

GYÓGYSZERÉSZETTÖRTÉNETI KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 53. 415–416; 421–425. 2009.

A rettegett Benini-öböl és a kinin – vázlatos gyógyszerértörténet. I. rész

Kiss Árpád

„Kerüld el, rettegett a Benini-öböl
Egy, ha marad, ki túléli negyvenből”
[1, 2]

A probléma

Az emberiség nagyon régen együtt él a maláriával, melynek bölcsője Afrika. Feltételezik, hogy a gyűjtögető, vándorló életmódról növénytermelésre áttérő elődeink letelepülése és az öntözéses gazdálkodás, mintegy 10 000 évvel ezelőtt, meggyorsította a malária járványszerű megjelenését. Embervért kedvelő szúnyogfajták szelektálódtak ki [3, 36].

A malária jelen volt Egyiptomban, Mezopotámiában, a termékeny félhold területén. A Védákban az őszi lázat a betegségek királyának nevezik. Az ókori Kínából is maradt róla leírás. Nagy Sándor feltehetőleg malária áldozata Kr.e. 323-ban. Hippokratész (Kr.e. 460–377) azt tanácsolja, hogy a visszatérő lázzal nem kell mit tenni, a hetedik visszatérés után magától csillapszik. Az ókori görögök mellett Róma sem menekül meg a maláriától: a Nyugat-Római Birodalom bukása után többször elnéptelenedik a Campagna di Roma, a Pontini-mocsarak környéke és az időről-időre megújuló járványok, a „római láz” tizedeli a lakosságot. 1930-ban a mocsár lecsapolásával szűnik meg a fertőzés forrása.

A középkori és újkori Európában is voltak súlyosan fertőzött területek. Történelmi és irodalmi emlékek sora bizonyítja, hogy a malária az emberi kultúra hajnalától hatással van az elődök életére. Petrarca és Dante is említi a maláriát és mindketten szenvednek az „őszi lázban”. A. Dürer az orvosának írt leveléhez csatolt ábrán megduzzadt lépére mutat (**I. ábra**). Dürer 1520 körül járt a németalföldi Zeelandon, bálnákat és fókát rajzolt és hosszan elhúzódozó, múlni nem akaró betegséggel tért haza [32]. W. Shakespeare Julius Caesarjában (I. fv. 2. sz.) írja, hogy „egykor láz gyötörte, reszketni láttam őt, midőn rohamja jött; ez isten reszketett!” (ford. Vörösmarty M.). A malária leírása D. Defoe (a Robinson Crusoe szerzője) műveiben is szerepel. A napóleoni háború idején a Walcherennél (Zeeland, Németalföld) 1809-ben partraszálló angol expedíciós csapatok nem jutottak el az összecsapásig a franciákkal, mert a malária szinte a teljes sereget ledöntötte a lábáról és az életben maradt csapatokat betegen evakuálták vissza a szigetországba. A panamai csatorna építését nem tudták befejezni, míg a maláriát (és a sárgalázatot) nem fékezték meg. Az amerikai pol-

A kinin története akár a modern gyógyszerészet és a gyógyszeripar tömör történetének is tekinthető.

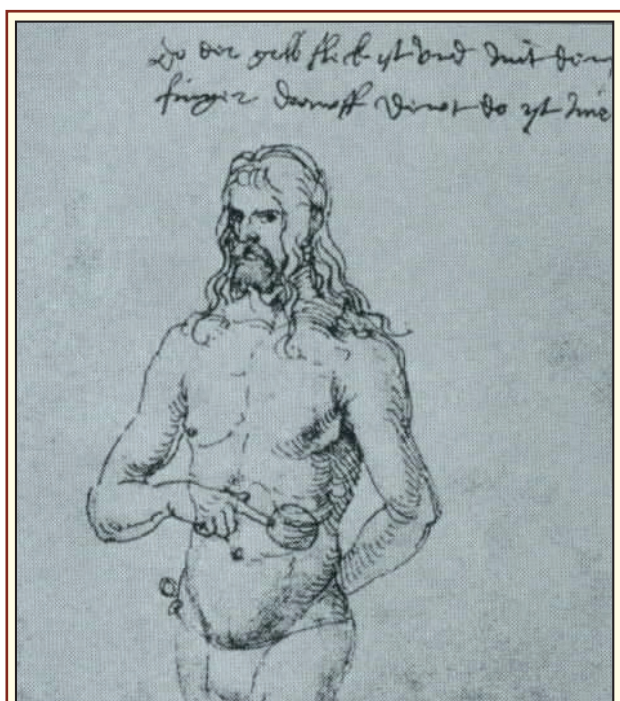
A 17. század elején Dél-Amerikából Európába átkerült kinakéreg az első kétszáz évben kigyógyította a kontinens lakóit a maláriából. A jelentőségét 1700-ban egy olasz orvos a puskaaporéhoz hasonlítja. A 19. sz. közepén felismerték, hogy a malária megelőzhető kininnel. Ezután az immár tiszta kinin nélkülözhetetlen a gyarmatosításban. A 19. században a kinafa ültetvények létrehozásával, majd a kiningyárak létesítésével a 20. sz. fordulójára kialakult a globális kinapiac. Az első kontinentális méretű gyógyszerkampány gondolata – mely Indiában a 19. sz. végén fogalmazódik meg – a kininhez kapcsolódik. Ekkor definiálják a modern járványtani fogalmakat, így felismerik, hogy a kórokozó plasmodium és a betegség terjesztője (a vektor) az Anopheles szúnyog. A világháborúk következtében átrendeződött kininpiac és a hadiállapot miatt beállt kininhiány felgyorsította a szintetikus kininanalóg-kutatást, valamint a maláriát terjesztő szúnyogvektor kiiktatására irányuló törekvéseket (pl. DDT). Mindeközben – a maláriaellenes gyógyszerelés elterjedésével – kiszelektálódtak a gyógyszerre rezisztens plasmodiumok, így a versenyfutás a betegséggel ma is tart. A kininnel szemben azonban nem jelentettek rezisztenciát.

A három részes dolgozat – a betegség legfőbb jellemzőinek szükségszerű bemutatását követően – a kinafa kérgének felhasználásával, a kinin elterjedésével és a legújabbkori fejleményekkel foglalkozik. Az első részben a malária tüneteiről, kórokozójáról és terjedéséről, a kinafa-kéreg hatásának felismeréséről és a kinin Európába jutásáról számolunk be.

gárháborúban több áldozatot szedett a malária, mint a harci tevékenységek. A krími háborúban a malária elsenyveszti az expedíciós seregeket [2, 3, 6, 7]. A malária jelentőségét kihangsúlyozandó, a WHO becslése szerint a 20. sz.-ban 150–300 millió ember halálát okozta a malária, vagyis évente mintegy 3 millió emberét [3, 4].

Az ember és a malária kapcsolata

A malária plasmodium ivartalan szaporodása a vörösvértestekben zajlik. A vörösvértest (vvt) több genetikai



1. ábra: A. Dürer megnagyobbodott lépére mutat, orvosának rajzolt magyarázat a panaszaról

polimorfizmusa is kialakult és esetenként felduzzadt a populációban. Ez védettséget nyújt a malária ellen, azonban a vvt variáns az egyén számára több hátrányt és betegséget is jelent.

A mediterrán térségben elterjedt *thalassemia* oka hemoglobinvariáció. A sarlósejtes vérszegénység a hemoglobin béta láncának genetikai módosulása. A defektust hordozó heterozigóták védettsége a maláriás fertőzéssel szemben 9x nagyobb és a mortalitás is csak 1/10-es. A homozigóta egyed életkilátásai csekélyek, azonban a heterozigótában a trópusi maláriával szembeni ellenállás kiegyenlíti a populáció hátrányát.

A nyugat-afrikai populációban elterjedt másik genetikai változat a hemoglobin C-ben manifestálódik és – hasonlóan a sarlósejtes vérszegénységhez – a homozigótákban tizedére csökkenti a fertőzés veszélyét. A hemoglobin E változat az Arab-félszigettől Dél-Kelet Ázsiáig terjedt el és hasonló előnyöket nyújt a malária ellen.

A G6PD enzim defektusa a Szardínián elterjedt *favizmus*. A favizmusban szenvedők bizonyos babfélék fogyasztásakor, vagy a virágzó bab pollenjének hatására jellegzetes tüneteket produkálnak, ami akár a hemolízisig fokozódhat. A favizmus régóta ismert változata a termékeny félhold területén (Tigris, Eufratesz) a „bagdadi láz”, viszont a favizmusban szenvedők között a felére csökken a trópusi malária mortalitása [36]. A nyugat- és közép-afrikai populáció szinte teljesen védett a harmadnapos lázat okozó *Plasmodium vivax*-szal (*P. vivax*) szemben. Ennek magyarázata az ún. *Duffy-negativitás*: a Duffy antigén chemokin receptor, mely a *P. vivax* behatolását is segíti, így hiánya védettséget jelent a fertőzéssel szemben.

A maláriához kapcsolható genetikai polimorfizmus és ennek földrajzi megoszlása utal az ember és a malária kapcsolatára, időbeliségére. Az említett, egész populációt érintő Duffy-negativitás Nyugat- és Közép-Afrikában évmilliók malária-expozíció eredménye, a polimorf alak hiánya pedig utalás arra, hogy az adott népességben korábban nem fordult elő a fertőzés [3]. Az emberiség egészének kb. 7%-a (mintegy 400 millió ember) hordoz malária ellenes genetikai adaptációt [36].

A koreai háborúban a katonáknak adott primaquin az észak-afrikai és közel-keleti, valamint a Földközi-tenger térségéből származó katonákban a favizmushoz hasonlóan haemolyticus anaemiát okozott. Az enzimdefektus miatt a katonák a maláriaellenes szerre ugyanolyan tüneteket produkáltak, mint a bab fogyasztása esetén.¹

A malária kóroktanáról, tüneteiről és klinikumáról – történeti aspektusban

A malária elnevezése a *Mala aria* = rossz levegő kifejezésből származik (*Torti*, 17. sz. vége; vö. fertő – fertőzés).

A náthaszerű végtag-, izom- és hátfájással kezdődő, igen magas lázzal, hidegrázással járó maláriás roham szakaszosan visszatér (mint a neve is jelzi), majd a megismétlődő, gyengülő ciklusok után lecsillapszik. Az idült formában megmaradó fertőzésre utal a bordaív alatt duzzadt máj és lép. A beteg életereje felőlrlődik, vérszegény lesz, legyengül, késztetés nélküli, közönyös állapotba süpped. Az akut trópusi malária gyakran tartós magas lázzal jár, halálhoz vezető szövödmények lépnek fel az agyban, vesében, károsodik a kapillárisok keringése és gyorsan beáll a halál. Gyermekekben ez a leggyakoribb halálozás a trópusi maláriától érintett populációban.

A malária *plasmodium* egysejtű parazita. *Charles-Alphons Laveran* francia orvos Algériában 1880. november 8-án egy kininkezelés után visszaeső katona vérében rengeteg félhold alakú és kevesebb kerek alakzatot pillantott meg. Utóbbiak testét ostorok borítják és csapdosásuk heves, hullámzó mozgást eredményez. A flagellának elnevezett ostor esetenként levált és gyors, csapkodó mozgással eltűnt. Megfigyelte, hogy a félhold alakú és a kerek test ugyanazon képlet más-más fejlődési alakban. A félhold alak kitelt, majd szálakat növesztett, ezek leváltak és eltávolodtak. Évekbe telt, míg *Laveran* kollégái komolyan vették.

Angliában a szöveti férgekkel, filariázissal foglalkozó *Patrick Manson* közreműködésével és támogatásával *Ronald (Mosquito) Ross* indiai gyarmati orvos éveket szentelt annak, hogy azonosítsa a *Laveran* által leírt és a szúnyogok bizonyos fajtáiban megtalálható alakzato-

¹Figyelemre méltó, hogy mintegy 100 millió embert érint a favizmushoz hasonló betegség egyéb növényekkel szemben, amit más enzimekkel kapcsolatos defektus okoz. A problémás növények együttl fogyasztása ellenkező hatású növényvel (pl. rozmaring, szerecsendió, fokhagyma, szegfűszeg, vagyis többnyire fűszernövények) ellensúlyozza az enzimdefektus miatt kialakuló állapotot.



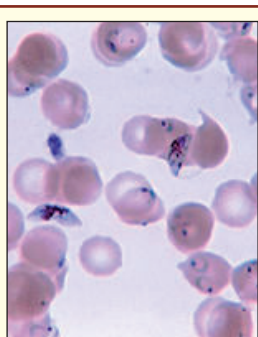
2. ábra: Az *Anopheles* szúnyog, a malária terjesztője

kat, melyek a maláriát a szúnyog közvetítésével terjesztik. Rossz állapította meg, hogy az *Anopheles* szúnyogfaj közvetítésével terjed a malária (2. ábra). A négyféle malária plasmodiumot Grassi azonosította [2, 4, 7].

A betegséget az *Anopheles* szúnyog nőténye vérszívás útján terjeszti. A peterakáshoz legalább kétszeri vérszívás kell (2-3 nap a peteérés, majd újabb vérszívások következnek). Az *Anopheles* 3-4 hétig él, petéje kb. 1 hét alatt fejlődik szúnyoggá. A malária kórokozója a parazita egysejtű protozoon, a *plasmodium*. A *plasmodium* szaporodása kétféle; az emberben ivartalanul szaporodik. A vérben egy részük szexuális alakzattá, nőtény *makro*- és hím *mikrogamétákká* alakul. Ezek vérszívással visszajutnak a szúnyogba és a tápcsatornában kifejlődnek a *sporozoitok* (kb. 3 hét), melyek újabb vérszíváskor visszajutnak az emberbe.

A *sporozoitok* főleg a májban húzódnak meg, 6-9 nap lappangás után hatolnak a vvt-kbe. Jellegzetes, gyűrű alakú, kisméretű magból és üreges plazmából álló képletet alkotnak. A mag 8-38 utódra osztódik, majd a szétrepedő vvt-kból a keringésbe jutnak a kirajzó *merozoitok*. Ezek nagyjából újabb vvt-t támadnak meg, de néhányuk szexuális alakzattá fejlődik. A láz a vvt szétesésekor jelentkezik, többször ismétlődik (pl. 3-4 naponta), ahogy a *merozoitok* a keringésbe jutnak. Innen a malária váltóláz elnevezése. A harmadnapos lázat a *P. vivax* és a *P. ovale*, a negyednapos lázat a *P. malariae* okozza. A legsúlyosabb az említett három, egymással közeli rokon *plasmodiumtól* távolabbi rokonságban lévő [3], trópusi maláriát okozó *P. falciparum*, mely szabálytalan lázmenetet és gyakran néhány nap alatt bekövetkező halált okoz. A széteső vvt-et a fehérvérsejtek fagocitózissal eltakarítják és a lépbe szállítják (3. ábra).

A vvt-ben a vastartalmú hemoglobin fehérjerésze a parazita számára az aminosav-forrás. Az arginin metabolizmusa a plasmodiumban az emberi védekezőrendszer gátlására utal [34]. A toxikus hem a plasmodium emésztő vacuolumában ártalmatlan dimérré alakul, ez a régebben hemozinnak is nevezett malária pigment. Ez a festék színezi sötétre a maláriás beteg lépét és felhalmozódva lépmegnagyobbodást okoz [4]. A kinin a



3. ábra: *Plasmodium falciparum* merozoita a vvt-ben



4. ábra: *Quina condaminei*, 1821.

vvt-be kerülve gátolja a plasmodium hem-polimerázát és az oxidatív hem roncsolja a kórokozók membránját, így azok elpusztulnak [5].

A malária-ellenes gyógyszerre kialakuló rezisztencia esetén a gyógyszer aktív transzportja növekszik meg a *plasmodiumból*. Érdekes, hogy Ca-antagonisták gátolják ezt az aktív transzportot [5, 6, 30].

A kinafa

A kinafa fajták a buzérfélékhez (Rubiaceae) tartoznak. Az Andok észak-északkeleti hegyeiben, a mai Peru és Ecuador határvidékén és Bolíviában őshonosak. Több fajtáját ismerjük. 1000-3500 m magasságban kisebb csoportokat alkotó örökzöld cserje, vagy több tíz méterre is megnövő fa. Neve az inka/kecsua quina „ghina” vagy „quina” szóból ered, jelentése a kérgek-kérge. Megemlítendő, hogy az őshonos magasságban (ahol a fa tenyészik) a maláriát közvetítő szúnyog az alacsony hőmérséklet miatt nem él meg.

A Cinchona nevet C. Linne adta 1742-ben a kinafának, utalva Chinchon grófnéra (lásd később). A helyesírási hiba a spanyol ch és az olasz ci azonos kiejtése miatt, Bado tévedése nyomán alakult ki. A francia La Condamine leírása és Mutis kinafa mintái alapján írja le Linne a vörös, a sárga és a fehér kinafát.

Számos fajtája közül a legismertebbek:

- *Cinchona officinalis* (La Condamine, Linne) sárga kinafa (4. ábra)
- *C. succirubra* (Pavon) = *C. succirubra* (Spruce) = *C. pubescens* (Vahl) vörös kinafa, (5. ábra)
- *C. calisaya* (Weddel) a legnagyobb hatóanyag-tartalmú, melyet az angol Ledger után *C. ledgeriana* (Moens) néven is illetnek (később kitérek a magyarázatára). Ezt a fajtát a francia Jussieu említi és Weddel írja le, Bolíviában a Carabaya tartományban (Titicaca tó) volt őshonos.

A kinafa kérge

A kinafa kergét (cascarilla) több eljárással gyűjtötték, többnyire a helyi indiánok. A kinafa kergét ütögetéssel



5. ábra: *C. succirubra*

mezglazították, majd lefejtették. A földfelszín fölött kivágott fa kérgének begyűjtése a coppicing eljárás. A fatönkből kinőtt hajtás 6 év múlva ismét feldolgozható. Megfigyelték, hogy a kéreg ekkor több kinint tartalmaz. A gyökerestül kiemelt fa gyökeréről is begyűjtötték a kérget (uprooting). Más eljárással (mossing) hosszanti csíkokat hántottak le a fatörzsről, majd a „sebet” mohával fedték. Néhány év múlva a seb behegedt és új kérget adott.

A jezsuiták arra tanították a „cascarillerosokat”, hogy minden kivágott fa helyébe 5 csemetét ültessenek kereszt alakzatban. Ez a szokás idővel feledésbe merült és a kinafa lelőhelyek megritkultak.

A kinakéreg hatóanyagai

Az ismert kina- (vagy cinchona-) alkaloidok közül két diasztereomer pár: a kinin-kinidin és a cinchonin-cinchonidin használatos, melyek a kinakéregben számottevő mennyiségben előforduló, ún. major-alkaloidok. A kinidin antimaláriás hatása gyengébb, de a szívre gyakorolt hatása erősebb. (A kinin a méh simaizomzatának az összehúzódnását is fokozza [31].) A kina-alkaloidok alapvegyülete a rubán, melyben egy metilénecsoport két biciklust köt össze: a heteroaromás kinolint és a heteroalifás kinuklidint. A kinin balra forgatja a poláros fényt. Lúgos közegben az izomerek egymásba átalakulnak. A két különböző bázicitású N egy egyenértékű savval semleges sót képez. További sav

hozzáadásával savanyú kémhatású szabályos sót alkot. A kininklorid és kininszulfát, valamint a kinidinszulfát használatos a gyógyászatban [29, 30].

A kéreg keserű ízét részben a kinovin-tartalom okozza. Tartalmaz még cserzőanyagokat, melyek bomlékonyak és a vízben oldhatatlan kinavöröst képezik. Az alkaloidok a kéregben a cserzőanyaghoz kötöttek. A kéreg tartalmaz továbbá proantocianidin dimereket és trimereket, szerves savakat, kinasavat, triterpén szaponint és illóolajat [29, 30, 31].

Kereskedelem – a kinin Európába kerül

Európába szinte kizárólag Spanyolország közvetítésével jutott el a kinakéreg. A megszáritott és bőrök közé préselt fakéreg-kötegek viszontagságos szárazföldi vagy folyami úton kerültek Panamába, onnan Portobello kikötőjébe, majd Havannába. Ott átrakodták az atlanti óceáni útra. A jelentős mennyiségű csempészárut közvetlenül az Atlanti-óceán partjára szállították és onnan továbbították Európába. A spanyol *H. Ruiz Lopez* 1780-ban sűrű főzetet készített a kéregből, mellyel a tengeri úton gyakran megpenészesedő kéreg szállítását akarta kiváltani [2, 7].

A legenda

A legenda szerint a perui alkirály felesége, *Chinchon* grófné gyógyíthatatlan lázban szenvedett. A perui alkirályság Loxa tartományába is eljutott a hír Chinchon grófné súlyos betegségéről. A helytartó levelet küldött az alkirálynak, hogy felhívja a figyelmét egy titkos gyógyszerre, egy fa kérgére, mellyel az indiánok sikerrel gyógyították a lázat és a helytartó remélte, hogy ez segít a grófnén is. Valóban, a grófné hamarosan felépült és elhatározta, hogy hozzásegít mindenkit a csodálatos kéreghez, aki csak rászorul. Majd Európába is küldött kinakérget, hogy ott is gyógyítsanak vele. A csodálatos gyógyulásról 1663-ban *Sebastino Bado* genovai orvos számolt be és forrásként egy olasz kereskedőt nevezett meg, aki éveket töltött Limában.

A legenda sokáig fennmaradt. Kétszáz évvel később az angol *C. Markham* lelkesen újra fölfedezte, népszerűsítette a történetet. Azonban több ellentmondás is felmerült a legendával kapcsolatban. Az alkirály máig őrzött naplója nem tesz említést a felesége betegségéről, sőt az alkirály, aki váltólázban szenvedett, nem diktálta le a naplójába, hogy kinakéreggel kezelték volna.²

Említésre érdemes, hogy az amerikai kontinens feltehetőleg eredetileg nem is volt maláriával fertőzött. A maláriával szembeni védekezés eredményeként kiszелеktálódott polimorfizmus-alakzatok (pl. sarlósejtes

²A grófné Spanyolországba tartva a közép-amerikai Cartagenában 1641-ben meghalt.

anaemia) hiánya az őslakosságban arra utal, hogy az indián populáció *Kolumbusz* előtt nem szenvedett maláriában; a Behring-szoroson átvándorló népek legfeljebb a 20-30 évig lappangó *P. vivax*-ot hordozhatták volna. *Kolumbusz* útját (1492), majd *Pizarro* hódításait (1535) követően az európaiak és még inkább az ültetvényekre, bányákba milliószámra áthajózott afrikai rabszolgák hurcolhatták be a malária *plasmodium*-ot a kontinensre, így az őslakosoknak – *Chinchon* grófné történetéig – mindössze szűk száz esztendő maradt volna arra, hogy kitapasztalják a kinakéreg hatását a behurcolt maláriára, ami nagyon rövid időnek tűnhet. Viszont az őslakosok a kinakéregből készített főzetet a hideg ellen használták: a hidegtől reszkető, vacogtató izomremegésre itták és mintegy kiiktatták a lehűlés ellen aktiválódó „izomkályhát”. Elképzelhető, hogy a Peruban tevékenykedő jezsuita szerzetesek figyeltek fel az indiánok keserű főzetére, mely csillapította a hideg kiváltotta reszkető izomremegést, ami hasonlít a maláriás beteg hidegleléséhez és reszketéséhez, azaz analóg tünet.³ (A kinin hivatalos indikációi között ma is szerepel az éjszakai lábgörcs kezelése [8, 10].) *C.C. de Heredia* 1663-ban az ezüsbányákban dolgoztatott indiánokról írta, hogy egy fa kérgéből készített főzetet ittak a vacogtató hideg és az akaratlan izomrángással járó reszketés ellen. 1670-ben *P.M. de Heredia*, a spanyol király udvari orvosa ugyancsak megemlíti az indiánok keserű italát [2, 7, 9].

Chinchon grófné csodálatos felépülése mellett leírtak egy történetet egy spanyol katonáról, aki kimerültségében lemaradt társaitól, ájultan hevert. Mikor felésmélt, megkönnyebbült, láza megszűnt. Vízrel teli pocsolóban hevert. Egy kidőlt fa törzsétől keserű volt a víz [2, 7, 9].

Az analóg tünet csillapítása kinakéreggel – legyen az indián, spanyol katona vagy jezsuita szerzetes első próbálkozása – sikeres volt, de nem csak a tünet múlt el, hanem *oki terápiára bukkantak!*

A kinakéreg útja Európába

A limai San Pablo jezsuita kórház írásos anyaga fennmaradt. Egy olasz újságíró pár éve feldolgozta az irathalmazt és megtalálta az írásos nyomokat, melyek a perukéreg Európába vezető útjáról tanúskodnak. Egy gyógynövényekhez értő szerzetes, *Agustino Salumbrino* volt a patika vezetője, aki 1605-ben érkezett Limába. A kórház kertjében (az elkerített Botanicoban) rutát, kámfort, dohányt, sáfrányt, cana fistulát (a rebarbarához hasonló tisztító hatású növényt)

termelt. A helyi gyógynövényeket is megismerte és használta. Részletesen feljegyezte, hogy mit szállítottak a perui társ-rendháznak és azt is, hogy mit küldtek a tengerentúlra, Cadizba. Megemlíti a fenyőgyantát, a cinóbert, a mandulaolajat, a feketeborsot, a szennát, a tamarindot, az édes és keserű mandulaolajat, a rebarbarát, a csokoládét és a kinakérget!

1623-ban a pápaválasztó konklávéra összegyűlt kardinálisokat és a kíséretüket is megtizedelte malária. Az új pápát 2 hónapos késéssel szentelték föl, miután kiheverte az akkor különösen súlyos „római lázat”. A hír eljutott *Salumbrino*-hoz is, aki reménykedett, hogy a kinakéreg beválik Rómában is. 1630-ban a római Ospedale Santo Spirito közkórház főgyógyszerésze *Domenico Anda* már említi a „Corticus Peruvianus”-t. A San Pablo kórház feljegyzése szerint ekkor érkezett először kinakéreg Rómába, amit *A.M. Venegas* jezsuita szerzetes vitt magával.

Antonio de la Calancha 1638-ban írta, hogy „a Loxa tartományban található kinafa fahéjszínű, elporított kérgéből két ezüstpénz súlyának megfelelő adagot mérnek ki és megitatják a hideglelésben, harmadnapos lázban szenvedőkkel”. *Salumbrino* rendtársa 1639-ben megjelent, az Újvilágról írt könyvében írja le a kinafát. A római közkórház és a benne található gyógyszerár igazgatója ekkor a spanyol *de Lugo* kardinális, a pápa bizalmasa. A pápai orvos *Fonseca* kipróbálja a perukérget és az 1651-ben kiadott *Schedula Romana* már méltatja a kardinálispor erényeit [2, 7].⁴

Galenus és a láz – kételyek a kininnel szemben

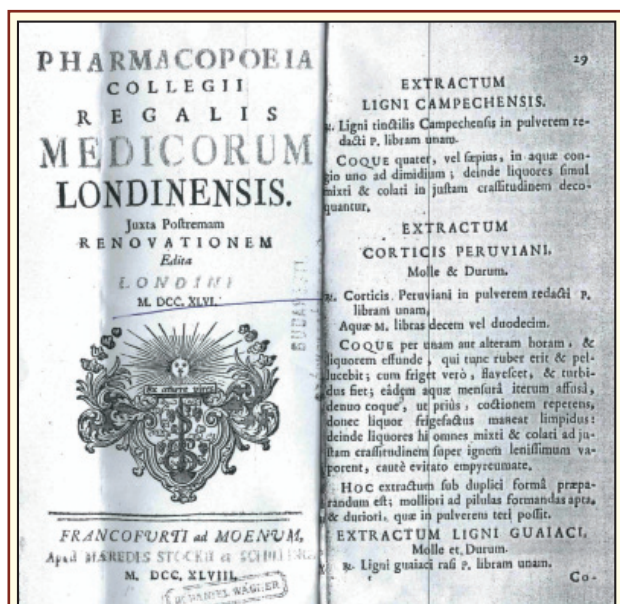
A középkorban az orvoslásban *Galenus* tanítása a mérték. Szerinte a láz oka a rossz epe, mely a vérbe kerülve annak forrását idézi elő. Az ajánlott gyógymód a rossz vér lecsapolása, hashajtó és hánytatás, azaz a szervezet megtisztítása. A kinakéreg idegen földrészről származott, melyet *Galenus* nem említett. Ezért sokakban megfogalmazódott a kétely: hogyan használhat a kinakéreg önmagában, anélkül, hogy ki- és megtisztítanak a szervezetet a rossz epétől?

A kételkedő hangokat fölérősítette, hogy a kéreg nem mindig csillapította vagy mulasztotta el a lázat. *Ausztriai Leopold* (1657-1705) meggyógyult, de sajnos visszaesett. Sértődöttségében szakvéleményt irattatott *Chifletus* és *Plempius* professzorral. (Utóbbi protestánsból lesz katolikus, hogy elnyerje a louvain-i tanszéket. Már *William Harvey* vérkeringésről szóló tanait is cáfolta, becsületére utólag nyilvánosan visszavonta ezt.) [2]

A terápiás sikertelenségek egyik oka a kéreg változó minősége lehetett. Ha rosszul szárították ki, vagy ha nedvesség érte a hosszú szárazföldi és tengeri úton,

³A spanyolok jezsuita szerzeteseket küldtek az őslakosok keresztény hitre térítésére. A jezsuita rendházak önellátó életmódra rendezkedtek be. A jezsuiták orvosnak nem tanulhattak, azonban gyógynövényekhez, gyógyszerhez értő „gyógyszerész” volt közöttük. Mivel az őslakossággal szoros kapcsolatban voltak, sok hasznos megfigyelést tettek a szokásaikról, kultúrájukról, gyógymódjaikról.

⁴A kéreg Európába jutásának van egy „spanyol út” változata is. E szerint négy spanyol és portugál orvos is ismerteteti a kinakéreg hatását az 1630-as években. A spanyol udvar közvetítése is elképzelhető.



6. ábra: *Pharmacopoeia Londinensis*, 1746, benne a perukéreg

megpenészesedett, bomlott. A kinakéreg drága volt, ezért gyakran hamisították és más fakérget is belekeverték. A legfontosabb problémára azonban Torti modenai orvos mutatott rá 1711-ben: nem mindegy, hogy melyik lázra adják! Torti – aki Ramazzini kortársa volt – megrajzolta a híres lázfát és azon bejelölte, hogy milyen lázban hat a kéreg.⁵ A Torti-féle lázfán a fa kéreggel borított ágaihoz írt betegségekre, tünetekre jelölte alkalmasnak a perukéreg, míg a kéregtelen ágakhoz írt betegségeket nem. A kinakéreg a váltólázban használt.

A pápista összeesküvés és a kinakéreg használata – Angliában

A jezsuita/pápista „összeesküvéstől” tartó Anglia nehezebben fogadta be a kinakérget. Angliában is volt malária, különösen a mélyen fekvő dél-angliai és közép-angliai lápos, mocsaras területeken. Sir Walter Raleigh (az első angol település alapítója Amerikában I. Erzsébet uralkodása alatt) fohászkodott, hogy ne döntse le a lábáról a mocsárláz, mert azt hinnék a veszthelyen, hogy a félelmében reszket. D. Defoe megírta, hogy London életunt ifjúsága Dél-Angliába utazott és vadászatban keresett örömet. Hazatérőben a sok elejtett vad súlya alatt kevésbé rogyadoztak, mint az Essexi nyavalyától. Cromwell Oliver is maláriában szenvedett, bár halálát valószínűleg nem ez okozta. Cromwell a fertőzött Huntigdonhoz közel eső (Cambridge) vidékről származott. Harcolt az írországi lappvidéken is, azonban

visszautasította a malária kezelésére ajánlott jezsuita-port, mert „pápista összeesküvés” gyanújába keveredni halálos ítéletet jelentett Londonban. Cromwell halála után, 1658-ban szerény hirdetés jelent meg Londonban, azzal, hogy merre kapható jezsuitapor: „A mindennapos, harmadnapos vagy negyednapos láz kezelésére kiváló jezsuitapor néven ismert szer az antwerpeni kereskedőktől a Feketeszárnnyú Sas, a Fehér Udvar, a Vén Baily vagy Mr. John Crook boltjában, a Szt. Pál melletti könyvkereskedésnél kapható” [2].

1677-ben a London Pharmacopoeia a kinakérget Cortex Peruvianus néven említi. A Pharmacopoeia Collegii Regalis Medicorum Londinensis 1746-os kiadása is tartalmazza az Extractum Corticis Peruviani cikket (6. ábra). Sydenham korabeli londoni orvosi tekintély óvatosan ugyan, de a Galenus által javallt érvágást, purgálást követően javasolja a kinakérget. Kollegája, Robert Brady cambridge-i orvos bátrabban áll ki a perukéreg mellett.

IRODALOM

1. McEvedy, C.: The Penguin Atlas of African History. 1980.
2. F. Rocco: The Miraculous fever tree. Harper Collins, 2003.
3. Carter, R.: Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria – Clinical Microbiology Reviews 2002.
4. Várnai F.: Trópusi betegségek. Medicina, 1984.
5. Slater, A.F., Cerami, A.: Nature 355, 162-167, (1992).
6. Bohle, D.S.: Final Report, Series 30. Univ. of Wyoming. 2001. jan.
7. Duran-Reynals: The Fever Bark Tree. Doubleday, 1946.
8. Drugs used in the chemotherapy of Malaria. Goodman, Gilman's 6th Ed. 1980.
9. Jarcho, S.: Quinine's Predecessor: Francesco Torti and the Early History of Cinchona. Hopkins, 1993.
10. Martindale's The Extra Pharmacopoeia Quinine Sulphate p., 30. Ed. 1993.
11. Magyar László dél-afrikai utazásai, 1849-1857. szerk. Hunfalvi J., 1859. Panoráma, 1985.
12. Tidy, M.: A History of Africa 1840-1914. Volume One and V. Two, Arnold, 1981.
13. Afigbo, A.E. et al: The Making of Modern Africa. Longman, 1987.
14. Baikie, W.B.: Narrative of an Exploring Voyage up the Rivers Kwóra and Binue in 1854. Elibron Classics, 2007.
15. Motley, C.: Ethnobotanical Leaflets – Cinchona and its Product-Quinine, Southern Illinois Univ. Herbariana, 1997. dec.
16. Vandaveer, C.: Who smuggled quinine seeds for the British? www.killerplants.com (2003)
17. Blaikie, W.G.: The personal life of David Livingstone. (1880), Ebook 13262, 2004 aug. 28..
18. Bradnum, F.: The Long walks. Readers Union, 1970.
19. Ondaatje, C.: Journey to the Source of the Nile. Harper Collins, 1998.
20. Dugard, M.: Into Africa. Bantam Books, 2003.
21. Halmai-Novák: Farmakognózia. Budapest, 1961.
22. Boros, I., Zboray, B.: Rozsnyay Mátyás élete és munkássága. MGYT Gyógyszerésztört. szako. 1975.
23. Erős, I.: Gyógyszerészet 52. 362-364, (2008).
24. Magyar Gyógyszerkönyv I. kiad. Budapest, 1871.
25. Magyar Gyógyszerkönyv V. kiad. Budapest, 1954.
26. Medicine Digest V. 14. No. 11. Medicine Digest Ltd. 1988.
27. Halofantrine: The next antimalarial 12-14. o.
28. Speke,

⁵A páduai Ramazzini szerint a perukéreg bevezetése a gyógyításba olyan jelentőségű, mint a puskaporé volt a hadművészetbe (1700). Ramazzini (akire, mint a munkaegészségügy megalapítójára is tekintünk) a perukéreg egyik legelkötelezettebb használója és szószólója lett Itáliában [2, 9].

J.H.: Journal of the Discovery of the Sources of the Nile 1863, Time-Life Books. Reprint 1984 of 1863 III. Ed. – 28. *Baker, S.W.*: The Albert N'Yanza, Great Basin of the Nile and Explorations of the Nile Sources, Echo, 2005. (reprint) – 29. *Végh, Szász, Takács*: Gyógyszerészi kémia. Medicina, Budapest, 1972. – 30. *Hansel, R., Sticher, O., Steinegger, E.*: Pharmakognozie – Phytopharmazie. Springer, 2004. – 31. *Novák, I., Háznagy, A., Szendrei, K., Tóth L.*: Gyógynövény és Drogismeret. Szeged, 1979. – 32. Durer. Sirocco, London, magyarul Ventus Libro Kiadó, 2008. – 33. *Bruneton, J.*: Pharmacognosy Phytochemistry Medicinal Plants, Lavoisier Publ. 2nd Ed. Lavoisier, 1999. – 34. News at Princeton, 2009. márc. 16. – 35. *Stanley, H.M.*: How I found Livingstone, 1885. Dover Publishing, 2001. – 36. *Nabhan, G.B.*: Why some like it hot, Food Genes and Cultural Diversity. Island Press, 2004. – 37. www.history_of_malaria_during_wars. 2009.

Egyéb irodalom

38. *Burton, R.F.*: The Lake Regions of Central Africa 1860. Harper, Dover Publ., New York 1995. – 39. *Cook, W.*: The Physiomedical Dispensary 1869. repr. 2008. – 40. *Nevins, E.*: The English Connection: Jesuits' powder. 1997. – 41. *Burba, J.*: Cinchona Bark. James Ford Bell Library Univ. of Minnesota. 2008. – 42. *Conner, C.*: A people's History of Science 2006. – 43. IPCS INCHEM Quinine. www.rain-tree.com/quinine.html (2007) – 44. West Africa: White Man's Grave. 2007.

K i s s, Á.: *The dreadful Blight of Benin and Quinine - A brief history of Quinine*

The history of quinine can be seen as a model for the history of modern pharmaceuticals and industry. Cinchona bark was introduced into Europe at the early 17th century and it cured the continent within two centuries. Quinine was mentioned in European literature, appeared in fine arts (e.g. Durer's self-portrait). The introduction of quinine in medicine resembles in its results the introduction of gunpowder into military science - wrote an Italian physician in 1700. Malaria was not present in the Americas according to the findings of genetic polymorphism. This is the continent where the source of quinine - the Cinchona trees grow! Malaria prevention by quinine was established in the 19th century by an expedition on the river Niger. Quinine became indispensable in what is called „Scramble for Africa”. Travellers e.g. D. Livingstone, the Hungarian Laszlo Magyar and others described African fever or quinine overdose- cinchonism- in their journals. Cinchona plantations and quinine industry joined into a global market by the 20th century. The first continental-size medicine campaign against malaria with „cheap „quinine took place at late 19th century in India. Definitions of epidemiology like *plasmodium*, *vector-Anopheles mosquito* are dated from the end of the 19th century.

The Quinine Conventions and the quinine market fell apart and was rearranged by the 2 WWs. Quinine shortage gave boost to quinine-analogue research and to efforts to eradicate the vector *Anopheles mosquito* (e.g. DDT). Wide use of quinine-analogues and resistance developing in plasmodia seem to race while quinine remains still effective.

Szerző címe: Kiss Árpád, Budapest, Vasvirág sor 68. – 1116
e-mail: sawasawa.bt@upcmail.hu

A SEMMELWEIS EGYETEM GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI KAR

FELVÉTELT HIRDET szakgyógyszerész-képzésre

a 2009/2010. tanévre az egészségügyi miniszter által meghatározott államilag finanszírozott (14 fő)
és költségterítéses (99 fő) keretszámra.

A szakképzés időtartama 36 hónap, amely 24 hónap időtartamú törzsképzési és 12 hónap időtartamú speciális képzési programot foglal magában.

A költségterítés díja: 25.000 Ft/hó

A jelentkezési lapok postára adásának határideje: 2009. július 17.

Postai cím: Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar
Dékáni Hivatal Szak- és Továbbképzési Csoport
1085 Budapest Üllői út 26.
Tel.: 266-8411

A rendszerbevételei kérelmek elbírálása a Kar Rendszerbevételei Szabályzata alapján történik.

A képzésre gyógyszerészi oklevéllel rendelkezők jelentkezhetnek.

A jelentkezési laphoz az alábbi dokumentumokat kell mellékelni:

- gyógyszerészi oklevél fénymásolata 2 példányban,
- többletpontokra vonatkozó igazolások fénymásolatai (megszerzett PhD fokozat, TDK konferencia helyezései, rektori pályázaton elért helyezések, előadás szakmai fórumokon, Dr. Mozsonyi Sándor Alapítvány pályázatán elért helyezések, tudományos közlemény impakt faktoros lapban, egyéb tudományos közlemény, a gyógyszerészi oklevél megszerzéséhez előírtakon kívüli további nyelvvizsga),
- a graduális képzésben folytatott tanulmányokról kiállított lecke-könyvének fénymásolata 1 példányban (a szigorlati jegyek igazolására, a pontszámításához),
- 3 vagy több éves szakmai gyakorlatlal rendelkező gyógyszerészek esetén a gyakorlat munkáltató által történő igazolása,
- önéletrajz,
- saját névre megcímezett, a hatályos postai díjszabásnak megfelelően felbélyegzett, kis alakú válaszborték.

Tájékoztatjuk az érdeklődőket, hogy az 52/2003. (VIII. 22.) ESzCsM rendelet 5. §-a szerint aki a továbbképzési időszak alatt szakképesítést szerez, annak a szakképzés megszerzéséhez szükséges, külön jogszabályban meghatározott időre évente 50 továbbképzési pontot - továbbképzési program teljesítése nélkül - el kell ismerni.

A jelentkezési lap és a megjelölhető szakirányok listája a www.gytk.sote.hu honlapról letölthető.