

Töredékék a kinin történetéből

Bevezető: a kinin hatása az orvoslásra, a gyógyszeripar kialakulására kitüntetett jelentőségű. Hasonlóan megkülönböztetett szerepet játszott a kinin a történelem alakulásában bizonyos helyen és időben. A XIX. századtól biztosságot tette az európaiak letelepedését a trópusokon, azaz a geopolitikát befolyásoló tényező lett. Mégis, a malária oki megértése a XIX. század végéig váratott magára. Ez az írás kísérlet néhány mozzanat fölvilágítására a kinin sikertörténetéből a terjedelem miatt sarkított kijelentésekkel.

A váltóláz leküzdésére igény volt: a spanyol-portugál gyarmatosító hullámot a holland, francia, angol követte. A karibi térség „Sepultura de Espanoles” („a spanyolok sírja”) XVI. századi elnevezését a XIX. században Nyugat-Afrikában a „White Men’s Grave” („fehérek sírja”) (portugál eredetű!) követte. „Kerüld el, rettegett a Benini-öböl, Egy túlélő van negyvenből” – szólt a matrózdal. A betegség okát mocsarak kigőzölgése okozta mérgezésnek tartották (malária). A kinin iránt növekvő keresletet nem elégítette ki Dél-Amerika lepusztuló, természetes kininforrása. Stratégiailag előnytelen lett a függés a kínafa-monopóliumtól. Ültetvények létesültek, és a tömegtermesztést követte a nagyipari gyártás. A kinin megváltoztatta a (váltó)láz kezelését (érvágás, purgálás), vele a hipokratészi-galénoszi lázelméletet. A századelőn zajlott a statisztika fejlődése, elterjedése, mely előmozdította a (trópusi) betegségek megértését is.

A kininről: a kínafa az Andok (Peru, Bolívia, Ecuador) 1500–3000 m magas lejtőin őshonos. A spanyol jezsuiták az indiánoktól

lesték el a kínakéreg főzetét a XVII. században. Az indiánok nem váltólázban alkalmazták; az Újvilágba a váltóláz a spanyolokkal (*P. vivax*) és behurcolt afrikai rabszolgákkal (*P. falciparum*) került. A legenda szerint Lojából származó kínakéreg (Loja, Ecuador) főzete mentette meg a perui alkirály, Cinchon gróf feleségének, Condesa Chinconának az életét. Innen a kínafa Cinchona neve, Linné nyomán (1742). A kína szó az inka /kecsua quinqa (kéreg) szóból ered. A belőle készített gyógyszer elnevezése, pl. „perukéreg”, „loxakéreg”, „jezsuitakéreg”, „kardinalispor” európai elterjedése állomásaira utal. A XVIII. századtól Cortex Peruvianus néven hivatalos a gyógyszerkönyvekben. A kéreg pora undorítóan keserű. Talbor (1642–1681) cambridge-i patikus gyógyszert készített belőle. Erős főzetét édes borral elegyítette. Talbor mint Pyretiatro (Lázdoktor) lovagi rangra emelkedett. A XVIII. század elején született a „malária” név az olasz Ramazzini nyomán. A perukéreg jelentőségét a puszkapor felfedezéséhez hasonlította. Torti állapította meg, hogy a kéreg a váltólázakban hat. A kinint Caventou és Pelletier gyógyszerészek 1820-ban izolálták.

A statisztikai elemzés és adatforrások előzményei: a XIX. századra betiltották az Afrikát megnyomorító rabszolga-kereskedelmet. Ezután a brit hadihajók (West African Squadron) évtizedekig cirkáltak a „rabszolgapartok” hajóútjain. Húszezer matróz szolgált a térségben ez idő alatt.

A jól jövedelmező „emberipar” helyébe piacot kerestek Afrikában az ipari forradalom termékeinek, pl. textíliáknak, fémeszközöknek. Cserében



1. ábra. *C. calisaya*, Bolívia.
Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózi Intézet



2. ábra.
Goya: Chinchona
grófnő, 1800

pálmaolajat, kaucsukgumit, kávét, kakaót, fűszert stb. vittek. Míg az őslakosok öröklődő (genetikai polimorfizmus, pl. Duffy-negativitás, sarlósejtes anémia) és szerzett védettséggel rendelkeztek, stabil endémiás területen az európaiak védtelenek voltak. A telepések, a helyőrség tíz-húsz főnyi legénysége átlagosan 2 évig bírta a súlyosan fertőzött régiókat.

1815-ben átszervezték az Admirális egészségügyi szolgálatát, többek között a napóleoni háborúban Németalföldön maláriától harcképtelen angol expedíciós sereg kudarca miatt. 1816-tól kötelezővé tették a betegségi és halálozási adatok gyűjtését. A XIX. századtól rohamosan tért hódított a statisztikai elemzés. 1831-ben a brit Royal Society mellett statisztikai szekció szerveződött. Egyik elnöke Malthus lett. Társadalmi és egészségügyi témájú tanulmányok születtek, pl. „Az amputálás mortalitása”, „A láz statisztikája”, „A tüdőbaj és a szívbetegségek előfordulása”, „Az indiai állomáshelyről hazatérő tisztek mortalitása”. Ezeket a *Journal of the Statistical Society of London* közölte 1838-tól. Kialakult a földrajzi medicina, és feltárta a távoli földrészek betegségeit.

A malária sok néven szerepel: afrikai láz, bengáli járványos láz, Coimbatore-láz, Guzeraz-láz, Seringapamat-láz, Coromandel-láz, mediterrán láz, krétai láz, bagdadi láz, folyami láz, mocsárláz, járványos láz, hánytató láz, parti tifusz. Az admirális 1835-ben utasította hajóorvosait, hogy jelentsék a trópusi szolgálati helyükön előforduló betegségeket. Újabb fordulatot hozott A. M. Tullock tanulmánya a Nyugat-indiai-szigeteken (Antillák) állomásozó

angol csapatok halálzásáról (a *Colburn's United Service Magazin* közölte 1835-ben). A hadügyminiszter, Earl Grey fölismerte jelentőségét. 1814-től lett kötelező a hadihajókon a perukéreg (kinin). 1846-ban az admirális az 1820–1846 között keletkezett hajónaplókat elemeztette dr. Brysonnal, aki 1831–1832 között a nyugat-afrikai flotta hajóorvosa volt. A vizsgált időszak húszezres legénységi „populációt” kínált. Részletek a jelentésből, hivatkozással a hajónaplóra: 1. „...a legénység és egy haditengerész is a bozotos parton rekedt a reggeli szakadó esőben. 4 vagy 5 nap múlva hatnál jelentkezett a váltóláz...” (Maidstone, 1826, São Tome). 2. „...húszan dolgoztak, hogy csónakkal ellátmányt szerezzenek a partról. Boros kérget ittak mind, Boulton hadnagy kivételével... aki azután az egyetlen volt, aki belázasodott” (North Star, 1826, Sierra Leone). 3. „...a Gambia torkolatában gyakran megforduló csónakok legénysége boros kérget ivott, ennek tulajdonítható, hogy védettek maradtak a lázzal szemben...” (Etna, 1834).

1847-ben jelent meg Bryson jelentése „Report on the Climate and Principal Diseases of the African Station” címmel. A tanulmány legfontosabb következtetése: „...a cinchonakéreg és a kininszulfát kiemelkedően hatékony a láz kezelésében és megelőzésében, amennyiben helyes módon adják. ...ezt az eddigi szemlélet alábecsülte, de nem merül fel kétely a hatékonyságával szemben...” Bryson jelentéséből kiragadott következtetések: 1. Felismerte, hogy a láz lappangási ideje húsz napon belüli, de tizből kilenc esetben két hétnél rövidebb. A kininadagolás célja: nem csupán a lázkeltő mi-azma elleni „tonizálás”, hanem a partról a hajóra visszatérést követően 2-3 héten belül jelentkező mérgezés! megelőzése: „Nem tudható, hogy a kinin gátolja-e a mérgező anyag (germ [sic!]) behatolását a szervezetbe, vagy kölcsönhatásba lép-e vele – két hétig tartó adagolása a partról visszatérőknek azonban meggátolja a betegség kitörését.” 2. A láz előfordulása lázfészkekhez, földrajzi helyhez, tájhoz köthető, pl. folyótorkolat, mangrove-mocsarak stb., függ az évszaktól. 3. A parttól legalább egy tengeri mérföldnyire biztonságos a horgonyzás. (Az *Anopheles* szúnyog repülési távolsága 1,5-2 km [!], a sárgalázat terjesztő *Aedes* egyipti pedig néhány száz méter. – K. Á.) 4. A kikötés, partraszállás írásos paranccsal, indo-

kolt esetben történjék: pl. vízvétel, tűzifa-, élelembeszerzés. Rövid időt, 1-2 órát vegyen igénybe. Kerülendő a parton éjszakázás. Ha rákényszerülnek, ponyvával védekezzenek a mérges gőzök/gázok ellen.

A Bryson-jelentés hatására 1847-től előírták a hadihajón a kininellátmányt. Borban elkevert kinin egységüvegben, ládában került a fedélzetre (260 mg/30 ml). Standard erősségű, könnyen adagolható, elfogadhatóbb ízű (compliance) gyógyszer volt. Előírták (guideline) fogyasztását partraszállástól a visszatérést követő két hétben. Váltóláz kezelésekor a tünetek megszűnte után két hétig folytatták a kininkúrát. A kininbor biztonságosabb, tengeren könnyebben bevehető volt. A papírba csomagolt kininpor elázott, bevétel közben elfújta a szél. A kininboros egységládákba használati utasítás is került. A hajóorvos nyomon követte az esetet: írásban rögzítette a kininszedés eredményét. Heath hajófelcser írja 1851-es jelentésében: „A Lagos folyón reggel-este kinines bort itattunk a legénységgel, melyet mind bevettek, kivéve két kadét és két matróz a bárkáról. A továbbiakban ez a négy ember súlyos lázat kapott. A 220 emberből emellett csupán néhány könnyebb eset adódott” – írta.

Bryson javaslatai nyomán látványosan csökkent a váltóláz mortalitása, megközelítette a mediterrán éghajlaton előfordulót. Bryson az 1854-es *Navy Medical Report*-ban értékelte a foganatosított intézkedések eredményességét. Javasolta a kereskedelmi hajók ellátását kininborral. Az admirális felkérésére Herschellel és Darwinnal tudományos kézikönyvet írt a tengerésztiszteknek *Medicine and Medical Statistics* címen. Bryson az 1854-es az Olaj, azaz Niger folyó expedícióval bizonyította a kininmegelőzés hatékonyságát. A hajóorvos, dr. Baikie végezte a vizsgálatot. Reggel-este adagoltak kinines bort. Egyetlen haláleset sem történt. Baikie naplójában elemezte a kiegészítő terápiát: kinin előtti hánytatás, ópium adása (a kinin íze miatt, a maláriát bevezető rosszullét enyhítésére). Összegezte a kinin mellékhatásait: székrekedésre rebarbara, Seidlitz-por (K-Na-tartarát), Cascarilla, Jalap pilula. Maláriás delíriumban: borogatás, a leborotvált fejen hólyaghúzó, pl. Liquor Littae (cantharidis), pezsgő. Baikie is igazolta Brysont, hogy az érvágás haszontalan, káros. A divatos kalomel adagolását elvetette. A toxikus adagolás (3–30 g

pro die) csak ártott. Írt a malária szövődményeiről. A splenomegaliát vaskészítmény, kálium-jodid, vastartalmú jódtinktúra kitűnően befolyásolja. Növényi főzeteket, pl. Infusio Calumbae vagy Inf. Quassiae, kinin-citrátot, narancshéjjal ízesített pilulában vaskészítményt javasolt. Dyspepsiára Inf. Gentianae, Inf. Cuspariae és NaHCO₃ vagy Inf. Cascarillae, Inf. Calumbae szedését. Lábadozóknak testmozgást, szabadban tett sétát ajánlott.

Eredmények: a nyugat-afrikai brit csapatok mortalitása 1859–1875 között: 1859-ben 666 haláleset/1000 fő, 1875-ben 111/1000. Átlag: 151,45/1000.

A kínafaültetvények és a gyógyszeripar születése: Bolívia, Peru, Ecuador egyik fő exportcikke volt a kínakéreg. A kínafaligeteket rablógazdálkodással irtották, újak telepítéséről nem gondoskodtak. Több nagyhatalom számára stratégiaileg is aggályossá vált a függés. Expedíciókat szerveztek (Weddel, Markham, Spruce, Ross, Ledger) a kínafamagok és a cserje kicsempészésére Dél-Amerikából. Anglia Indiában, Hollandia Batávián (Jáva) létesített ültetvényt a XIX. század közepe táján. A kínakéreg feldolgozása elsősorban holland, német, angol, francia gyárakban történt már az 1820-as évektől. A századfordulóra a kininpiac az amszterdami Kina Buro monopóliuma lett. A világháborúk hatására a kiningyógyszeriparból (és festégyártásból) ágazott el a szintetikus gyógyszeripar kininanalóg kutatása.

Összefoglaló: A kininkezelés sikere paradigmaváltást hozott. Galénosz lázterápiáját, ezzel betegségképét leváltotta az 'oki' terápia és a kininprofilaxis. A kininkezelés kimunkálását, a malária megértését segítette az orvosi megfigyelések statisztikai elemzése. A malária gyógyítása és megelőzése fél évszázaddal a plasmodium és az Anopheles szúnyogvektor felfedezése előtt megvalósult az empiria diadalaként. A kininért megnőtt kereslet életre hívta az évtizedekre előre tervező, tőkekoncentrációt igénylő, négy kontinens „együttműködéséből” fakadó ipari gyógyszer-előállítás. Globalizáció a XIX. században.

Zárszó: quincunx. A jezsuita gyógyszerészek tanították az indiánokat, hogy minden kívágot kínafa helyett ötöt ültessenek, kereszt, quincunx alakzatban.

DR. KISS ÁRPÁD
gyógyszerész, Budapest