

DESPRE

# THEOCINĂ

DE

DOCTORUL C. MLADOVEANU



BCURESCI

Tipografia Jsac Binder, Strada Brezoianu No. 1

1903.



Biblioteca UMFST

DESPRE  
**THEOCINĂ**

DE

**DOCTORUL C. MLADOVEANU**

11027



15 MAY 2005

55 59

53.54

BCURESCI

Tipografia Jsac Binder, Strada Brezoianu No. 1  
1903.



## INTRODUCERE

---

Pe fie-care și numărul medicamentelor noui se înmulțesc, ele sunt experimentate și întrebuințate în grabă, cea ce face că de multe ori să nu avem o justă idee de valoarea unui medicament. Ori-care ar fi rezultatele ce am obține din întrebuințarea unui medicament, ele trebuiesc cunoscute așa cum sunt. Interesul unei lucrări, nu depinde numai de alegerea unui subiect mai ales în studiul medicamentelor, ci de observațiunea și expunerea justă a casurilor ce se prezintă. Tendința ce există la primii experimenterii, de a găsi numai calități medicamentelor ce întrebuințază, face ca aceste medicamente să fie căutate mai mult de bolnavi de cât de medici, care adesea pun la îndoială eficacitatea lor.

Aș dori ca prin rezultatul experiențelor mele de laborator asupra theocinei, precum și prin

efectele sale terapeutice ce am observat la bolnavi, să pot contribui intru cât-va la studiul acestui nou medicament.

In această lucrare voi arăta: acțiunea fiziologică sau farmacodinamică, experiențele ce le am făcut in laboratorul de terapeutică al facultății de medicină din Paris, efectele terapeutice ce le am observat asupra bolnavilor din spitalul Broussais, serviciul prof. de terapeutică A. Gilbert, dupe ce voi arăta mai întâi istoricul și voi face descrierea theocinei.



## ISTORICUL

---

Kossel la 1888 a găsit în ciăi theophyllina. În urma lucrărilor lui Emil Fischer și Traube s'a putut obține theophyllina pe cale sintetică (1895-1896) și această theophyllină sintetică fabricată de casa Bayer, astăzi este cunoscută sub numele de theocină. Casa Boehringer și fii, Mannheim-Waldof prepară și dânsa o theophyllină sintetică, au fost expuse mostre la expoziția de la 1900. Schmiedeberg și Ach în 1900 au arătat proprietățile diuretice ale theophyllinei, iar în Noembrie 1902 Minkovski e cel d'intăi care a întrebuintat theocina și a făcut cunoscut efectele sale terapeutice, Therapie der Gegenwart, nov. 1902, precum și Dresser la congresul de la Carlsbad 1902, unde comunică studiul farmacologic și efectele sale diuretice; apoi s'au ocupat cu

theocina următorii : Huchard in Journal des praticiens 1902 No. 51 ; Chevalier in revue de Therapeutique 1 fev. 1903 ; I. Meinertz in Therapeutische Monatshefte fev. 1903 ; Herm. Schlesinger Therapie der Gegenwart martie 1903 ; Hess într'un singur cas nepublicat ; Kraner Münch-med. wos. martie 1903 ; Huchard Journal des praticiens mai 1903 no. 20 ; Alex. Devars tesă Lyon 1903.

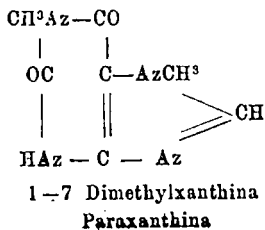
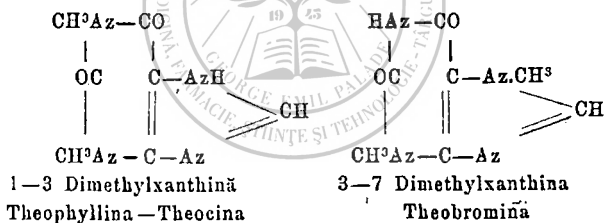




# THEOCINA

Theocina este theophyllina obținută pe cale sintetică de casa Bayer ; mai este o theophyllină produsă de casa Boehringer și fiu purtând numele de theophyllina sintetică. Studiul meu a fost făcut asupra theophyllinei sintetice preparat de casa Bayer cunoscută sub numele de theocină.

Ea este o dimethylxantina 1—3, isomer cu theobromina care e dimethylxantina 3—7 și cu paraxantina care e o dimethylxantină 1—7, pe când cafeina e o trimethylxantină 1—3—7.



Theophylina a fost extrasă din foi de ceaî de Kossel în modul următor :

Residul sirupos ce rămâne din extractul de ciai după ce mai întâi a fost extrasă cafeina se tratéză cu apă și cu amoniac și apoi se adaogă azotat de argint, care ne dă un precipitat. Se filtréză, iar precipitatul se pune să digere cu acid azotic, dupe aceia se filtréză din nou, soluțiunea e saturată de amoniac, avënd ast-fel precipitarea combinațiunilor argentice ale xantine și theophylinei. Sărurile de argint sunt descompuse prin hidrogen sulfurat și theophylina se separă de xantină prin cristalisare. Dificultatea de extracțiune și prețul său exagerat de scump 15,000 de fr. Kgr. a făcut să fie fôrte puțin încercată. Astă dî însă în urma lucrărilor lui Emil Fischer și Traube, ea se prepară sintetic de casa Bayer sub numele de theocină și de casa Boehringer și fiū sub numele de theophylina sintetică. S'a obținut sinteticese mai multe base naturale, dar au avut ca punct de plecare alți alcaloizi sau produși de decompozițiune a basei ce vrea să se constituie, din contră pentru theocină nu s'a întrebuintat de cât produse fôrte simple ca : acid carbonic, cyanhydric, acetic, formic și amoniac.

## Caracterile fisico-chimice.

Theocina se prezintă în pudră cristalină de o culoare albă. Ea se poate prezenta și sub forma de mari lamele clinorombice incolore, conținând o moleculă de apă de cristalizațiune. Ea perde această moleculă la  $110^{\circ}$  și se topesce la  $264^{\circ}$ . Gustul său e foarte amar.

Theocina e foarte puțin solubilă în apă rece și alcool rece. Solubilitatea ei merge crescând cu temperatura, la  $100^{\circ}$  e foarte mare, dar ea cristalizează în lungi ace la fundul vasului când temperatura lichidului devine mai inferioară. Ea e asemenea foarte solubilă în alcool ferbinte, în amoniac diluat și cinamat de sodă.

Dupe Dreser o parte de theocină pentru a se dizolva are nevoie :

	Temp. $15-18^{\circ}$ C.	T. $37^{\circ}$ C.
Apă distilată. . . . .	179 părți	85 p.
» aditionată de acid clorhidric 0,25% . . . . .	172 »	71.5 »
» » de sodă . . . . .	1% 64 »	39.5 »

de unde vedem că solubilitatea ei se mărește în stomac și mai ales în intestine. Ea este insolubilă în eter, cloroform, sulfur de carbon și corpul gras.

Soluțiunile de theocină au o reacțiune slabă acidă, hârtia de turnesol înmuiată în aceste solu-

țiunii devine roșiatică. Ea funcționează nu numai ca acid slab dând cu alcali săruri de amoniu, potasiu, sodiu; dar și ca baza vis-à-vis de acide dând săruri ca clorhidrate, citrate, benzuate și lactate.

Tratată cu acid nitric și supusă la evaporatiune într'o baie marie, theocina trebuie să lase un residuu galben care trece apoi la galben închis prin adăogire de sodă. Ea nu presintă reacțiunea murexidei.

Cu acid nitric și apă de clor fiind evaporată pe o baie de nisip ea lasă un residuu roșu sta-cojiu care apoi trece la violet cu amoniac și se decolorază cu sodă.

Cu azotatul de argint dă un compus foarte solubil în acid nitric slab, fiind puțin solubil în amoniac și care poate cristalisa în amoniac cald, care cu iodur de methyl în soluțiune methylică și încălțit la 100° ne dă iodur de argint și cafeină.

Theocina se deosibesce de theobromină, căci ea are o reacțiune slab acidă, pe când theobromina e neutră, de asemenea solubilitatea le deosibesce căci, pe când theocina se disolvă în 179 părți apă rece, pentru theobromină trebuie 1600. Ea se deosibesce foarte ușor și de cafeină care e neutră și dă reacțiunea murexidei, cea ce nu presintă theocina.

---

## PARTEA EXPERIMENTALĂ

---

Înainte de a expune acțiunea fiziologică sau farmacodinamică a theocinei, voi descrie experiențele ce am făcut asupra acestui medicament.

### I Experiență

5 Martie ora 6 p. m. s'a închis un epure de 1940 gr. pentru a strânge urina de 24 ore.

6 Martie, dupe 24 ore, fără medicament, urina 105 c. c.

7 » » » » » » » 90 »

8 » » » » » » » 95 »

9 Martie s'a injectat în vena auriculară un cc de soluțiune de theocină 1%.

10 Martie dupe 24 ore, urina' . . . . . 208 c. c.

Trebue însă observat că imediat în urma injecțiunii a urinat 70 cc.

## II Experiență

- 6 Martie, ora 3 $\frac{1}{4}$  p. m., epure de 2450 c.c.  
 7 » dupe 24 ore fără medicament, urina 97 c. c.  
 8 » » » » » » » 83 »  
 9 » » » » » » » 82 »  
 10 Martie, s'a injectat in vena auriculară 1 $\frac{1}{2}$  cc din soluțiunea 1%  
 11 Martie dupe 24 ore de la injecțiune, urina 112 c. c.  
 Acest iepure a urinat și densusul imediat dupe injecțiune 50 cc.

## III Experiență

- 7 Martie 4 ore p. m. un câine de 6 Kgr.  
 8 Martie dupe 24 ore fără medicament, urina 1330 c. c.  
 9 » » » » » » » 1470 »  
 10 Martie am administrat pe gură 0.10 de theocină  
 11 » dupe 24 ore cantitatea urinei . . 1520 cc  
 12 » fără medicament » » . . 1420 »  
 13 » theocină 0.10. inject. sub cutanată 1800 »  
 14 » fără medicament, urina . . . . 1500 »  
 15 » » » » . . . . 1280 »

## IV Experiență

- 6 Martie, epure de 1965 gr.

În acésta am căutat să observ mai de aprópe efectul diuretic și anume momentul când începe diuresa. Pentru acésta am întrebuințat procedeul următor : după ce am făcut laparatomia la acest animal, am căutat vesica urinară, pe care apucând'o cu o pensă, am scos-o afară din abdomen, și am comprimat-o pentru a o goli de urină ce conținea ; după acea făcând tracțiune asupra ei, ureterele devin aparente, care dupe ce le-am izolat, le trec pe dedesuptul fie-cărui ureter câte două fire. Trebuie să avem pentru acéstă operațiune două mici canule potrivite cu grosimea ureterelor. Capetele unuia din fiere, din fie-care parte le prind cu o pensă ca se le am la îndemână. Pentru a introduce canulele în uretere, trec indicatorul mânei stângi sub ureter și fiind ast-fel fixat pe deget fac o mică incisiune longitudinală care să intereseze numai grosimea unui perete, apoi introduc canulele în fie-care ureter și pe urmă cu firul cel liber, fixează pozițiunea lor în ureter. Cu modul acesta avem sub ochii noștrii secrețiunea urinară a fie-cărui rinichiū, observând varațiunea ce s'ar putea ivi în funcțiunea lor. Cantitatea de urină la iepurī fiind mică pentru a o măsura ne servim de numărul picăturilor fie-cărui canule, având grije bine înțeles de a avea canule egale. Fiind ast-

fel animalul preparat la ora 4.40 p. m. am început să culeg urina din ambele părți, sau mai bine Țis să număr picăturile de la fie-care canulă ; dupe 15 minute până la 4.55 p. m. am avut la dreapta 12 picături iar ln stânga 10. La ora 5 am injectat in vena auriculară dreaptă o picătură de theocină din soluțiunea 10/0 caldă, dupe 15 minute în ambele părți am avut câte 10 picături de urină. La 5<sup>1</sup>/<sub>4</sub> am injectat din nou încă 3 picături, dupe 15 minute, am avut la dreapta 11 iar la stânga 10 picături. La 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub> injectând încă 6 picături din soluțiunea de theocină, cea ce face in total 10 picături adică 0,005 theocină, atunci am observat dupe primul sfert de oră 25 picături de urină la dreapta și 20 la stânga; dupe acea nu am mai injectat, dar am căutat de a număra din sfert in sfert de oră numărul picăturilor și am avut :

de la 5<sup>3</sup>/<sub>4</sub> la 6 ore, 24 la dreapta și 20 la stânga,  
de la 6—6<sup>1</sup>/<sub>4</sub> am avut 26 la dreapta și 22 la stânga,  
de la 6<sup>1</sup>/<sub>4</sub>—6<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, au fost 33 la dreapta și 28 la stânga

## V. Experiență.

La 12 Martie, un iepure 1755 grame.

La ora 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> s'a făcut laparatomia, însă canulele nu au fost bine plasate, așa că numai stânga funcționa bine.



În această operațiune nu am putut să număr de cât picăturile ureterului stâng. De la orele 4—4<sup>1</sup>/<sub>4</sub> și de la 4<sup>1</sup>/<sub>4</sub>—4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> am avut câte 12 picături, atunci am injectat de odată 1 c. c. din soluțiunea de theocină 10/0 în ser fiziologic cald, imediat numărul picăturilor au devenit aproape intreit; așa de la 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—4<sup>3</sup>/<sub>4</sub> am avut: 28, în al doilea sfert de oră 25 picături și în al treilea 27.

## VI Experiență

13 Martie. un iepure 1790 grame.

Dupe ce am făcut laparatomia și am introdus canulele, am început să număr picăturile la orele 4.50. De data acesta le-am numărat din 10 în 10 minute.

Dupe 10 minute fără medicament am 4 picături la stânga și 3 la dreapta, apoi dupe alte 10 minute, 3 la stânga și 1 la dreapta; la 5.10 ore, 1 la dreapta și 1 la stânga, iar la 5.20 nici o picătură din nici o parte. Atunci la 5.40 am injectat 0.005 theocină în vena auriculară, imediat în cele 10 minute următoare de unde nu avusem nici o picătură, acum avem 14 la stânga 6 la dreapta; iar dupe alte 10 minute 18 la stânga și 8 la dreapta; la orele 6, 20 la dreapta și 15 la stânga; la 6.10, 31 la dreapta, 29 la stânga;

la 6.20, 32 la dreapta și 24 la stânga; la 6<sup>1</sup>/<sub>2</sub> numărul picăturilor au început să scadă având: 14 la dreapta și 9 la stânga. Această scădere se pronunță din ce în ce mai mult. Experiența se intrerupe la orele 6.50.

### VII Experiență

Vedând efectele diuretice ale theocinei, am căutat să observ ce influență are asupra presiunii sanguine, pentru acesta la 17 Martie, ora 4<sup>1</sup>/<sub>4</sub> am luat presiunea sanguina care era 14 în artera femorală stânga la un câine de 5 Kgr. și injectând 0.05 theocină, soluțiune în ser fiziologic 10/0, imediat presiunea sanguină s'a ridicat la 15 dupe care ea a scădut imediat la 14, apoi la 13. În același timp am cules urina din ambele uretere, care la început fără medicament în timp de o jumătate oră a fost 4 c. c.; iar dupe o jumătate oră de la injecțiune cantitatea urinei a fost de 7 c. c., de și presiunea sanguină nu s'a mărit.

### VIII Experiență

21 Martie 4,20 ore, epure 1920 grame.

Se face laparatomia, se introduce canulele în

ambele uretere. La începutul experienței timp de o jumătate de oră nu s'a putut număra picăturile, din cauză că canulele nu funcționau destul de bine, dupe ce s'a stabilit și devine egală cantitatea urinei de ambele părți la 4.50 ore, a fost în 15 minute 14 picături.

Atunci s'a injectat cu siringa lui Pravaz, cu un ac fin traversând pielea în parenchimul rinichiului stâng o picătură din soluțiunea de theocina 10/0; iar în cel drept o picătură de ser fiziologic, dupe un sfert de oră avem: la stânga 20 de picături iar la dreapta 15, apoi am injectat încă două picături, dupe acea avem: 31 la stânga și 20 la dreapta; dar în același timp urina se colorază în roșu și chiar se face un chiag în canula ureterului stâng, fiind nevoiți a întrerupe experiența.

## IX Experiență

26 Martie, 3 $\frac{3}{4}$  ore, câine 5 Kgr.

Trebue ales pentru această operațiune partea feminină a animalului, căci acesta alegere facilă foarte mult operațiunea găsirii ureterilor. La câini canulele ce introduceam pot să aibă la extremitatea liberă câte un tub de cauciuc prin mijlocul căruia putem să culegem foarte ușor u-

rina în vase așezate la distanță, căci la câini nu avem nevoie de a număra picăturile fiind-că cantitatea urinei fiind mai mare de cât la iepuri putem a o măsura. În această experiență am căutat să ved dacă theocina lucră direct asupra epitelului renal.

Dupe ce am cloroformizat acest animal, îi am făcut laparatomia și am așezat ambele canule în uretere, apoi prelungesc în sus incisiunea peretelui abdominal și caut atât în drépta cât și în stânga arterele renale; oprindu-mă aci încep să strâng urina din ambele uretere în vase separate, de la stânga într'o jumătate de oră am 2 c. c. iar la drépta 2.2 cc. Atunci injectez în artera renală stângă 2 picături de theocina din soluțiunea de 10/0 în ser fiziologic, iar în artera renală dréptă 2 picături de ser fiziologic. Acul cu care am injectat fiind foarte fin nu am avut nici o hemoragie. Cantitatea de urină după o jumătate de oră la stânga a fost de 4.5 c. c. iar la dréptă de 3 cc., după o altă jumătate de oră, cantitatea urinei a scăzut de ambele părți, având la stânga 2.8 c. c. iar la drépta 2.5 c. c.

## X Experiență

27 Martie, câine 7 Kgr.

Am procedat ca in cazul precedent, însă în loc să prelungesc incisiunea abdominală și să caut arterele renale, am făcut un alt procedeu: dupe ce am așezat bine canulele prevădute cu tuburi de cauciuc, am întors animalul și am făcut incisiunile lombare ca pentru nefrotomie, însă această operațiune e lungă și incomodă, așa că n'am putut avea un rezultat pozitiv căci secrețiunea urinară se micșorează din ce în ce mai mult cu totă injecțiunea de theocină ce-am făcut în artera renală stângă la început, iar în urmă în vena femorală.

### XI **Experiență**

28 Martie, câine de 8 Kgr.

Mai întâiu am făcut o injecțiune de atropo-morfină apoi după o jumătate de oră, l'am cloroformisat. După ce am făcut laparatomia și fixarea canulelor în uretere am început de a măsura cantitatea de urină care de la  $3\frac{1}{2}$ —4 a fost de 6. 2 c. c. la dreapta și 8. 3 c. c. la stângă, atunci am injectat în artera renală dreaptă două picături din soluțiunea de theocină  $10\%$  cea-ce face 0,001, cum însă de data acesta începătură produse o hemoragie, am cauterisat acel punct cu fierul roșu, imediat urina incetază de ambele



## ACȚIUNEA FIZIOLOGICĂ

### Acțiunea asupra secrețiunii urinare.

---

În urma experiențelor lui Ach asupra teophyl-  
linei și Dreser asupra theocinei și din diferitele  
mele experiențe, se vede destul de clar acțiunea  
diuretică a theocinei. Ea e un diuretic puternic,  
care își manifestă acțiunea sa foarte repede, căci  
am vădut cum îndată dupe injecțiuni cantitatea  
urinei se măresce imediat. Acțiunea însă nu e de  
lungă durată, căci odată cu încetarea medica-  
mentului încetază și efectele sale. În urma expe-  
riențelor lui Schroeder, care a stabilit acțiunea  
cafeinei asupra epiteliului renal prin tăierea ner-  
vilor aferenți ai rinichiului și prin administrarea  
de cloral, am căutat să demonstrez acțiunea theo-  
cinei asupra epiteliului renal, însă într'alt mod.  
Prin faptul că există două rinichi, am încer-  
cat să ved acțiunea aprópe locală a theocinei

asupra numai a unuia din rinichi, având toate condițiunile aceleași pentru amândoi. Dacă acest procedeu în aparență e seducător, în realitate e foarte greu de realizat și chiar caprițios. În acest gen de experiențe trebuie să ținem seama nu numai de efectele ambilor rinichi, unul vis-à-vis de altul, dar chiar trebuie să facem o comparație între secrețiunea fie-cărui rinichiu separat înainte și după injecțiune. Din aceste experiențe s'ar putea deduce acțiunea theocinei asupra epitelului renal, cea ce face ca dânsa să fie considerată ca un diuretic epitelial,

### **Acțiunea asupra presiunii sanghine și a cordului.**

Theocina nu mărește presiunea sanghină de cât pentru un moment, iar în urmă e micșorată. La bolnavi nu am observat nici o schimbare în presiunea arterială. După Dreser theocina nu are o acțiune asupra cordului, pentru Chevalier orî-care ar fi doza, mișcările cordului sunt mai accelerate, devenind excesive când doza devine mai mare.

### **Acțiunea asupra respirației**

În doze slabe ce am întrebuințat, acțiunea

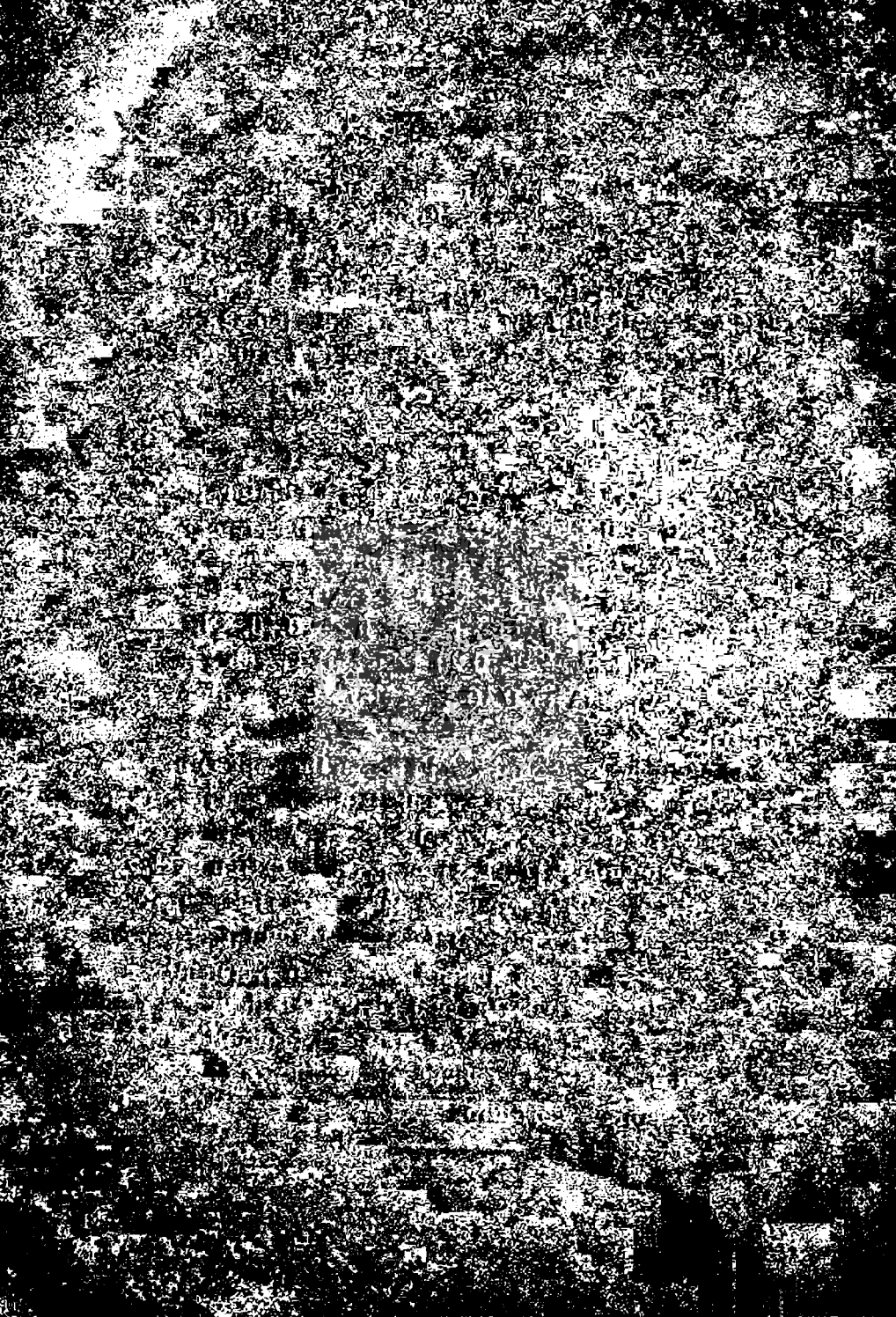


theociniei la început pare nulă atât asupra numărului cât și asupra amplitudinii respirației, dacă dozele se măresc și mai ales când ele devin toxice, observăm frecvența respirației și mărirea amplitudinii lor; în fine respirația devine convulsivă și chiar se oprește, producând asfixia.

### Dosa toxică.

Dosa toxică variază după experimentator între 0.10 și 0.20 centigrame, trebuie însă remarcat că experiențele au fost făcute pe animale diferite. Pentru Dreser care a experimentat asupra pisicilor doza toxică ar fi de 0.10. Chevalier indică doza de 0.20 la iepuri și cobași pe calea stomocală și 0.10 la câini în injecțiuni intra-venose.

Fenomenele de intoxicațiune cu theocină sunt următoarele: mai întâi să constată spasmi ca sughițul, mișcări de deglutițiune și mișcări laterale ale maxilarului, apoi paresia extremităților posterioare, animalul se târâșce pe abdomen, cadă pe o parte, prezentând convulsiuni tonice și clonice. Mișcările inimii care erau frecvente se imputinează și devin mai slabe, sensibilitatea se micșorează, fenomene de dispnee se pronunță și animalul móre prin asfixie, respirațiunea oprindu-se înaintea cordului.



## ACȚIUNEA THERAPEUTICĂ

---

Acțiunea fiziologică sau farmacodinamică a theocinei ne conduce să o administrăm în maladiile unde avem edeme și voim să mărim diuresa. Am întrebuințat-o în maladii de cord, în cirose și nefrite.

Voi descrie efectele sale terapeutice precum și inconvenientele ce presintă, ținând seama și de observațiunile celor l'alți medici ce au întrebuințat acest medicament. În observațiunile mele voi indica nu numai efectele sale terapeutice, dar voi căuta să ved dacă presintă avantaje vis-a-vis de cele l'alte medicamente indicate în asemenea casuri.

### **Efectele terapeutice asupra secrețiunii urinare.**

Theocina este un diuretic foarte puternic. Se

citează cazul lui Mincowski, care a avut un bolnav care a urinat peste 7 litri; iar când se suprime theocina urina scădea la câte-va sutimi, asemenea cazul lui Hess unde theocina a fost singurul medicament eficace dintre toate diureticele, și alte câte-va cazuri citate de Devars de Lyon. Administrarea theocinei nu produce albumină la bolnavi care nu au avut, iar în cazul când există, cantitatea albuminei nu se mărește. Minkowski chiar susține că cantitatea albuminei diminuează, când diuresa se mărește.

Diuresa se pronunță imediat după administrarea medicamentului și încetază cu suprimarea lui. Când continuăm mai mult timp să administrăm theocina, cantitatea urinei în loc de a crește sau cel puțin curba urinară să se mențină la același nivel, ea se micșorează. Cantitatea urinei descrește și când mărim doza. Într'un singur caz am observat la o bolnavă cu nefrită, unde după două zile de administrarea theocinei cantitatea urinei a continuat de a fi aceeași și ziua următoare, de-și suprimasem medicamentul, din cauza vărsăturilor ce produsese, care au continuat și după încetarea theocinei. Găsim asemenea în teza lui Devars, trei observațiuni unde acțiunea diuretică continuă chiar după încetarea medicamentului. Schlesinger spune asemenea că a observat că diuresa continuă,

Minkowski, Meinertz și observațiunile mele arată că acțiunea theocinei nu e de loc de lungă durată.

### **Efectele diuretice ale theocinei în comparație cu theobromina și digitala.**

Dorind să văd efectele diuretice al theocinei în comparație cu digitala și theobromina, său dacă acolo unde theobromina și digitala sunt ineficace, theocina ar avea vr'un efect util, am administrat la aceeași bolnavă pe rând aceste medicamente, lăsând între ele, un timp suficient ca efectele lor să dispară și bolnavă să revină în primele condițiuni când se dedia un alt medicament.

Pentru acesta am administrat întâi theobromina apoi theocina și la urmă digitala pentru că efectele sale diuretice sunt de lungă durată. Aceași bolnavă care avea abia 500 grame urină pe zi, după câte-va zile de theobromină, cantitatea ei ajunge la 4 litri; iar când se scobără din nou la 700 grame urină pe zi și edemele devin în aceeași stare, administrând theocina nu avem de cât 2 litri pe zi, iar tocmai târziu dând digitala bolnava urinează peste 3 litri și diuresa se continuă mai multe zile.

Acésta observațiune ar fi contrarie observațiunei lui Minkowski care dupe trei țile de digitală fără efect, imediat administréză theocina avênd peste 7 litri de urină pe țil. Acestei observațiunii se pôte imputa faptul că theocina a fost administrată imediat după digitală, că prin urmare efectele sale să fi fost influențate de acțiunea digitalei. In casurile unde theobromina s'a arătat ineficace același rezultate le-am avut și cu theocina.

### **Acțiunea asupra respirațiunei.**

In dozele terapeutice de theocină ce am întrebuințat nu am observat nici o modificare a respirațiunei nici la bolnavi după cum nici la animale când am întrebuințat doze mice.

### **Acțiunea asupra circulațiunei.**

Numêrul pulsațiunilor precum și presiunea arterială care le luam in fie-care țil la bolnavi nu mi-aũ arătat nici o modificare manifestă și constantă. Aș putea să țlic că efectele sale sunt nule asupra presiunei.

### **Acțiunea asupra tubului digestiv.**

Dacă acțiunea theocinei nu e mănifestă asupra

respirațiunii și circulației, nu e tot așa și asupra tubului digestiv. În toate observațiunile mele și mai din toate cazurile unde s'a întrebuințat theocina reese efectele iritante asupra tubului digestiv. Mai în tot-d'a-una chiar cu doze de 0.50—0.75 de theocină bolnavii au greață, în unele cazuri vărsături, care uneori se continuă chiar după ce am încetat administrarea medicamentului. Bolnavii se plâng asemenea de colici intestinale care sunt comparate de unii dintr'ânșii cu înțepături sau muscături. Se susține ca administrarea medicamentului în capsule ar fi mai inofensivă, cu toate acestea la bolnavii mei theocina a fost administrată în buline și tot au avut aceste manifestări desagrabile.

### **Acțiunea asupra sistemului nervos.**

Am remarcat o insomnie la bolnavii după una sau două zile de administrare a theocinei.

Asemenea cefalalgii care erau însoțite de vărsături. Insomniile și cefalagiile au fost remarcate de toți aceia ce au întrebuințat acest medicament, iar Schlesinger a observat în două cazuri convulsii epiletiforme care au durat mai multe minute.

### Inconveniențele theocinei.

La început toți observatorii neînțind sémă de cât de efectele sale diuretice, a fost foarte mult lăudată. Dintre aceștia pot cita pe Huchard care după ce a întrebuințat-o în mai multe cazuri revine asupra primelor sale opinii că este un bun diuretic. Theocina produce adesea ori, după cum am văzut, fenomene de iritațiune asupra tubului digestiv și sistemului nervos, precum : pierderea apetitului, grețuri, vărsături, colici, dureri de cap și insomni.

Un alt inconvenient e că acțiunea sa nu e de cât de scurtă durată.

### Formele și modul de administrare.

Theocina se administrează în bulinuri, ori care ar fi cantitatea ce întrebuințăm e bine să o fracționăm în mai multe doze, căci efectul său e ast-fel mai mare și mai puțin iritant asupra tubului digestiv. Theocina de și e solubilă în apă, ea nu trebuie administrată ast-fel, căci deși gustul său amar se poate îndrepta printr'un corectiv óre-care cu lóte acestea sub forma de soluțiune ea provóază mai des vărsători. Trebuie așa dar administrată în capsule și după fie-care



dosă să se ia un pahar de ciai ferbinte care inlesnesce solubilitatea ei în stomac. Se recomandă asemenea a se administra în același timp cu theocina hedonal, adonis vernalis ori digitală saū în scop de a corege cu aceste medicamente efectile nocive ale theocinei saū în scopul ca theocina fiind un diuretic care-și manifestă repede acțiunea, să colaboreze la acțiunea tardivă și continuă a digitilei. Theocina nu e bine să o administram în injecțiuni sub cutanate, pentru că trebuie o cantitate destul de mare de lichid în care să se disolve doza necesară de medicament. Ea nu trebuie mult timp continuată ci intreruptă din când în când căci se produce obișnuință.

Orî-care ar fi doza, ea trebuie fracționată în 2-3 părți, așa dacă administram numai 0.50 putem să o dăm în două rânduri, iar pentru un gram e mai bine să-l dăm în 3 doze.

### Dosele.

Dosa de theocină pentru 24 de ore este de 0.50 maximum un gram. Nu trebuie nici odată să trecem această dosă, căci am vădut că dacă mărim doza, nu mărim diuresa ci ne expunem mai mult ca bolnavi să nu suporte medicamentul.

### Indicațiuni și contra-indicațiuni.

Theocina p $\acute{o}$ te fi indicat $\acute{a}$  mai ales  $\acute{i}$ n hidropiziile de origin $\acute{a}$  cardiac $\acute{a}$ . Ea asemenea ar fi indicat $\acute{a}$  pentru a varia cu cele l'alte diuretice mai ales c $\acute{a}$   $\acute{i}$ n unele cazuri dupe unii medic $\acute{i}$  a fost singur $\acute{a}$  eficace. Theocina ar fi contra-indicat $\acute{a}$  atunci c $\acute{a}$ nd exist $\acute{a}$  o irita $\acute{t}$ iune a epitelului renal,  $\acute{s}$ i mai ales la persoanele care prezint $\acute{a}$  deja turbur $\acute{a}$ ri gastrice sau insomni.



## OBSERVAȚIA I.

Spitalul Broussais, serv. Prof. A. Gilbert.

### Miocardită cronică.

I. Marie Montenoise, f. 55 ani, sala Gubler No. 5. Bolnava intră în spital 2 Martie 1903 în stare de asistolie, anasare, cantitatea urinei 500 gr., conținând urme de albumină.

La	3 Martie	regim lactat, purgativ,	cant. urinei	800 c.c
»	4	» venesectie,	250 gr. sânge	» » 1100 »
»	5	»	»	» » 1400 »
»	6	» Theobromina	1,50 in 3	» » 1700 »
»	7	»	»	» » 2250 »
»	8	»	»	» » 2600 »
»	9	»	»	» » 4000 »
»	10	»	»	» » 3000 »
»	11	»	»	» » 3400 »
»	12	»	»	» » 2500 »
»	13	»	»	» » 3000 »
»	14	»	»	» » 2100 »
»	15	»	»	» » 1100 »
»	16	»	»	» » 2100 »

La 17 Martie theobromina este intreruptă, edemele aprópe dispăruse, însă dupe 11 zile fără tratament revine din nou la starea primitivă cum intrase in spital, cantitatea urinei scăduse și densa la 700 c.e. Atunci s'a administrat la 28 Martie theocină 0,50 in doué dose, urina 1100 c.e.

29 Martie 0,75 in trei dose urina 2100 c.e.

30 Martie 1 gr. in 3 dose urina 1900 c.e. Insomnie și agitație.

31 Martie 1 gr. in 3 dose urina 1700 c.e. Insomnie și cefalalgie.

1 Aprilie 1,20 in 4 dose urina 1900 c.e. grețuri, cefalalgie și insomnie.

2 Aprilie 1,20 in 4 dose urina 1600 c. c. grețuri cefalalgie și insomnie.

La 3 Aprile se intrerupe medicamentul din cauza grețurilor, durerilor de cap și insomnii de care se plângea bólnava. Cantitatea albuminei nu s'a mărit de loc.

La 5 Aprilie s'a a-l-trat digitală 0,25, urina 1200 c.e.

» 6	»	»	»	»	»	»	1200	»
» 7	»	»	»	»	»	»	1600	»
» 8	»	»	»	»	»	»	2100	»
» 9	»	»	»	»	»	»	2500	»
» 10	»	»	»	»	»	»	2100	»
» 11	»	»	»	»	»	»	2100	»
» 12	se intrerupe digit.						2700	»
» 13	fără medicament						2600	»
» 14	»	»	»	»	»	»	3250	»
» 15	»	»	»	»	»	»	2500	»
» 16	»	»	»	»	»	»	3000	»

Diuresa proclusă de digitală continuă încă până la 27 Aprilie.

## OBSERVAȚIA II

Spitalul Broussais, serv. Prof. A. Gilbert.

### Cirosă cardiacă, ascită.

B. Suzanne f. 42 ani, sala Gubler No. 9.

Bolnava intră în spital la 14 Februarie 1903 pentru ascită și edem al membrilor inferioare, cantitatea urinei era 500 gr. fără albumină.

La 16 Februarie se dă un gram theobromină, urina 1000 c.c. Se urmăzează cu theobromina încă 6 zile având în tot-d'auna aproape 1 litru de urină de zi.

La 23 Februarie se administrează digitala, însă cantitatea urinei nu crește ci din contră scade, se intrerupe și acest medicament.

La 1 Martie bolnava nu urinează de cât 500 c.c.

» 2 » se dă 0,25 theocină urina 800 »

La 3 Martie se dă 0,50 theocină urina 1100 c.c. bolnava are insomnie și agitație.

La 4 Martie se dă 0,75 theocină urina 1100 c.c. colici, insomnie și agitații.

La 5 Martie se dă theocină 1 gr. urina 700 c.c. grețuri, colici, insomnie.

La 6 Martie se dă 1,20 gr. theocină urină 500 c.c. vărsături, dureri de cap.

La 7 Martie se intrerupe medicamentul urină 600 c. vărsăturile se continuă.

La 8 Martie fără medicament urină 300 c.c.

» 9 » din nou theocină 0,50 » 400 »

» 10 » » » » » 700 » nelinișce și grețuri.

La 11 Martie din nou theocină 0,75 urina 400 c.c. nelinisece, grețuri și colici.

La 12 Martie se intrerupe theocina, (după aceea am întrebuințat și digitala, însă fără nici un efect.

### OBSERVAȚIA III

Spitalul Broussais, serv. Prof. A. Gilbert.

#### Cirosă atrofică a lui Laenec

N. A. Marcelinne f. 45 ani, sala Gubler No. 8.

Bolnava intră la 20 Februarie 1903 pentru ascită, cantitatea urinei 500 gr. ajungând la 200 c.c. la 8 Martie.

9 Mart.	se dă 0,50 theoc.	urina 300 c.c.	
10 »	»	» 400 »	insomnie, colici, agitație
11 »	»	» 400 »	vărsături, cefalalgie
12 »	s'a intrerupt momentul	» 200 »	
13 »	se dă theobromină 1,50	» 100 »	
14 »	»	» 200 »	
15 »	»	2 gr. » 200 »	
16 »	»	2 gr. » 700 »	
17 »	»	2 gr. » 250 »	

### OBSERVAȚIA IV

Spitalul Broussais, serv. Prof. A. Gilbert.

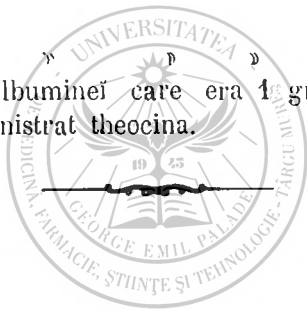
#### Nefrită cronică, edem, aibumină.

D. V. Dardenne f. 52 ani, sala Gubler, No. 4.

Bolnava intră la 2 Aprilie 1903, urina conține albumină.

3	Apr. se dă regim lactat	canit	urnei	1500	c.c.
4	»	»	»	1300	»
5	»	»	»	1000	»
6	»	»	»	1000	»
7	»	»	»	1100	»
8	»	se dă	0,75 theocină	»	» 1200 »
9	»	»	1 gr.	»	» 1300 »
					» cafalal-
					» gie vërsături și colief.
10	»	s'a intrerupt	med.	»	» 1500 » vërsături
					» contin.
11	»	fără medicament	»	»	» 1200 » grețuri
					» și colici
12	»	»	»	»	» 700 »

Cantitatea albuminei care era 1 gr. nu s'a mărit când am administrat theocina.







## CONCLUSIUNI

---

I Theocina este theophyllină produsă pe cale sintetică de casa Bayer.

II Theophyllina se găsește în foile de ciail.

III Ea este o dimethylxantină, isomer al theobrominei.

IV În doze slabe, în starea fiziologică theocina are un efect diuretic puternic și repede; în doze toxice, ea accelerează respirațiunea și circulațiunea, iar tensiunea arterială e micșorată.

V Ea e un diuretic renal, epitelial.

VI Acțiunea sa e de scurtă durată, ea încează cu suprimarea medicamentului, și chiar continuând mai mult timp administrarea sa, efectele sale se micșorează, asemenea și dacă mărim doza.

VII Theocina poate fi întrebuințată mai ales în

hydropisiele de natură cardiacă, ea poate fi încercată acolo unde cele l'alte diuretice au fost ineficace.

Ea e contra indicată acolo unde e iritațiunea epitelului renal sau turburări gastrice sau ale sistemului nervos.

VIII Resultatul puținelor mele observațiuni, sunt contrarii părerilor celor mai mulți observatori.

Efectele theocinei în doze terapeutice în starea patologică nu sunt mai puternice de cât a isomerului său theobromina, asemenea theocina a fost ineficace acolo unde theobromina n'a dat nici un rezultat.

IX Theocina are inconveniente, adesea orî produce: grețuri, vërsături, colici, dureri de cap și insomnie, cea ce nu observăm de cât fórte rar cu theobromina.

X Dosele sunt între 0,50—0,75 maximum un gram. E bine să fie administrată în capsule, luând dupe dânsa un pahar de ceai cald. Dosele trebuie fracționate. Mărind dozele nu mărim efectele sale diuretice. Nu trebuie să continuăm mult timp medicamentul căci efectele sale se micșorează.

