

Psihotropna biljna vrsta *Salvia divinorum* Epl. & Jativa - izvor najpotentnijeg halucinogena u prirodi

Šarić, Darija; Kalođera, Zdenka; Lacković, Zdravko

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2010, 66, 523 - 541**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:495946>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Psihotropna biljna vrsta *Salvia divinorum* Epl. & Jativa – izvor najpotentnijeg halucinogena u prirodi

DARIJA ŠARIĆ¹, ZDENKA KALOĐERA¹, ZDRAVKO LACKOVIĆ²

¹Zavod za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Marulićev trg 20, 10 000 Zagreb

²Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 11, 10 000 Zagreb

UVOD

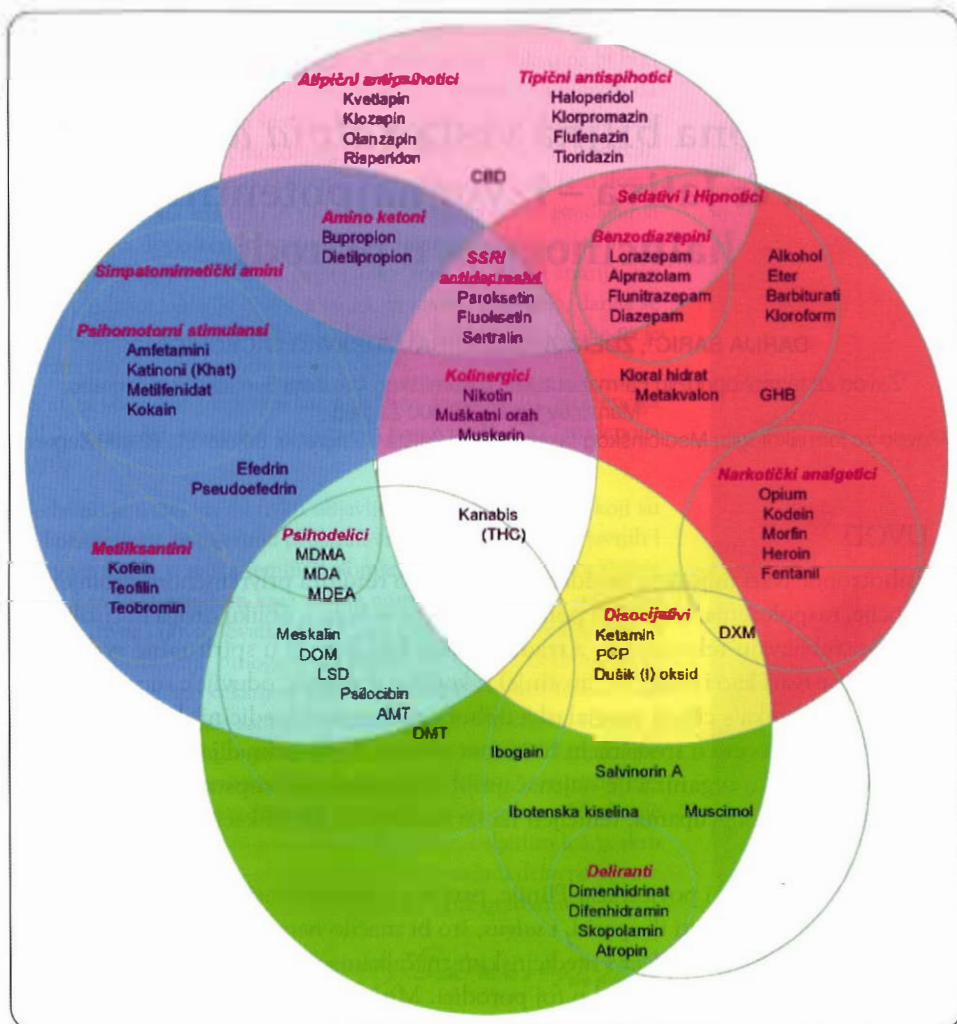
Psihotropne tvari mijenjaju moždane funkcije, što rezultira privremenom promjenom percepcije, raspoloženja, svijesti ili ponašanja. Takve se tvari u obliku droga ili čistih tvari često upotrebljavaju rekreativno, a tradicionalno kao poticaj u spiritualne svrhe. No, halucinogene tvari kao i biljke (ili životinje) iz kojih se dobivaju, oduvijek su zaokupljale i pažnju znanstvenika s ciljem pronalaska njihove primjene u medicini ili razumijevanja patofizioloških procesa u središnjem živčanom sustavu. Vennovim dijagramom (slika 1.) prikazan je pokušaj organizacije najznačajnijih psihoaktivnih supstancija, u preklapajućim grupama i podgrupama, temeljen na farmakološkoj klasifikaciji mehanizama djelovanja.

Rimski znanstvenik i povjesničar Plinije, prvi je upotrijebio latinski naziv *Salvia*, izveden od riječi *salvare*, liječiti ili spasiti, i *salvus*, što bi značilo neozlijeđen ili cijeli, a odnosi se na nekoliko vrsta roda *Salvia* s medicinskim značajkama. Vrste *Salvia* članice su porodice Lamiaceae, a čine najveći rod u toj porodici. Mirisno lišće tih vrsta upotrebljava se više od 20 tisuća godina kao lijek u ljudi različitih podneblja i kultura. Vrste roda *Salvia* su višegodišnje, dvogodišnje ili godišnje biljke, zimzeleno grmlje i listopadno bilje. *Salvia* je veliki rod biljaka s oko 900 vrsta grmova, travastih trajnica i drugih biljnih oblika. Vrste toga roda obično se u nas nazivaju kadulje. Naziv kadulja općenito se odnosi na vrstu *Salvia officinalis* L. ljekovita kadulja, prava kadulja. Ukrasne vrste obično se nazivaju znanstvenim imenom *Salvia sp.*

Rod *Salvia* rasprostranjen je diljem Staroga svijeta (Europa, Azija, Afrika) i Amerike, dok je gotovo 500 vrsta podrijetlom iz Meksika te Srednje i Južne Amerike, no, nismo našli podatke o prisutnosti roda *Salvia* na području Australije i Oceanije (1).

Salvia divinorum Epl. & Jativa

Salvia divinorum Epl. & Jativa, meksička kadulja, meksička metvica, božanska kadulja (slika 2.) psihoaktivna je biljka koja može inducirati disocijativne, halucinogene učinke.



Slika 1. Vennov dijagram (http://hr.wikipedia.org/wiki/Psihoaktivne_droge)

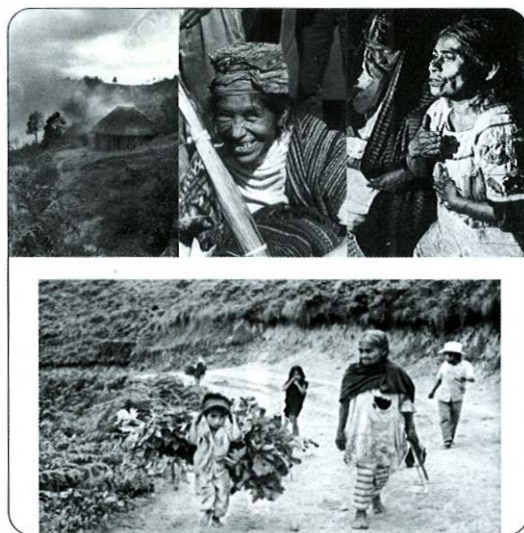
Njezino specifično ime, *Salvia divinorum*, dano joj je zbog njezine tradicionalne uporabe u šamanskim obredima i iscjeljenju.

Salvia divinorum ima dugu i kontinuiranu tradiciju kao tzv. enteogen kod autohtonih Mazatec šamana (slika 3.). Enteogen zapravo znači probuditi Boga u sebi, odnosno rođe nje božanskog iznutra, a psihodelično iskustvo često se zamjenjuje pojmom enteogen. U njihovoj tradiciji *S. divinorum* veoma je cijenjena biljka pa je upotrebljavaju u narodnoj medicini, kao i u vjerske, odnosno religijske svrhe, te u ceremonijalnim obredima da bi se olakšao prijelaz u vizionarsko stanje svijesti za vrijeme duhovnog iscjeljivanja (2). Mazateci ju smatraju magičnom biljkom, reinkarnacijom Djevice Marije.



Slika 2. *Salvia divinorum* Epl. & Jativa (<http://www.salviadivinatorumblog.com>)

Primarni je psihoaktivni sastojak vrste *S. divinorum* diterpenoid salvinorin A, (3, 4) moćan agonist κ -opioidnih receptora. Salvinorin A jedinstven je po tome što je jedina poznata prirodna supstancija koja potiče halucinantna stanja putem κ -opioidnih receptora. *Salvia divinorum* može se žvakati, uzimati kao tinktura ili pušiti, čime se izbjegava brza razgradnja u probavnom sustavu. Droga uzrokuje intenzivna alternativna stanja svijesti, halucinacije i nepredvidljivo ponašanje, poput smijeha i neartikuliranoga govora. Pri tome je riječ o najpotentnijem poznatom halucinogenu iz prirode, jer salvinorin A uzrokuje psihotoksične učinke u čovjeka već pri dozama od 200–500 μ g. Djelovanje je mnogo kraće od drugih psihoaktivnih spojeva, obično samo nekoliko minuta (5).



Slika 3. Šamani Sierra Mazateca (<http://findout.tumblr.com/post/118506241/maria-sabina-mazatec-medicine-woman-who-lived-her>)

Najčešći učinci konzumacije uključuju halucinacije, prema navodima korisnika i poboljšanje raspoloženja, smirenost te navodno osjećaj samospoznaje i povezanost s prirodom, no premda rijetko, može uzrokovati i disforiju (6). *Salvia divinorum* kao agonist κ -opioidnih receptora obično se smatra biljkom niske toksičnosti (visok LD_{50}) (7, 8) i male opasnosti za ovisnost (2), međutim navodno visokog potencijala kao sredstvo za suzbijanje boli (κ -opioidni receptor) (3). Iako u nekim državama uporaba nije regulirana zakonom o drogama, DEA (*Drug Enforcement Administration*) je uvrstila vrstu *S. divinorum* u skupinu *droga za zabrinutost*, a u pojedinim državama SADA proglašena je ilegalnom (9). U nas je vrsta *Salvia divinorum* od 2008. ilegalna (10).

Salvia divinorum, Epl. & Jativa je podrijetlom s područja Sierra Mazateca, savezne države Oaxaca u Meksiku, gdje je upotrebljava lokalno stanovništvo, Mazateci. Povijest biljke nije dobro poznata i ne postoji konačan odgovor na pitanje o podrijetlu. Pretpostavlja se da biljka *Salvia divinorum* raste samoniklo na tom području, a kultiviraju je Mazateci ili neka druga autohtona grupa. Botaničari također nisu mogli utvrditi radi li se o hibridu ili kultiviranoj vrsti (11). Iako se prije svega konzumira da bi potaknula šamanске vizije u kontekstu liječenja ili proricanja, ona se primjenjuje i kao lijek pri nižim dozama (diuretik, antidijaroiik, antianemik, analgetik, antireumatik, te kod *polučarobne* bolesti poznate kao *panzón de Borrego* ili oticanje trbuha (doslovno, *trbuh janjeta*) (2, 4).

Vrsta *Salvia divinorum* prvi je put zabilježena u radu Jeana Basseta Johnsona 1939. godine, dok je proučavao šamanizam Mazateca (11). Kasnije je dokumentirao njezinu uporabu i izvijestio o njezinim učincima osobnim iskustvima (2). Iako se vrsta *Salvia divinorum* stoljećima primjenjivala u tradicionalnoj medicini Mazatec Indijanaca (slika 4.), njezina uporaba koncentrirana je na malom području u planinama Oaxacac i bila je nepoznata izvan tog vrlo uskog područja, sve do Gordon Wasson-Albert Hoffmanove ekspedicije 1962. godine, kada su njezini članovi prvi donijeli na Zapad sadnice vrste *S. divinorum*. Jedan uzorak poslali su na Harvardsko sveučilište, gdje ga je analizirao Carl Epling. No tek 1990. godine znanstveni istraživački tim pod vodstvom Daniela Sieberta otkrio je psihoaktivnu vrstu *S. divinorum* (5).



Slika 4. Indijanci Mazateca (<http://www.old-picture.com/indians/Shaman.htm>)

Od tada zanimanje za biljku *S. divinorum* postaje sve veće, kao i njezina dostupnost u razvijenom svijetu. Značajan porast korisnika interneta od 1990. omogućio je osnivanje mnogih tvrtki koje prodaju sadnice biljke *S. divinorum*, suhe listove, ekstrakte i druge pripravke.

Botanički podaci o vrsti *Salvia divinorum*

Carstvo: Plantae

Odjeljak: Magnoliophyta

Razred: Magnoliopsida

Red: Lamiales

Porodica: Lamiaceae

Rod: *Salvia*

Vrsta: *Salvia divinorum*

Salvia divinorum endemična je vrsta Sierra Mazateca u državi Oaxaca u Meksiku, raste u oblačnim šumama na visinama od 300 do 1800 m. Raste u hladu i na vlažnom tlu (12). Njezino je najčešće stanište plodno tlo uz rubove potoka, gdje nisko drveće i grmlje osigurava okruženje slabog osvjetljenja i visoke vlažnosti. Stabljike biljke *S. divinorum* lako su lomljive, biljka se lako okorjenjuje, ima velike, bujne zelene listove sa žutom nijansom koja se proteže 10 do 30 cm, bez dlake s objiju strana te s malom peteljkom ili uopće bez peteljke (slika 5.) (13).



Slika 5. Cvat vrste *S. divinorum* (12)



Slika 6. Listovi vrste *S. divinorum* (12)

Cvjetovi cvatu samo rijetko i razvijaju se grozdasto, 30 cm veliki cvat, s oko šest cvjetova vezanih za svaki pršljen. Bijeli 3 cm široki cvjetovi zakrivljeni su i prekriveni dlačicama, sadržani u maloj ljubičastoj čaški prekrivenoj dlačicama i žlijezdama. Biljka može narasti više od 1 metar u visinu. Vrlo se malo primjenjuje u hortikulturi stoga što rijetko cvjeta (2, 13).

Salvia divinorum rijetko daje sjeme (slika 8.) i klijavost sjemena je mala, što vjerojatno znači da se biljka razmnaža vegetativno (kloniranjem). Sve Mazatec populacije biljke čine se klonirane, uz širenje učinjeno putem reznica i raslojavanja. Iz nepoznatog razloga, razmnožavanje putem sjemenja se relativno smanjuje (12).



Slika 7. Cvijet vrste *S. divinorum* (<http://www.carolinanature.com/plants/salvia.html>)



Slika 8. Sjeme vrste *S. divinorum* (<http://www.sagewisdom.org/scseeds.html>)

Slično kao i u mnogih psihoaktivnih biljaka, *Salvia divinorum* sintetizira i izlučuje svoj aktivni sastojak (salvinorin A) preko trihoma, koji se nalaze izravno ispod kutikule (slika 9.) (14).

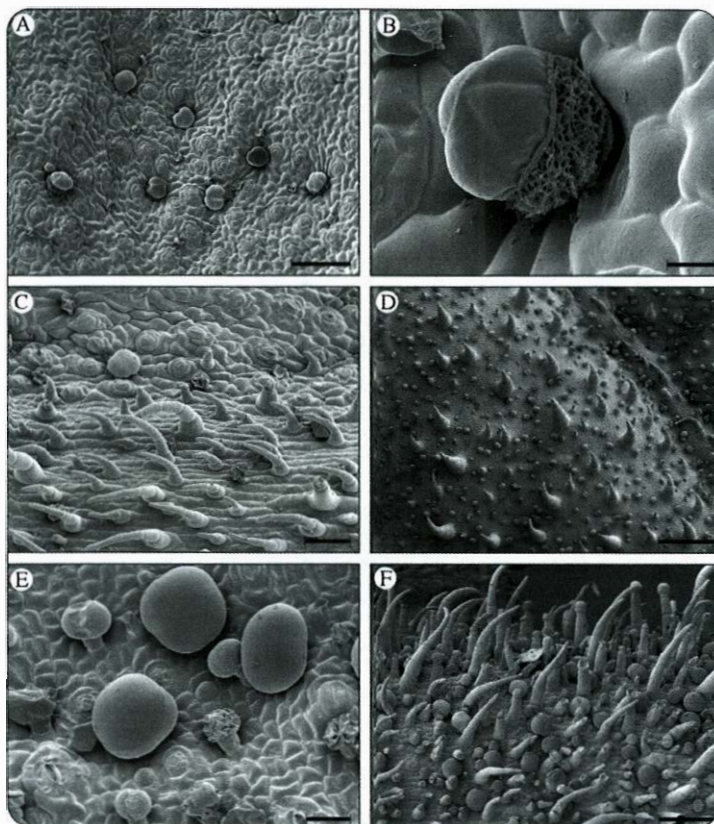
Činjenica da su salvinorini lokalizirani u trihomima koji se nalaze na velikom dijelu površine biljke, sugerira da oni imaju zaštitnu funkciju. Dakle, eksperimentalni dokazi pokazuju da su salvinorini izlučeni kao sastavni dio kompleksa smola koje se akumuliraju u supkutikularnom prostoru trihoma. Iako je potrebno provesti još niz eksperimenata, čini se vrlo vjerojatnim da štitasti žljezdani trihomi nisu samo mjesta akumulacije salvinorina, već i mjesta biosinteze salvinorina u vrsti *S. divinorum* (14).

Kemijski podaci o vrsti *Salvia divinorum*

Poznati aktivni sastojak vrste *S. divinorum* je trans-neoklerodan diterpen poznat kao salvinorin A, kemijske formule $C_{23}H_{28}O_8$ (slika 10.) (3). U osušenoj biljci prisutno je oko 0,18% tog spoja. Za razliku od drugih poznatih liganada opioidnih receptora, salvinorin A nije alkaloid, jer ne sadrži heterociklički dušik u svojoj strukturi (15).

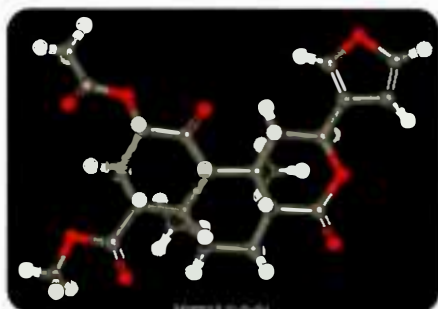
Salvinorin A topljiv je u organskim otapalima kao što su etanol i aceton, ali zbog svoje lipofilnosti slabo je topljiv u vodi. Jedini je poznati psihoaktivni terpenoid te je strukturno i kemijski jedinstven (16).

Temeljem istraživanja ovisnosti strukture i djelovanja, zaključeno je da supstituent na položaju 2 salvinorina A izrazito utječe na njegovu aktivnost. Jedinstven učinak salvinorina A na ljudsku percepciju posredovan je moćnim i vrlo djelotvornim aktiviranjem κ -opioidnih receptora (17).



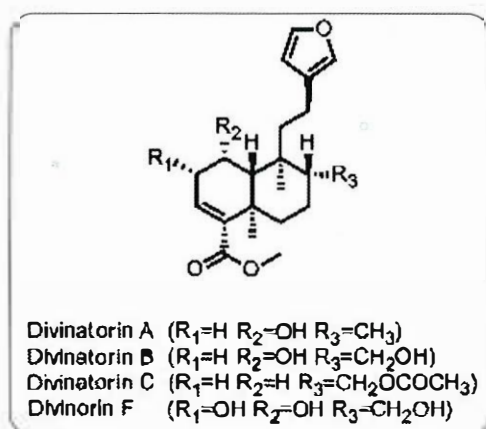
Slika 9. Pregled trihoma vrste *S. divinorum* elektronskim mikroskopom (12)

A) površina lista s nekoliko jasno vidljivih glandularnih trihoma; B) ispod površine otkriva se salvinorinom bogat smolasti sekret koji se akumulira unutar supkutikularne šupljine. Spužvasti izgled sekreta sugerira da se akumulira kao heterogena emulzija; C) neglandularni trihomi; štitasti glandularni trihom vidljiv je u gornjem lijevom kvadrantu okvira; D) vanjska površina mladog lista s neglandularnim trihomima i kratki glavičasti glandularni trihomi; E) štitasti glandularni trihomi i glavičasti glandularni trihomi na vanjskoj površini čaške; F) vanjska površina mladih čaški prikazuje gust pokrov od neglandularnih trihoma, štitastih glandularnih trihoma, glavičastih glandularnih trihoma.



Slika 10. Molekula salvinorina A (<http://www.the-salvia-dream.com/Salvinorina-A.html>)

Iz vrste *S. divinorum* izolirani su i mnogi drugi terpenoidi, uključujući druge salvinorine i srodne spojeve nazvane divinatorini (slika 11.) i salvinicini (18). Ni jedan od tih spojeva nije pokazao značajan afinitet za κ -opioidne receptore i nema dokaza o tome da oni pridonose psihoaktivnosti biljke (19).

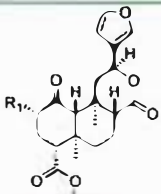
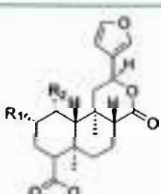
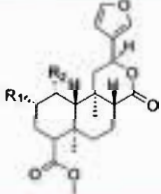
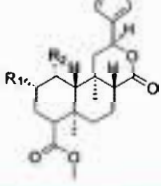
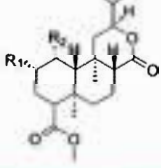
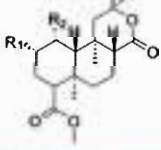


Slika 11. Divinatorini (<http://antares.link.bg/hortus/salvia-divinorum>)

Salvinorini od A do F (I) i divinatorini

Salvinorin A jedan je od nekoliko strukturno sličnih salvinorina pronađenih u biljci *Salvia divinorum* (slika 12.). Može se sintetizirati acetilacijom iz neaktivnog salvinorina B. Pretpostavljalo se da je salvinorin C još potentniji od salvinorina A, ali to nisu mogla

Tablica 1. Salvinorini A – F

IME	STRUKTURA	R_1	R_2	AKTIVNOST
Salvinorin A		-OCOCH ₃	-	Aktivan
Salvinorin B		-OH	-	Neaktivan
Salvinorin C		-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	Nepoznata
Salvinorin D		-OH	-OCOCH ₃	Neaktivan
Salvinorin E		-OCOCH ₃	-OH	Neaktivan
Salvinorin F		-H	-OH	Nepoznata

http://en.wikipedia.org/wiki/Salvinorin_A - cite_note-pmid12762813-10

potvrditi ispitivanja na ljudima i znanstvena istraživanja o vezanju za receptore. Salvinorin A je čini se jedini prirodno aktivni salvinorin (19).

Novootkriveni salvinorin J strukturno je sličan salvinorinu E, s razlikom što na C-17 ima sekundarnu alkoholnu skupinu, umjesto ketonske skupine (20).

Strukturno slični spojevi, poput salvinorina B, salvinorina C, salvinorina D, salvinorina E, salvinorina F, divinatorina A, divinatorina B i divinatorina C također se pojavljuju u biljci, ali u nižim koncentracijama od salvinorina A (19).

Salvinorin B, salvinorin C i salvinorin D najviše su zastupljeni u odnosu na druge spojeve. Koncentracije salvinorina E, salvinorina F, divinatorina A, divinatorina B, divinatorina C znatno su niže. Za salvinorine i divinatorine poznato je da se pojavljuju samo u vrsti *S. divinorum*. U istoj biljci otkriveno je nekoliko drugih terpenoidnih spojeva, od kojih su samo neki izolirani i strukturno karakterizirani (20–23). Istraživanja su pokazala da se salvinorin B, salvinorin D i salvinorin E ne vežu za κ -opioidne receptore te ne pokazuju karakterističnu aktivnost salvinorina A (16). Daljnja istraživanja usmjerena na aktivnosti salvinorina C su u tijeku. Preliminarni rezultati pokazuju da se također slabo veže za κ -opioidne receptore, što govori u prilog manje aktivnosti od salvinorina A, a prema nekim izvorima smatra se i neaktivnim (22, 23).

Koncentracija salvinorina A u listovima biljke *S. divinorum* nalazi se u rasponu od 0,89–3,70 mg/g suhe tvari, a salvinorin B, kao i drugi izolirani diterpeni, nalaze se u znatno manjim koncentracijama (19, 21).

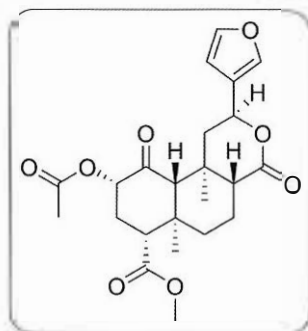
Salvinorin A

Salvinorin A kao glavna, aktivna psihotropna molekula u vrsti *S. divinorum* halucinogen je s disocijativnim učinkom (slika 12.). Izolirao ga je A. Ortega 1982. u Meksiku (24).

Struktura tog diterpena i apsolutna konfiguracija određene su NMR-om i rendgenskom kristalografskom analizom (X-ray) (24, 25). Bitno se strukturno razlikuje, kako od drugih prirodnih halucinogena (poput N,N-dimetiltriptamina, psilocibina i meskalina), tako i od sintetičkih halucinogena (npr. dietilamid lizerginska kiselina (LSD), 2C-B).

Salvinorin A jedan je od najpotentnijih prirodnih spojeva psihoaktivnih droga. Djelotvorna je doza u ljudi od 200–500 μ g ako se primjenjuje u obliku inhalacija. Kvantitativna potentnost salvinorina A može se usporediti s LSD-om, iako je važno napomenuti da je profil učinka bitno drugačiji od LSD-a i sličnih droga, jer imaju različite mehanizme djelovanja (5).

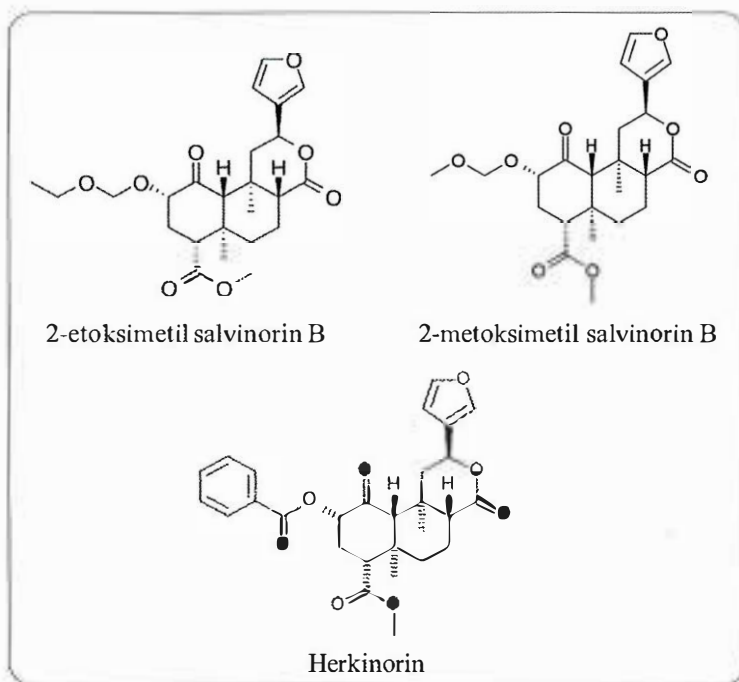
Salvinorin A može izazvati psihoaktivna iskustva u ljudi s tipičnim trajanjem djelovanja od nekoliko minuta do sat vremena, ovisno o metodi primjene. Njegov je mehanizam djelovanja bio objašnjen u laboratoriju B. L. Rotha (22).



Slika 12. Salvinorin A
(http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Salvinorin-A_structure.png)

Polusintetski analozi salvinorina A

Istraživanja na derivatima salvinorina rezultirala su nizom polusintetskih spojeva, od kojih se neki mogu sintetizirati iz salvinorina B. Većina derivata selektivni su agonisti κ -opioidnih receptora kao i salvinorin A, dok su neki čak i potentniji. Najpoznatiji su 2-etoksimetil salvinorin B, 2-metoksimetil salvinorin B i herkinorin. Ovdje je potrebno izdvojiti spoj 2-etoksimetil salvinorin B, koji je čak 10 puta učinkovitiji od salvinorina A. Nekoliko derivata, poput herkinorina, smanjene su κ -opioidne aktivnosti pa djeluju kao μ -opioidni agonisti (slika 13.) (18).



Slika 13. Polusintetski analozi salvinorina A (<http://wikipedia.org>)

Psihoaktivan učinak salvinorina A

Salvinorin A jedan je od najpotentnijih psihoaktivnih spojeva koji se pojavljuju u prirodi (4). Aktivan je već i pri niskim dozama od 200 μg (3, 4, 11). Istraživanja su pokazala da je salvinorin A moćan i selektivan agonist κ -opioidnih receptora, koji se nalaze u velikom broju u mozgu, leđnoj moždini te u neuronima koji prenose bolne podražaje (3). Ligandi κ -opioidnih receptora mogli bi imati terapijski potencijal u liječenju nekih neuropsihijatrijskih bolesti (26). Salvinorin A jedinstven je po tome što je jedina poznata prirodna tvar koja inducira vidne halucinacije takvim mehanizmom djelovanja putem κ -opioidnih receptora. Postoje i sintetski, ali manje selektivni κ -opioidni agonisti (npr. enadolin, ketazocin, pentazocin i drugi srodni spojevi), koji imaju slične halucinogene i disocijativne učinke.

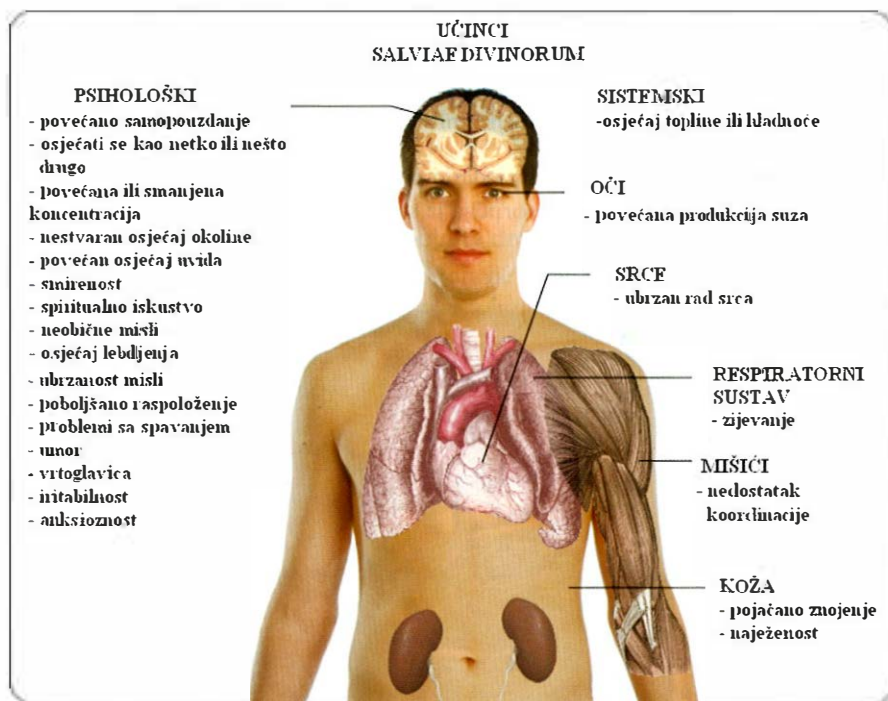
Salvinorin A ima nisku toksičnost (27) te aktivacijom κ -opioidnih receptora inducira analgetske (28) i stimulativne učinke (29) te inhibira intestinalni motilitet (30). Nedavna su istraživanja pokazala da salvinorin A djeluje i aktivacijom CB1 kanabinoidnih receptora. Ne djeluje na 5-HT_{2A} serotoninске receptore, glavnu ciljnu molekulu odgovornu za djelovanje klasičnih halucinogena, kao što su LSD i meskalin (31).

Salvinorin A brzo prolazi krvno-moždanu barijeru te postiže maksimalnu koncentraciju za oko 40 sekundi, što ima veliku važnost, jer je brzina kojom salvinorin ulazi u mozak proporcionalna jačini njegova djelovanja. To je često jednako važno kao i samo doziranje (32).

Primjena biljne vrste *Salvia divinorum*

Mazatec šamani upotrebljavaju biljku *S. divinorum* da bi otkrili uzrok bolesti pacijenta u nadnaravnom svijetu. Šaman pada u trans koji mu navodno omogućava da spozna to što je potrebno poduzeti da bi pomogao pacijentu. Takva je primjena biljke *S. divinorum* još prisutna u kulturi Mazatec Indijanaca. Biljka se rabi i za predviđanje, meditaciju i potragu za božanskim.

Vrsta *Salvia divinorum* postaje sve poznatija i sve češće se primjenjuje u suvremenoj kulturi. NSDUH (*The National Survey on Drug Use and Health*), godišnje istraživanje unutar SADA pod pokroviteljstvom SAMHSA (*Substance Abuse and Mental Health Services*



Slika 14. Učinci vrste *S. divinorum*

(http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Effects_of_Salvia_Divinatorum.svg)

Administration), za 2006. procjenjuje da je oko 1,8 milijuna osoba u dobi od 12 godina pa nadalje konzumiralo biljku *S. divinorum*, od kojih su oko 750.000 to učinili već tijekom navedene godine (33). Suvremeni načini uporabe uključuju pušenje ili žvakanje listova ili primjenu tinkture.

Smatra se da se učinci biljke *S. divinorum* mogu podijeliti na sistemske i psihološke sa specifičnim djelovanjem na oči, srce, mišiće, kožu i respiratorni sustav (slika 14.).

Najčešće se upotrebljavaju osušeni listovi biljke *S. divinorum* (slika 15.). Ako se puše, glavni učinci nastupaju brzo. Najintenzivnije iskustvo postiže se u roku od jedne minute i traje od 1 do 5 minuta. Nakon 5–10 minuta, manje intenzivan, ali ipak vidljiv učinak još traje, no osjeća se postupan povratak u normalno stanje svijesti, dok se prestanak djelovanja očituje tek tijekom 15 do 20 minuta nakon konzumacije (34).



Slika 15. Osušeni listovi biljke *S. divinorum*
(<http://www.lycaenum.org/salvia/driedsalvia.jpg&imgrefurl>)

Žvakanjem listova učinak nastupa sporije, u vremenu od 10 do 20 minuta, no iskustvo je dugotrajnije i traje od 30 minuta do jedan i pol sat (slika 16.) (34). Pri toj kao i drugoj peroralnoj primjeni najvažnija je resorpcija iz sluznice usta, jer se u probavnom traktu salvinorin A brzo razgrađuje.

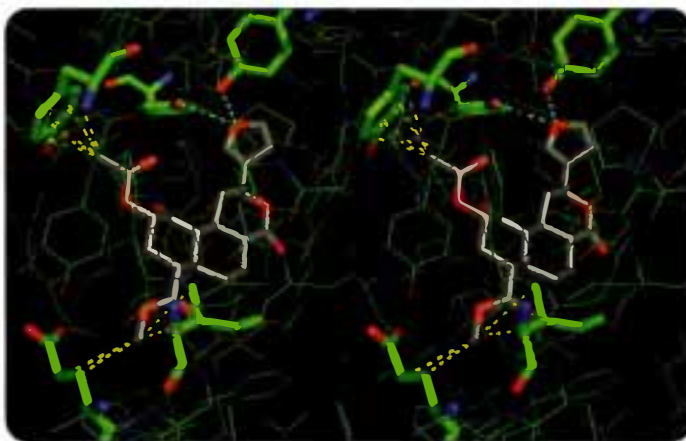


Slika 16. Djelo inspirirano djelovanjem vrste *S. divinorum* <http://salviaworld.com/?p=12>)

Ako se vrsta *S. divinorum* uzima kao tinktura, učinak i trajanje su slični drugim metodama peroralne primjene, iako mogu biti znatno intenzivniji, ovisno o potenciji ekstrakta.

Terapijske mogućnosti biljne vrste *S. divinorum*

Agonisti κ -opioidnih receptora imaju terapijsko značenje u liječenju boli (35), a postoje eksperimentalni navodi o tome da bi mogli biti korisni pri liječenju ovisnosti o drogama (36), smetnji u prehrani (37) i liječenju depresije (38). Salvinorin A čini novu klasu κ -opioidnih selektivnih agonista bez dušika u svojoj strukturi.



Slika 17. 3D prikaz vezanja salvinorina A za κ -opioidne receptore (<http://thomasmunro.com/KORsvALsmall.jpg&imgrefurl>)

Zlouporaba i usporedba s drugim opojnim drogama

Psihoaktivne droge ili psihotropne supstancije kemijske su tvari, izrazitog fiziološkog učinka, koje mijenjaju moždanu funkciju, što rezultira privremenom promjenom percepcije, raspoloženja, svijesti ili ponašanja. Takve se droge često upotrebljavaju rekreativno ili kao spiritualni poticaj, ali i kao lijek, posebice u liječenju neuroloških i psihičkih bolesti.

Mnoge od tih tvari, (posebice stimulansi i depresori) mogu stvarati naviku, što rezultira fizičkom ovisnošću i često vodi zlouporabi droga.

Istraživanja su pokazala da su adolescenti i mlade osobe najviše u opasnosti od zlouporabe droga (41).

Međutim, kroz svoju dugu uporabu, salvinorin A ili točnije, ekstrakti iz biljke, ne pokazuju potencijalnu ovisnost (2).

Usporedbe s LSD-om

Mnogi naslovi u medijima uspoređuju biljku *S. divinorum* s LSD-om. Međutim, dok LSD i aktivni sastojak vrste *S. divinorum*, salvinorin A, imaju komparativnu jačinu djelovanja, jer oba mogu proizvoditi karakteristične učinke u niskim dozama, oni su zapravo

bitno drugačiji. Te dvije tvari nisu kemijski ni slične ni povezane. Naime, salvinorin A nalazimo u biljci kao njezin prirodni produkt, dok je LSD polusintetska droga iz porodice triptamina, dietilamid lizerginske kiseline (slika 18.). Primjenjuju se na različite načine, vežu se na različite receptore u različitim dijelovima mozga i proizvode različite učinke, koji se javljaju u različitom vremenskom periodu. Učinci listova biljke *S. divinorum*, kada se puše, obično traju samo nekoliko minuta, suprotno LSD-u, čije djelovanje može trajati 8–12 sati (5).

Za razliku od klasičnih halucinogena, kao što je dietilamid lizerginske kiseline (LSD), salvinorin A ne pokazuje visok afinitet za 5-hidroksitriptamin (serotonin 5-HT) klasu receptora, osobito 5-HT_{2A} tip receptora. Umjesto toga, salvinorin ima visok afinitet za κ -opioidne receptore (KOR), što ga čini jedinim poznatim opioidnim agonistom koji ne sadrži dušik u svojoj strukturi (22).

Za razliku od LSD-a ili psihodeličnih gljiva s kojima se uspoređuje, kod vrste *S. divinorum* znakovito je da višestruka konzumacija u jednakoj dozi, svaki put inducira jače djelovanje. To se naziva *reverzna tolerancija*. Ako se LSD konzumira prvi dan i ako ga se ponovo primijeni dan poslije, bit će potrebna dvostruka doza (ako ne i trostruka) da bi se postigla ista jačina djelovanja kao i prvi dan (5).

Usporedbe s marihuanom

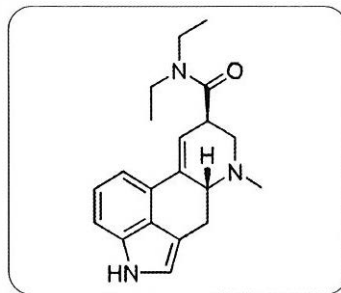
Samo 20% korisnika vrste *S. divinorum* izjavilo je da se njezini učinci mogu usporediti s učincima pušenja marihuane koja sadržava tetrahidrokanabinol (slika 19.), zbog učinaka salvinorina A posredovanih CB1 kanabinoidnim receptorima (42, 43).

Usporedbe s drugim halucinogenima

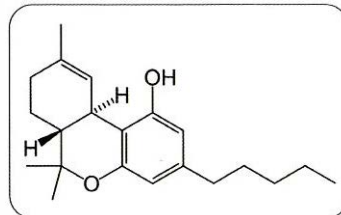
Psilocibin i meskalin (slika 20. i 21.), drugi obično zloupotrebljavani halucinogeni, upotrebljavaju se u mnogom većim dozama, od 5 i 100 mg (44).

Pravni status/legislativa

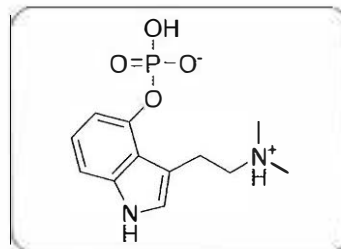
Vrsta *Salvia divinorum* legalna je u brojnim zemljama. Od lipnja 2008. iznimke su zemlje u kojima postoji neki oblik kontrole, a to su Australija, Belgija, Danska, Estonija, Finska, Italija, Japan, Španjolska i



Slika 18. Dietilamid lizerginske kiseline (LSD)
(http://hr.wikipedia.org/wiki/Lisergi%C4%8Dna_dietilamidna_kiselina)

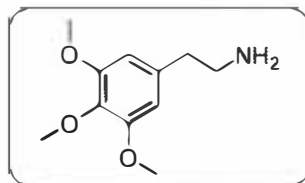


Slika 19. Tetrahidrokanabinol (THC)
(<http://hr.wikipedia.org/wiki/Tetrahidrokanabinol>)



Slika 20. Psilocibin
(<http://hr.wikipedia.org/wiki/Psilocibin>)

Švedska (9). No, zakonska regulativa o vrsti *S. divinorum*, razlikuje se od zemlje do zemlje. Australija ima najstrožu regulativu, a Italija je vrstu *S. divinorum* također svrstala među kontrolirane tvari. Dok u Španjolskoj postoje samo kontrole usmjerene na komercijalnu trgovinu biljke *S. divinorum*, privatni uzgoj, odnosno uzgoj vlastite biljke za nekomercijalnu uporabu nije zakonom kontroliran. U Njemačkoj postoje i mjere koje kontroliraju komercijalnu prodaju, odnosno sve trgovine koje nisu drogerije.



Slika 21. Meskalin
(<http://hr.wikipedia.org/wiki/Meskalin>)

U Sjedinjenim Američkim Državama upotreba vrste *S. divinorum* nije regulirana posebnim uredbama (*Controlled Substances Act*), ali su neke države, uključujući Delaware, Louisianu, Missouri, Ohio i druge, provela svoje zakone (9). U nekoliko drugih država predložena je zabrana vrste *S. divinorum*, uključujući Alabamu, Aljasku, Kaliforniju, Floridu, Iowu, Maryland, Michigan, New Jersey, New York, Oregon, Pensilvaniju i Teksas. Mnogi od tih prijedloga nisu zakonski prihvaćeni.

U Republici Hrvatskoj, vrsta *Salvia divinorum* zabranjena je u travnju 2008. godine, na temelju članka 2. stavka 2. Zakona o suzbijanju zlorabe opojnih droga, kojeg je donio ministar zdravstva i socijalne skrbi, te je dodana popisu psihotropnih tvari i biljaka (10).

Zakoni vezani za vrstu *S. divinorum* mogli bi uzrokovati poteškoće policiji, jer biljka ima neupadljiv izgled, za razliku od npr. listova marihuane koji su lako prepoznatljivi, i nema karakterističan miris. *Salvia divinorum* izgleda i može se uzgajati kao obična kućna biljka bez posebne opreme za uzgoj.

ZAKLJUČAK

Vrsta *Salvia divinorum*, Epl. & Jativa (meksička kadulja, meksička metvica, božanska kadulja) pripada porodici Lamiaceae, a njeno specifično ime, *Salvia divinorum*, dano joj je zbog njezine tradicionalne uporabe u šamanskim obredima i iscjeljenju. Ima dugu i kontinuiranu tradiciju kao entogen kod autohtonih Mazatec šamana. U njihovoj tradiciji biljka *S. divinorum* veoma je cijenjena, jer je upotrebljavana u narodnoj medicini, kao i u vjerske, odnosno religijske svrhe. Može se žvakati, pušiti ili uzimati kao tinktura koja uzrokuje halucinacije i nepredvidljivo ponašanje. Smatra se biljkom niske toksičnosti i niskog potencijala za ovisnost.

Prirodno stanište vrste *S. divinorum* je unutar izoliranih oblačnih šuma Sierra Mazateca u državi Oaxacu u Meksiku, no botaničari još nisu utvrdili radi li se o kultiviranoj biljci ili hibridu.

Vrsta *S. divinorum* sadrži brojne terpenoide, salvinorine i srodne spojeve nazvane divinatorini i salvinicini. Ni jedan od tih spojeva, osim salvinorina A, nije pokazao značajan afinitet za κ -opioidne receptore i nema dokaza o tome da oni pridonose psihoaktivnosti biljke. Njezin je primarni psihoaktivni sastojak trans-neoklerodan diterpen poznat kao salvinorin A, moćan agonist κ -opioidnih receptora (KOR). Salvinorin A izolirao je 1982. Alfredo Ortega u Meksiku. Njegov mehanizam djelovanja bio je objašnjen u laboratoriju Bryan L. Rotha.

Jedan je od najpotentnijih poznatih prirodnih halucinogena. Spektar njegovih učinaka uspoređivan je s drugim psihoaktivnim drogama (LSD, meskalin, psilocibin, THC), međutim važno je napomenuti da je profil učinka bitno drugačiji, jer imaju različiti mehanizam djelovanja.

Salvinorin A može izazvati psihoaktivna iskustva u osoba s tipičnim trajanjem djelovanja od nekoliko minuta do sat vremena, ovisno o metodi primjene (45).

Psychotropic plant *Salvia divinorum* Epl. & Jativa – the source of the most potent natural hallucinogen

by D. Šarić, Z. Kalodera, Z. Lacković

A b s t r a c t

This review article summarizes the current knowledge about the metabolism, pharmacological effect, traditional and modern therapeutic use and safety of *S. divinorum*.

Salvia divinorum is a plant of the Lamiaceae family which has a psychoactive, hallucinogenic effect. The main psychoactive ingredient is diterpene salvinorin A which is considered the most potent natural hallucinogen. Hallucinogenic doses in humans are estimated as low as 200–500 µg. In the traditional medicine the plant is consumed primarily to encourage shamanic visions in the context of healing or divination, but also as a drug at lower doses (diuretic, antidiarrhoeic, antianemic, analgesic and antirheumatic). The research has shown that salvinorin A is a potent κ -opioid receptor agonist. κ -opioid receptors agonists are of therapeutic importance in treating pain and possibly drug addiction, eating disorders, depression, and even in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV). However, salvinorin A represents a new class of selective κ -opioid receptor agonist without nitrogen in its structure. Such agonists have profound influence on human cognition and perception. There are suggestions that salvinorin A could be useful in treating certain psychiatric disorders (eg Alzheimer's disease, schizophrenia, bipolar disorder and dementia). It also becomes a new molecular candidate in the development of antipsychotic drugs.

Literatura – References

1. B. Clebsch, The new book of Salvias: Sages for Every Garden, Second Ed., Timber Press, Cambridge, UK, 2003.
2. L. J. Valdés III, J. L. Díaz, P. G. Ara, Ethnopharmacology of ska María Pastora (*Salvia divinorum*, Epling and Jativa-M), J. Ethnopharmacol. **7** (1983) 287–312.
3. T. E. Prisinzano, Psychopharmacology of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*, Life Sci. **78** (2005) 527–531.
4. M. Imanshahidi, H. Hosseinzadeh, The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system, Phytother. Res. **20** (2006) 427–437.
5. D. Siebert, *Salvia divinorum* and salvinorin A: new pharmacologic findings, J. Ethnopharmacol. **43** (1994) 53–56.

6. M. Baggott, E. F. Erowid, A Survey of *Salvia divinorum* Users, *Erowid Extracts* 6 (2004) 12–14.
7. M. Mowry, M. Mosher, W. Briner, Acute physiologic and chronic histologic changes in rats and mice exposed to the unique hallucinogen salvinorin A, *J. Psychoactive Drugs* 35 (2003) 379–382.
8. O. Grundmann, S. M. Phipps, I. Zadezensky, V. Butterweck, *Salvia divinorum* and Salvinorin A: An Update on Pharmacology and Analytical Methodology, *Planta Med.* 73 (2007) 1039–1046.
9. DEA (US Dept. Justice) (June 2008). *Salvia Divinorum* and Salvinorin A. Drugs and Chemicals of Concern. Office of Diversion Control—U.S. Drug Enforcement Administration (DEA). http://www.deadiversion.usdoj.gov/drugs_concern/salvia_d/salvia_d.htm. datum pristupa 2.11.2009.
10. <http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/338925.html>
11. R. Marushia, *Salvia divinorum: The Botany, Ethnobotany, Biochemistry and Future of a Mexican Mint*, *Ethnobotany*, 2002; <http://www.cyjack.com/Cognition/Salvia.pdf>,
12. A. S. Reisfield, The botany of *Salvia divinorum* (Labiatae). *SIDA, Contributions to Botany* 15 (1993) 349–366.
13. B. Clebsch, C. D. Barner. *The New Book of Salvias*. Timber Press, Portland, Oregon 2003.
14. D. Siebert, Localization of Salvinorin A and Related Compounds in Glandular Trichomes of the Psychoactive Sage, *Salvia divinorum*. *Ann. Botany* 93 (2004) 763–771.
<http://aob.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/mch089v1?ikey=55zbQRbcCanlM&keytype=ref>. datum pristupa 2.11.2009.
15. W. W. Harding, M. Schmidt, K. Tidgewell, et al. Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*: semisynthesis of salvinicins A and B and other chemical transformations of salvinorin A. *J. Nat. Prod.* 69 (2006) 107–112.
16. M. M. Abramov, S. A. Yaparova. *J. Appl. Chem. (USSR)* 36 (1963) 2471.
17. C. Chavkin, S. Sud, W. Jin, J. Stewart, J. K. Zjawiony, D. J. Siebert, B. A. Toth, S. J. Hufeisen, B. L. Roth, Salvinorin A, an active component of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum* is a highly efficacious kappa-opioid receptor agonist: structural and functional considerations, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 308 (2004) 1197–1203.
18. W. W. Harding, K. Tidgewell, M. Schmidt, Shah Kushal, C. M. Dersch, J. Snyder, D. Parrish, J. R. Deschamps, R. B. Rothman, T. E. Prisinzano, Salvinicins A and B, new neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*, *Org. Letters* 7 (2005) 3017–3020.
19. T. A. Munro, M. A. Rizzacasa, Salvinorins D–F, new neoclerodane diterpenoids from *Salvia divinorum*, and an improved method for the isolation of salvinorin A, *J. Nat. Prod.* 66 (2003) 703–705.
20. L. Kutrzeba, F. Zjawiony, Salvinorins J from *Salvia divinorum*: Mutarotation in the Neoclerodane System, *J. Nat. Prod.* 72 (2009) 1361–1363.
21. A. K. Bigham, T. A. Munro, M. A. Rizzacasa, R. M. Robins-Browne, Divinatorins A–C, new neoclerodane diterpenoids from the controlled sage *Salvia divinorum*, *J. Nat. Prod.* 66 (2003) 1242–1244.

22. B. L. Roth, K. Baner, R. Westkaemper, D. Siebert, K. C. Rice, S. Steinberg, P. Ernsberger, and R. B. Rothman, Salvinorin A: a potent naturally occurring non-nitrogenous kappa opioid selective agonist, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **99** (2002) 11934–11939.
23. T. A. Munro, M. A. Rizzacasa, Salvinorins D–F, new neoclerodane diterpenoids from *Salvia divinorum*, and an improved method for the isolation of salvinorin A, J. Nat. Prod. **66** (2003) 703–705.
24. A. Ortega, J. F. Blount, P. S. Manchand, Salvinorin A, new trans-neoclerodane diterpene from *Salvia divinorum*, J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I. **1** (1982) 2505–2508.
25. L. J. III Valdes, W. M. Butler, G. M. Hatfield, A. G. Paul, M. Koreeda, Divinorin A, a psychotropic terpenoid, and divinorin B from the hallucinogenic Mexican mint *Salvia divinorum*, J. Org. Chem. **49** (1984) 4716–4720.
26. L. E. Baker, J. J. Panos, B. A. Killinger, M. M. Peet, L. M. Bell, L. A. Haliw, S. L. Walker, Comparison of the discriminative stimulus effects of salvinorin A and its derivatives to U69,593 and U50,488 in rats, Psychopharmacol. (Berl). **203** (2009) 203–211.
27. M. Mowry, M. Mosher, W. Briner W., Acute physiologic and chronic histologic changes in rats and mice exposed to the unique hallucinogen salvinorin A, J. Psychoactive Drugs **35** (2003) 379–382.
28. C. R. McCurdy, K. J. Sufka, G. H. Smith, J. E. Warnick, M. J. Nieto, Antinociceptive profile of salvinorin A, a structurally unique kappa opioid receptor agonist, Pharmacol. Biochem. Behav. **83** (2006) 109–113.
29. E. R. Butelman, T. J. Harris, M. J. Kreek, The plant-derived hallucinogen, salvinorin A, produces kappa-opioid agonist-like discriminative effects in rhesus monkeys, Psychopharmacol., **172** (2004) 220–224.
30. R. Capasso, F. Borrelli, F. Capasso, D. Siebert, D. J. Stewart, J. K. Zjawiony et al., The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A inhibit enteric cholinergic transmission in the guinea-pig ileum, Neurogastroenterol. Motility **18** (2006) 69–75.
31. W. W. Harding, M. Schmidt, K. Tidgewell, et al., Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*: semisynthesis of salvinicins A and B and other chemical transformations of salvinorin A, J. Nat. Prod. **69** (2006) 107–12.
32. R. L. Balster, C. R. Schuster, Fixed-interval schedule of cocaine reinforcement: effect of dose and infusion duration, J. Exp. Anal. Behav. **20** (1973) 119–129.
33. SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration), »The NSDUH Report: Use of Specific Hallucinogens: 2006«, (2008) Office of Applied Studies. <http://www.oas.samhsa.gov/2k8/hallucinogens/hallucinogens.htm>. datum pristupa 2.11.2009.
34. D. Siebert, The *Salvia divinorum* FAQ, The *Salvia divinorum* Research and Information Center, <http://sagewisdom.org/faq.html>, datum pristupa 2.11.2009.
35. M. Delvaux, Pharmacology and clinical experience with fedotozine, Exp. Opin. Investig. Drugs **10** (2001) 97–110.
36. H. Nagase, T. Endoh, T. Suzuki, K. Kawamura, K. Oshima, H. Inada, Remedies for drug addiction, Int. Appl. Japan Toray Industries Inc. **59** (1999).

37. R. J. Bodnar, Recent advances in the understanding of the effects of opioid agents on feeding and appetite, *Exp. Opin. Investig. Drugs* 7 (1998) 485-497.
38. M. Ukai, M. Suzuki, T. Mamiya, Effects of U-50,488 H, a kappa-opioid receptor agonist, on the learned helplessness model of depression in mice, *J. Neural. Transm.* 109 (2002) 1221-1225.
39. J. R. Lokensgard, G. Gekker, P.K. Peterson, Kappa-opioid receptor agonist inhibition of HIV-1 envelope glycoprotein-mediated membrane fusion and CXCR4 expression on CD4(+) lymphocytes, *Biochem. Pharmacol.* 63 (2002) 1037-1041.
40. B. L. Roth, D. L. Willins, K. Kristiansen, W. K. Kroeze, Activation is hallucinogenic and antagonism is therapeutic: role of 5-HT_{2A} receptors in atypical antipsychotic drug actions, *Neuroscientist* 5 (1999) 254-262.
41. J. E. Lange, M. B. Reed, J. M. Ketchie Croff, J. D. Clapp, College Student use of *Salvia Divinorum*, *Drug Alcohol Depend.* 94 (2008) 263-266.
42. D. González, J. Riba, J. C. Bouso, G. Gomez-Jarabo, M. J. Barbano, Pattern of use and subjective effects of *Salvia divinorum* among recreational users, *Drug Alcohol Depend.* 85 (2006) 157-162.
43. D. Braida, V. Limonta, V. Capurro, P. Fadda, T. Rubino, P. Mascia et al., Involvement of kappa-opioid and endocannabinoid system on salvinorin A-induced reward, *Biol. Psychiatry* 63 (2008) 286-292.
44. R. C. Baselt, *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*, 6th ed., Chemical Toxicology Institute, Foster City, CA, 2002.
45. D. Šarić, Psihotropna biljna vrsta *Salvia divinorum* Epl. & Jativa - mogućnost primjene u terapiji, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 2010.

Primitljeno 10. rujna 2010.