie, asemănătoare cu aceea din scleroza în plăci. S'au mai observat tulburări de memorie, o dismnesie cu obtusie intelectuală și alterațiuni ale scrisului. Dintre accidentele oculare amintim: nistagmus (Sowden) și diplopia (Hassin și Wien). Oftalmoplegia externă (Tardieu, Sentis și Rimbaud) îngreunează diagnosticul cu encefalita letargică. Uneori se observă o revulsie a globului ocular, în jos (Aehard). În fine amintim „semnul ochilor de păpușe“ (bolnavul ține ochii deschiși în poziție șezândă și-i închide în decubit dorsal), care uneori se întâlnește și în encefalita letargică.

Ca accidente cutanate au fost semnalate eriteme polimorfe și pruriginoase, care pot fi urmate de descuamare și cari iau uneori un timp morbiliform (Kuben), scarlatiniform, bulos (Pernet), pemfigoid (Hald) și urticarian. Aceste eriteme se pot localiza pe torace (Wooley) ori pe prepuț și pe serot (Zeissler și Klausner). După Steiner aceste eriteme se produc numai în urma dozelor sub 2 gr. 50.

Temperatura rămâne adesea normală. Ea poate însă varia, bolnavul prezentând uneori hipertermie, altelei hipotermie.

Urina este adesea mai puțină. Altelei din contra se instalează poliuria. Au fost semnalate glicozuria (Neumann), albuminuria și cilindruria (Klausner) și uneori prezența de pigmenți și săruri biliare.

În sânge, cantitatea de uree poate să crească.

Evoluția acestor accidente este variabilă. Uneori se observă numai faza de excitație și în acest caz tulburările sunt trecătoare. Altelei deși coma s'a instalat, ea dispăre gradat și bolnavul își revine cu înecet. În fine în cazurile mortale, paralizia respiratorie și deficiența cardiacă progresează.

Durata fenomenelor toxice variază dela 3 ore la 6 zile. În medie ea este de 2—3 zile. S'au observat însă cazuri în cari moartea s'a produs abia după 9 zile.

La dispariția comei rămâne un anumit grad de astenic, care poate dura câteva săptămâni.

Moartea, în intoxicațiile cu barbiturice, este facilitată de complicațiuni și mai ales de leziunile organice consecutive ori anterioare: tulburări cardio-vasculare, congestia hipostatică și edemul pulmonar, pneumonia, nefrita acută hemoragică și ciroza hepatică.

La autopsie se găsește în general leziuni ușoare: o congestie ușoară a mucoasei gastrice cu puncte hemoragice, edem pulmonar, edem al piei mater, congestia encefalului și dilatația inimii.

Diagnosticul diferențial al intoxicațiilor cu barbiturice este făcut cu: encefalita letargică, coma uremică (bolnavii au însă un trecut renal și dozarea ureii sanghine rezolvă problema), coma diabetică (dispnee caracteristică și acetonurie), coma alcoolică (se trădează prin mirosul respirației), coma produsă de belladonna și hiosciamină (midriază), coma opiacee (mioză).

Pentru punerea în evidență a barbituricelor în lichidele organismului, se folosesc o serie de procedee. Cităm pe acela întemeiat pe formarea unui derivat xantilat cu xantidrolul; se determină formarea microscopică a cristalelor și punctul lor de fuziune. Depistarea barbituricelor în organe se face în modul următor: Se ține organul la baia marină în soluție 1% de acid tartric în alcool; se îndepărtează rezidiul cu o soluție alcalină; se agită cu eter pentru a elimina corpii grași; se acidifică, se tratează din nou cu eter, se purifică; se cristalizează de mai multe ori succesiv pentru a obține un produs pur, care va fi examinat determinându-i-se punctul de fuziune, reacția la nitratul de mercur și reacția la argintul amoniacal.

Tratamentul intoxicațiilor constă în spălături stomacale, cari pentru a fi eficace trebuie să se facă în primele 10 ore. S'a propus sângerarea masivă (500—600 cc.) pentru a debarasa organismul de otrava din circulație. Ca tratament simptomatic utilizăm strichnina în doze zilnice de 5 mgr.—50 mgr. Pentru susținerea cordului se vor administra cardio-tonice, iar pentru a înlesni eliminarea toxicului, diuretice. Au mai fost propuse injecțiile cu oxigen, coramina, adrenalina, etc. E bine să se evite congestiile hipostatice pulmonare ținând bolnavul într'o poziție semi-șezândă. În fine, în cazurile în cari alimentația devine imposibilă, se va recurge la alimentația artificială prin sonda esofagiană ori rectală.

CONCLUZIUNI.

1. Somnul este un proces biologic absolut necesar menținerii vieții, proces biologic ce stă sub dependența unui centru regulator, localizat cu siguranță în regiunea ventricolului al III-lea, într'o zonă ale cărei limite n'au fost încă precizate.

2. Insomnia este starea opusă somnului, produsă de cauze foarte variate.

3. Nareoza este o stare de somn provocată prin voința noastră în urma administrării substanțelor medicamentoase, numite hipnotice. După părerea noastră, nareoza este somnul provocat doar prin hipnotice nu însă și cel provocat prin anestezicele generale.

4. Hipnoticele sunt medicamente întrebuințate cu scopul de a produce un somn cât mai apropiat de somnul natural, prin acțiune directă asupra celulei nervoase.

5. Hipnoticele combat pe de o parte insomnia, iar pe de altă parte servesc la realizarea unei anestezii de bază, suprimând faza de excitație din anestezia generală.

6. Hipnoticele sunt medicamente ce trebuiesc administrate cu prudență, deoarece întrebuințate irațional pot produce intoxicațiuni.

7. Ureidele ciclice fac parte din grupa hipnoticelor azotate și sunt derivate alcoilate ale acidului barbituric, precum și ale hidantoiniei. Ele sunt ureide cu formulă în lanț închis.

8. Acidul barbituric, precum și hidantoina nu au ele înșile acțiune hipnotică, aceasta fiind proprietatea doar a derivaților lor.

9. Majoritatea ureidelor ciclice au acțiune hipnotică, unele însă au o acțiune anestezică, antiseptică sau antipiretică.

10. Dintre ureidele ciclice, cele aparținând grupului barbituric au o acțiune hipnotică mai marcantă; iar cele din grupul hidantoiniei au acțiune hipnotică slabă.

11. Barbituricele pot fi amestecate cu diferite alte substanțe,

cari le conferă acțiuni supra-adăugate. Ele pot fi amestecate și între ele însumându-și efectuate.

12. Toxicitatea ureidelor ciclice barbiturice variază, în general, ele sunt cu atât mai toxice cu cât puterea lor hipnotică este mai mare.

13. Maniabilitatea lor variază cu toxicitatea, ele fiind cu atât mai maniabile cu cât toxicitatea lor este mai mică.

14. Indicațiunea terapeutică esențială a ureidelor ciclice o constituie insomnia, atât de origine periferică, cât și centrală.

Cluj, la 28 Martie 1939.

Văzută și bună de imprimat:

Decan,
Prof. ION DRĂGOI.

Președintele tezei,
Prof. GH. POPOVICIU.



BIBLIOGRAFIE.

1. *Achard (Ch.)*: Les empoisonnements barbituriques. *Nouv. conn. med.* A. 6. N. 13. pag. 13. 1929, Paris.
2. *Arnozan (X.) et Charles (J.)*: Précis de thérapeutique. ed. Doin. Paris, 1928.
3. *Blum (P.)*: Précis de thérapeutique pratique. ed. Baillière. Paris, 1935.
4. *Busquet (H.)*: Les hypnotiques modernes. *La médecine an.* 5 N. 10. bis. p. 1. 1924, Paris.
5. *Carrière, Huriez, Willoquet*: Traitement du barbiturisme aigu. *Gazetta des Hopitaux*, 1934.
6. *Chassevant (A.)*: Pharmacologie. ed. Rudenat. Paris, 1907.
7. *Despres (A.) et Rathery (F.)*: Formulaire Bouchardat. ed. Alcan. Paris, 1932.
8. *Desodt (Ch.)*: Les barbituriques. Imprimerie Duriez Bataille. Lille, 1932.
9. *Gilbert (A.) et Michel (Ch.)*: Formulaire. ed. Doin. Paris, 1928.
10. *Herzen (V.)*: Guide formulaire de thérapeutique. ed. Baillière. Paris, 1927.
11. *Heinrich (F.)*: Les théories de la chimie organique. ed. Payot. Paris, 1925.
12. *Hugoncq (L.) et Florence (G.)*: Principes de Pharmacodynamie. ed. Masson. Paris, 1928.
13. *Henrijean (F.)*: Pharmacodynamie. ed. Baillière. Paris, 1913.
14. *Holleman (A. F.)*: Traité de chimie organique. ed. Lamertin. Bruxelles, 1927.
15. *Kollo (C.)*: Manual de Farmacie. ed. Inst. arte graf. Speranța. București, 1926.
16. *Lebeau (C.) et Courtis (G.)*: Traité de pharmacie chimique. ed. Masson. Paris, 1929.
17. *Lemoine (G.) et Minet (I.)*: Manuel de thérapeutique clinique. ed. Vigot. Paris, 1926.
18. *Martinescu (Gh.)*: Farmaco-dynamica. București, 1937.
19. *Martin (O.)*: Nouveau formulaire magistral. ed. Baillière. Paris, 1927.
20. *Manquat (A.)*: Précis de thérapeutique. ed. Baillière. Paris, 1923.
21. *Meyer (H. H.) u. Gottlieb (K.)*: Die experimentelle Pharmakologie als grundlage der Arzneibehandlung. ed. Urban. Berlin, 1933.
22. *Martinét (A.)*: Thérapeutique clinique. ed. Masson. Paris, 1926.

23. *Popoviciu (Gh.): Elemente de Fiziologie medicală.* ed. Transilvania. Cluj, 1933.
24. *Piéron (H.): Le problème physiologique du sommeil.* ed. Masson. Paris, 1913.
25. *Richaud et Hazard: Précis de thérapeutique et de pharmacologie.* ed. Masson. Paris, 1933.
26. *Roger (Gh.) et Binet (L.): Traité de physiologie normale et pathologique.* Vol. IX. ed. Masson. Paris, 1933.
27. *Roger (H.): Les troubles du sommeil.* ed. Masson. Paris, 1932.
28. *Swarts (F.): Cours de chimie organique.* ed. Lamertin. Bruxelles, 1927.
29. *Simonpietri: Le Sonéryl.* Les presses univ. de France. Paris, 1923.
30. *Tournay (A.): Sémiologie de sommeil.* ed. Doin. Paris, 1934.
31. *Tian (D.) et Roche (J.): Précis de chimie.* ed. Masson. Paris, 1935.
32. *Tiffneau (N.): Abrégé de Pharmacologie.* ed. Vigot. Paris, 1929.
33. *Weitz (R.): Formulaire des médicaments nouveaux.* ed. Baillière. Paris, 1935.
34. *Zekert (O.) u. Weis (E.): Austria Codex 1937.* ed. Springer. Wien.
35. *Zunz (E.): Eléments de pharmacodynamie spéciale.* ed. Masson, Paris, 1932.

