

Biljne droge s halucinogenim i psihostimulirajućim učincima

ŽELJAN MALEŠ¹, MIROSLAV HERCEG^{2,3}, MIRZA BOJIĆ⁴,
IVAN DUKA¹, TIHANA VILOVIĆ¹

¹Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku botaniku, Schrottova 39, 10 000 Zagreb

²Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Šalata 3, 10 000 Zagreb

³Klinika za psihijatriju Vrapče, Zavod za psihotične poremećaje,
Bolnička cesta 32, 10 000 Zagreb

⁴Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku kemiju, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

Uvod

Evolucijski put pojedinih biljnih vrsta isprepleo se s razvojnim putem čovjeka zahvaljujući kulturnom i društvenom kontekstu njihove uporabe. Odabiranjem i kultivacijom jedinki s najvećim udjelom alkaloida, provodila se selekcija u razvoju takvih vrsta. Halucinogeni metaboliti biljaka su tvari koje izazivaju halucinacije, poremećaje u percepciji i subjektivne promjene misli, osjećaja i svijesti. Trans, izmijenjeno stanje svijesti, osnova je mnogih rituala diljem svijeta, a korištene »svete biljke« sveprisutna su kulturna pojava. S obzirom na djelovanje, halucinogeni se mogu podijeliti na klasične psihodelike, delirijante i atipične halucinogene (1). Suvremena znanost počinje opažati terapijski potencijal halucinogena u malim dozama u liječenju depresije i ovisnosti (2). Obje indikacije zahtijevaju nova terapijska rješenja, ali protuzakonitost upotrebe halucinogena otežava put do kliničkog okruženja i prakse.

Druge biljne vrste su našle primjenu u povećavanju učinkovitosti ljudskog djelovanja za vrijeme povećane potrebe za njom. Sekundarni metaboliti s psihostimulativnim djelovanjem su tvari koje pojačavaju umne i tjelesne sposobnosti. Nasljeđe tog načela je općeprihvaćena masovna proizvodnja i uživanje psihostimulansa poput čokolade, kave, zelenog ili mate čaja (3).

Dio rada obuhvaća predavanje Ž. Maleša održano u okviru izbornog predmeta »Droge, doping i ovisnost« za studente 8. semestra Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta – Studij medicinske biokemije

Klasični psihodelici

Ova skupina halucinogena su agonisti serotoninskih 5-HT_{2A} receptora. Izravno putem receptora induciraju psihotičnu epizodu, pritom uzrokujući trajne promjene u ekspresiji proteina u živčanim stanicama te dolazi do stvaranja novih funkcionalnih putova. Mistična iskustva koja uzrokuju povezana su s njihovim terapijskim potencijalom (4).

Ayahuasca je naziv za napitak koji se koristi u religioznim obredima raznih plemena Južne Amerike. Suvremena upotreba je značajno proširena te više nije ograničena na rituale. Napitak se pripravlja kuhanjem biljnog materijala (slika 1.), a za njegovu izradu koristi se do 90 biljnih vrsta (1). Sastojak koji se gotovo uvijek pojavljuje je vrsta *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) C. V. Morton, Malpighiaceae, povijuša podrijetlom iz Amazone. Izdanci i kora ove biljke sadrže β-karbolinske alkaloidne, harmin, harmalin i tetrahidroharmin. Takozvani harmala alkaloidi, snažni su inhibitori monoamino oksidaza (MAO) i serotoninskih prijenosnika, te na sluznicama sprječavaju razgradnju bioaktivnih amina (5). Ayahuasca često sadrži dimetiltriptamin (DMT), indolski alkaloid, koji se primijenjen oralno intenzivno metabolizira, a bez istodobne primjene s MAO inhibitorima ne djeluje psihoaktivno (1). Izvor DMT-a su listovi vrste *Psychotria viridis* Ruiz & Pav., Rubiaceae, ali i kore korijena raznih vrsta porodice Fabaceae, poput vrste *Mimosa hostilis* (Willd.) Poir. (5).



Slika 1. ► Biljni materijal za pripremu ayahuasce u kotlu (6)

Primjena je često praćena povraćanjem i dijarejom što se smatra čišćenjem negativne energije u ritualima. Izaziva euforiju, osjećaj »ponovnog rođenja«, duhovne samoobnove, dubljeg razumijevanja samoga sebe i svijeta oko sebe. DMT se prirodno nalazi u organizmu čovjeka, a pretpostavlja se da ima ulogu posrednika svijesti i percepcije. Utjecaj na neuroplastičnost je glavni mehanizam antidepressivnog učinka ayahuasce (7). Provedena istraživanja ukazuju na sigurnost primjene ayahuasce, pri kojoj korisnici napitka ne pokazuju psihičke i kognitivne nedostatke. U odnosu na kontrolnu skupinu koja nije uzimala napitak, imaju povećani osjećaj zadovoljstva te smanjenu stopu depresije, anksioznosti i ovisnosti (1).

Pejotl, *Lophophora williamsii* (Lem.) J. M. Coult., Cactaceae, je patuljasti i loptasti kaktus bez bodlji (slika 2.). Podrijetlom je iz pustinja sjevernog Meksika i južnog Teksasa. Središnji dio kaktusa reže se na ploške i suši na suncu, a

ovako dobivene ploške nazivaju se dugmad pejotla. Konzumiraju se žvakanjem ili u alkoholnim napitcima pripremljenim fermentacijom (8, 9). Indijanska plemena ih koriste u religijskim obredima, a arheološki nalazi upućuju na barem 5700 godina staru tradiciju. Datiranjem pronađenih dugmadi, pomoću radioaktivnog izotopa ugljika ^{14}C , ustanovljeno je da potječu iz perioda od 3780 do 3660 godine pr. Kr. (10). Današnja Crkva američkih Indijanaca kombinacija je kršćanstva i tradicije povezane s pejotlom (11).

Pejotl sadrži niz alkaloida nastalih iz aminokiseline fenilalanina, od kojih je meskalin najzastupljeniji i čini od 5 do 7 % mase dugmeta dok ostalih alkaloida ima oko dvadeset puta manje (9). Meskalin je agonist serotoninskih i dopaminskih receptora. Do prvih znakova intoksikacije, poput vrtoglavice i povraćanja, dolazi 30 minuta nakon primjene.



Slika 2. ► Pejotl kaktus (11)

Te se nuspojave smatraju duhovnim čišćenjem u ritualima, a ujedno su i razlog zašto meskalin nije popularna ulična droga. Psihomimetski učinci nastupaju nakon sat vremena, najčešće uključujući vizualne i slušne halucinacije, povećanu empatiju, a javljaju se i promjene u percepciji prostora i vremena. Psihотиčno stanje traje do 15 sati. Halucinogeni učinak je visoko individualan, ovisi o osobnosti i trenutku kada je droga primijenjena. Letalni ishodi uživanja meskalina su iznimno rijetki, ali zabilježeni su slučajevi depresije i trajnih psihoza povezanih s dugoročnom upotrebom meskalina (5). Američki Indijanci koji primjenjuju pejotl u religioznim obredima iskazuju veći osjećaj zadovoljstva od pripadnika zajednice koji ne rabe pejotl. Također, nisu pronađeni znakovi spoznajnih poteškoća povezanih s pejotlom (1).

Delirijanti

Porodica pomoćnica, Solanaceae, poznata je po sočnim i ukusnim plodovima pojedinih vrsta poput paprike, patlidžana i rajčice, kao i škrobom bogatih gomolja krumpira. No, u ovu porodicu pripadaju i mnoge otrovne ili samo ponekad ljekovite vrste u kojima kao sekundarni metaboliti nastaju alkaloidi (9).

Velebilje, *Atropa belladonna* L., Solanaceae, je zeljasta trajnica visine 1 do 1,5 m. Listovi su izmjenični, eliptični ili jajasti. Donji listovi su pojedinačni dok su gornji parni, dimorfni – različite veličine, od kojih je jedan list u paru 3 do 4 puta veći od drugog. Cvjetovi su pojedinačni, latice su obično ljubičastosmeđe obojene, a plod je crna i sočna boba (slika 3.). Raste po krčevinama i svijetlim

šumskim predjelima Euroazije. Česti je pripadnik hrvatske flore, na primjer u Gorskom kotaru, na Medvednici i Velebitu (8, 9).

U farmaciji se primjenjuju list velebilja, *Folium belladonnae*, i korijen velebilja, *Radix belladonnae*. Sadrže tropanske alkaloide: hiosciamin, atropin i skopolamin. Na tržištu su dopušteni isključivo pročišćeni alkaloidi u gotovim formulacijama zbog izrazito uske terapijske širine. Nuspojave terapijskih doza uključuju crvenilo kože, proširenje zjenica, zadržavanje urina, smanjeno lučenje slina i suhoću usta, teškoće kod gutanja i govora, konfuziju i nemir (9). Pri višestruko višim dozama, ti su alkaloidi delirijanti, uzrokuju antikolinergički toksični sindrom ili antikolinergički delirij. Karakteriziran je nepovezanim govorom, nemirom, dezorijentacijom, deluzijama i halucinacijama. Naknadno nastupaju amnezija i depresija, a mogu biti isprekidane maničnim i često agresivnim stanjima (5). U slučaju velebilja, do trovanja najčešće dolazi slučajno. Plodovi su naročito opasni zbog primamljivog izgleda (slika 3.).



Slika 3. ► Velebilje (12)

Kužnjak, *Datura stramonium* L., Solanaceae, je jednogodišnja zeljasta biljka visine 20 do 100 cm s jednostavnim i izmjeničnim listovima nazubljenog ruba. Cvjetovi su veliki i ljevkast, najčešće bijele boje (slika 4.). Plod je bodljikavi, jajasti tobolac s puno crnih sjemenki. Zastupljen je u hrvatskoj flori na ponekad prljavim, ali dušikom bogatim tlima. Moguće ga je pronaći na zapuštenim zemljištima, u blizini nastambi, a ponekad i u vrtovima. Narodno ime duguje činjenici da cijela biljka ima neugodan miris (9).

Vrste roda *Datura* L. primjenjuju se kao halucinogeni u obredima diljem svijeta. Cijela biljka, a osobito listovi i sjemenke, sadrži tropanske alkaloide. Omjer tropanskih alkaloida je različit od onog u velebilju pa je različito i djelovanje – izraženiji je depresorni učinak na središnji živčani sustav (9). Niže doze uzrokuju blagi kolinergički delirij koji traje od 8 do 12 sati, a veće doze euforiju, nadnaravnu interakciju sa svijetom, slušne halucinacije i paranojne deluzije koje mogu potrajati čak 3 dana (5). Skopolamin prati i zlokobno ime »zombi droga«, jer uzrokuje amneziju i submisivno ponašanje pa je često u pozadini pljački i seksualnih zločina, osobito u Južnoj Americi (14).



Slika 4. ► Kužnjak (13)

Halucinogeni izazivaju poremećaje percepcije, raspoloženja i kognicije te znakove duševnog poremećaja sa stanjima smušenosti i depresije. Trajanje učinka ovisno je o tipu halucinogena i može trajati od nekoliko sati do nekoliko dana. Halucinogeni učinak u osjetljivih pojedinaca može trajati tjednima i može uzrokovati perzistirajuće psihotične epizode koje nalikuju shizofreniji. Jednokratno uzimanje dovodi do distorzije opažanja te poremećaja osjećaja vlastitog tijela, njegova oblika i položaja u prostoru. Pod utjecajem halucinogena boje se doživljavaju življe i intenzivnije, vanjska okolina postaje promjenjiva. Pojavljuju se halucinacije (koje mogu biti zastrašujuće), a može ih pratiti i osjećaj superiornosti, snage i moći (15). Halucinogeni izazivaju psihičku, ali ne i fizičku ovisnost. Dugotrajna uporaba halucinogena može imati neurotoksične učinke. Jedna od najtežih kroničnih komplikacija uzimanja halucinogena je perzistirajući poremećaj percepcije. Radi se o ponovnom proživljavanju perceptivnih smetnji koje su postojale za vrijeme intoksikacije halucinogenima (16).

Atipični halucinogeni

Kanabinoidi su dobar primjer čovjekova utjecaja na metabolizam biljaka. U pojedinim regijama Indije, konoplja ima duhovni značaj te su se pomnom kultivacijom odabirali kultigeni s visokim sadržajem psihoaktivnih metabolita (5). Roditeljska vrsta, konoplja, *Cannabis sativa* L., Cannabaceae, važna je industrijska biljka, izvor cijenjenog ulja i vlakana. Psihoaktivno djelovanje je poznato na istoku još od 8. stoljeća pr. Kr. Nomadski narod iranskog podrijetla, Skiti, uživali su u dimu konoplje bacanjem plodova na vatru ili užareno kamenje (8).

Indijska konoplja, *Cannabis sativa* L. subsp. *indica* (Lam.) E. Small et A. J. Cronquist, Cannabaceae, jednogodišnja je zeljasta biljka podrijetlom iz južne Azije. Listovi su dlanasti i sastavljeni, građeni od 5 do 7 ili više lisaka (slika 5.). Biljka je dvodomna, cvjetovi su neugledni i oblikovani u metličasti cvat (17). Kod nas, kao i u drugim europskim zemljama, isključivo se uzgaja. Droga, *Herba cannabis indicae*, predstavlja smolom bogate vršne cvatuće dijelove ženske biljke s nešto plodova i listova. Droga, u smislu zloupotrebe, poznata je kao marihuana, naziv je nastao u Meksiku od imena Maria Juana (8). Do danas, otkriveno je preko 100 kanabinoida u smolama vrsta roda *Cannabis* L., a zajedno s prisutnim terpenima uzrokuju niz psihoaktivnih i ostalih učinaka na ljudski organizam. Osnova psihoaktivnog učinka je vezanje Δ^9 tetrahidro-



Slika 5. ► Indijska konoplja (17)

kanabinola (THC) za kanabinoidne CB₁ receptore u živčanom sustavu. Fiziološka uloga tih receptora nije sasvim jasna, iako su jedni od najčešće izraženih receptora spregnutih s G proteinima u živčanom sustavu sisavaca (1). THC uzrokuje blagu euforiju, pojačanu percepciju, opuštanje miškulature, povećanje srčane frekvencije te utječe na imunski odgovor (17).

Terapijski potencijal indijske konoplje je velik zbog specifičnih bioaktivnih metabolita koji su iznimno rijetki u biljnom svijetu. Indikacije za kliničku primjenu pripravaka indijske konoplje su: povraćanje i mučnine uzrokovane kemoterapijom, kronična neuropatija, bol povezana s karcinomima, grčevi kod multiple skleroze, Touretteov sindrom, poremećaj spavanja te veliki gubitak tjelesne mase i teka. Najvažnije nuspojave terapije su pospanost, konfuzija, euforija, vrtoglavica i problemi s ravnotežom. Odobrenje pripravaka indijske konoplje za liječenje kroničnih bolova dovelo je do pada stope predoziranja opioidnim lijekovima u SAD-u za 24,8 %. U tijeku su istraživanja antitumorskog, antidepresivnog i antiepileptičkog djelovanja, a ispituje se i učinak na posttraumatski stresni poremećaj (PTSP). Iako još ne postoje čvrsti dokazi, očekuje se proširenje popisa indikacija (1, 18). Svjetska zdravstvena organizacija predložila je razmatranje međunarodnog zakonskog ograničenja na indijsku konoplju zbog rastućeg broja dokaza o medicinskoj dobrobiti ove biljke (19).

Iako se prema dosadašnjim spoznajama na kanabis razvija samo psihička ovisnost, a fizičke ovisnosti nema, najnovija su istraživanja potvrdila da u osoba koje trajno uzimaju kanabis ipak dolazi do porasta tolerancije. Nagli prestanak svakodnevnog uzimanja kanabisa često rezultira sindromom sustezanja. On se očituje kao nemir, anksioznost, depresivno raspoloženje, iritabilnost, ljutnja ili agresija, poremećaji spavanja i gubitka teka i tjelesne težine. Kratkotrajno uzimanje kanabisa očituje se euforijom, slobodnim tijekom ideja, pomanjkanjem procjene vremena i udaljenosti, distorzijom vida i sluha. Osoba pod utjecajem kanabinoida sugestibilna je i dezinhibirana. Katkad se pojavljuju i halucinacije (15, 16).

Vrtni mak, *Papaver somniferum* L., *Papaveraceae*, je zeljasta jednogodišnja biljka visoka do 1,5 m. Vjenčić se sastoji od 4 latice koje mogu biti bijele, svijetlocrvene ili ljubičaste boje. Plod je tobolac s mnoštvom sitnih sjemenki. Podrijetlom je iz istočnog Sredozemlja i zapadne Azije. Široko se kultivira zbog jestivih sjemenki, izolacije medicinski značajnih alkaloida te kao ukrasna vrsta. Cijelom biljkom protječe bijeli mliječni sok. Sušenjem soka, izlučenog iz nezrelih tobolaca (slika 6.) nakon zarezivanja, dobiva se opij, smolasti tamnocrveni pripravak. Opij sadrži brojne alkaloidne, morfin je najzastupljeniji, a nuzalkaloidi su narkotin, kodein, tebain i papaverin. Upotreba maka seže u prošlost 4500

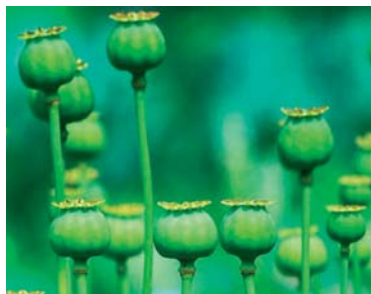
godina. Za medicinsku se uporabu nekoć koristila cijela biljka, a za uživanje pušenjem posebno fermentirani opij (9).

Iz suhih tobolaca industrijski se dobiva nekoliko alkaloida, od kojih je najvažniji morfin. Nakon izolacije i pročišćavanja, morfin se koristi kao jaki analgetik, kodein kao antitusik, a papaverin kao spazmolitik (9). Opij se i dalje koristi za uživanje, najčešće pušenjem. Morfin i njegovi derivati, opioidi, izazivaju euforiju i druge promjene u raspoloženju vezanjem na opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu. Djeluju anksiolitički, povećaju tonus glatke muskulature probavnog trakta te utječu na rad srca i disanje. Dugotrajnom primjenom stvara se tolerancija, što zahtijeva postupno povećanje doza, a predoziranje nerijetko rezultira smrću zbog respiratorne depresije (20).

Božanska kadulja, *Salvia divinorum* Epling & Játiva, Lamiaceae, je meksička vrsta kadulje, rasprostranjena na područjima od 300 do 1800 metara nadmorske visine. Listovi su veliki i jajoliki. Dvousnati cvjetovi su dlakavo bijeli, a čaška ljubičasta (slika 7.) (21). Domorodački šamani Meksika su koristili vrstu *S. divinorum* za proricanje budućnosti u halucinogenom transu koji biljka izaziva. Danas je uglavnom koriste adolescenti (1).

Božanska kadulja sadrži psihoaktivni diterpen, **salvinorin A**, specifičan po tome što ne sadrži dušik niti ima afinitet za 5-HT_{2A} receptor. Salvinorin A je agonist κ opioidnih receptora poput nekih alkaloida opija. Učinkovit je pri dozi od 500 mikrograma, izrađuje se infuz listova ili se primjenjuje žvakanjem i pušenjem (1). Učinci nastupaju brzo, a traju kratko, uključuju promjenu raspoloženja, intenzivne promjene u percepciji, osjećaj odvojenosti, slušne halucinacije i osjećaj prisutnosti entiteta, osjećaj kretanja i putovanja u prošlost, osobito u djetinjstvo (5).

Endogeni agonisti κ opioidnih receptora, dinorfini, identificirani su kao terapijska meta u borbi protiv ovisnosti. Tvari koje uzrokuju ovisnost u mozgu povećavaju razinu dopamina u centru za osjet nagrade pa korisnici osjećaju euforiju. Zbog toga



Slika 6. ► Nezreli tobolci maka (20)



Slika 7. ► Božanska kadulja (22)

dolazi do pozitivnog uvjetovanja u pogledu korištenja droge te u konačnici kompulzivnog ponašanja. Sasvim suprotno, salvinorin A uzrokuje pad razine dopamina u centru za osjet nagrade i posljedičnu disforiju korisnika (1). Uzevši u obzir opisani učinak, ne iznenađuje da u literaturi nema zapisa o fizičkoj ili psihičkoj ovisnosti o ovoj drogi (5). Opisane su dugoročne nuspojave poput toksičnih psihoza i trajnih poremećaja u percepciji, no nije jasno radi li se isključivo o pojedincima koji su osjetljivi zbog postojećih psihičkih stanja koja nisu dovela do uspostavljanja dijagnoze prije psihoze uzrokovane ovom biljkom (23).

Psihostimulansi

Areka, *Areca catechu L.*, *Arecaceae*, je palma koja raste i kultivira se u Indiji, Šri Lanki, Tajlandu, Maleziji, Filipinima i pojedinim područjima Afrike. Raste do 25 m visine, a listovi dosežu i do 2,7 m dužine. Plodovi su crvene kožaste koštunice u kojima se nalazi sjemenka čija unutrašnjost uzorkom nalikuje mramoru, promjera 2 cm, a mase do 5 g (9, 24) (slika 8.). Sjemenka, *Semen arecae*, je oficinalna u farmakopeji Narodne Republike Kine te se koristi za liječenje infekcija parazitima, abdominalne boli i nelagode, dijareje, edema i žutice. U ljekovite svrhe, sjemenke se primjenjuju u obliku praha, infuza ili dekokta (24).

Mnogo je češća primjena areke kao biljne droge s psihostimulirajućim djelovanjem. Sjemenke se umotavaju u list betel papra, *Piper betle L.*, *Piperaceae*, uz dodatak vapna (kalcijev hidroksid) te raznih začina koji korigiraju opori i gorki okus sjemenki. Procjenjuje se da 400 milijuna ljudi dnevno žvače areku u tropskim i subtropskim područjima Afrike i Azije (24). Karakteristične sastavnice areke su alkaloidi piridinske strukture i kondenzirane trjeslovine. Glavni alkaloid, arekolin, je parasimpatomimetik, oslobađa se žvakanjem sjemenki te dovodi do vazodilatacije, hipotenzije, tahikardije i pojačane peristaltike (9). Uz to, alkaloidi inhibiraju gabaergičku signalizaciju blokiranjem receptora i ponovnog povrata gama-aminomaslačne kiseline. Središnji učinci arekolina su opuštanje, poboljšano raspoloženje, euforija, povećana salivacija, veća sposobnost za rad i smanjen osjet gladi (26). Kondenzirane trjeslovine areke kroničnom upotrebom dovode do karakterističnog crvenog obojenja zubi i sluznice usne šupljine (9).

Upotreba areke izaziva ovisnost uz razvijanje tolerancije, a simptomi ustezanja slični su onim kod amfetamina te obuhvaćaju nesanicu, promjene raspoloženja, iritabilnost i

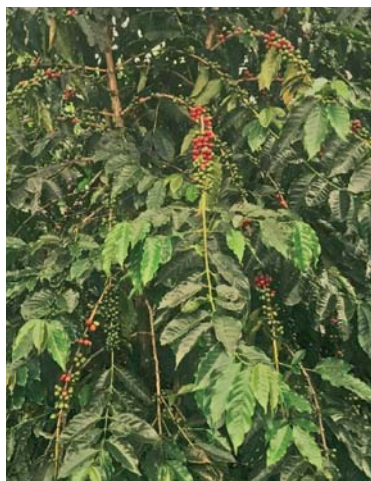


Slika 8. ► Sjemenke areke (25)

anksioznost. Alkaloidi areke su povezani s tumorima usne šupljine, ždrijela, jednjaka, jetre, žučnih kanala i maternice. Nekoć je psihoaktivni učinak bio dio transa za duhovne svrhe dok se danas uglavnom zloupotrebljava i to među djecom, adolescentima i populacijom nižeg socioekonomskog statusa (26).

Kavovac, *Coffea sp.*, Rubiaceae, je vazdazeleni grm ili drvo, u prirodi doseže do 7 metara visine dok se na plantažama reže na malu visinu radi većeg prinosa. Listovi su veliki, kožasti i nasuprotno raspoređeni. U pazušcima listova smještaju se nakupine bijelih i mirisnih cvjetova. Plod je najprije zelena, zatim smeđecrvena, a onda ljubičastoplava koštunica s dvije sjemenke (slika 9.). Kavovac je podrijetlom iz tropskih šuma Afrike, a danas se široko kultivira te je iznimno bitan ekonomski usjev (9). Najpoznatije vrste roda *Coffea* L. su *C. arabica* L., *C. liberica* Hiern i *C. canephora* Pierre ex Froehner var. *robusta* (8). Svježe zelenožute sjemenke su tvrde i neugodnog okusa. Prženjem sjemenki dolazi do višestrukih promjena, uz razvijanje arome i pigmentata, dolazi do oslobađanja ksantina koji su prethodno bili vezani za klorogensku kiselinu i trjeslovine. Kofein je glavni ksantin kave, ostali ksantini poput teofilina i teobromina prisutni su u manjim količinama, a kofein čini do 2 % mase prženih sjemenki (9). Prženjem sjemenki nastaju i β -karbolinski alkaloidi poput onih u ayahuasci, pa se smatra da je kava najznačajniji izvor tih spojeva u ljudskoj prehrani (27).

Kofein je najpopularniji i najšire korišteni biljni psihostimulans. Kompetitivni je antagonist adenozičkih receptora što za posljedicu ima povišene razine noradrenalina, dopamina i glutamata u određenim dijelovima mozga. Neurokemijske promjene se očituju povećanom koncentracijom, smanjenim umorom i povećanom fizičkom spremnošću. Pri visokim dozama uzrokuje i potiče anksioznost, a javljaju se tremor i tahikardija. Opisana je tolerancija, postepeno povećanje doze i ovisnost o kofeinu. Kofein je široko dostupan i to u raznim oblicima te ljudi često nisu svjesni koliko kofeina unose. Letalni ishod trovanja kofeinom bi zahtijevao dozu približnu onoj u stotinu šalica kave (28). Kod ovisnosti o kofeinu mogu se pojaviti simptomi sustezanja. Osnovno obilježje sindroma sustezanja od kofeina je pojava glavobolje, umora ili pospanosti, disforničnog ili depresivnog raspoloženja, iritabilnosti i poremećaja koncentracije



Slika 9. ► Plodovi kavovca poznate Kona kave s Havaja (foto: M. Bojić)

(15). S druge strane, u raznim istraživanjima primijećena je poveznica potrošnje kave sa smanjenim rizikom od depresije i neurodegenerativnih bolesti poput Alzheimerove i Parkinsonove bolesti. Smatra se da je to posljedica antagonizma adenzina koji štiti dopaminske neurone, kao i bogatstva kave prirodnim antioksidansima. Uočeno je da su doze sa zaštitnim učinkom više od one u jednoj prosječnoj šalici kave (28).

Inke su žvakale listove **kokaovca**, *Erythroxylum sp.*, kako bi izdržali teške uvjete rada na visokim nadmorskim visinama Andi. Pritom su glavnu žilu listova zarezivali, a plojku zavili s malo vapna ili pepela. Španjolski osvajači su opisali neizbježni stimulans, govoreći da zasićuje gladne, umornima daje novu snagu, a nesretnima omogućuje da zaborave brige i probleme (8). Huanako koka, *E. coca* Lam., Erythroxylaceae, samonikla je biljna vrsta u Boliviji i Peruu. Vrsta *E. novogranatense* (D. Morris) Hieron., podrijetlom je iz Kolumbije, a danas se uzgaja u mnogim tropskim krajevima. Listovi su eliptičnog oblika, epiderma je naborana paralelno s rubom lista, nalikujući na list unutar lista. Vrsta *E. coca* ima tamnozeleno, a vrsta *E. novogranatense* svijetlozeleno ili zlatnožute listove. Cvjetovi su zelenkastobijeli i sitni, a plodovi su crvene koštunice (slika 10.) (9).

List kokaovca, *Folium coca*, sadrži niz ekgoninskih alkaloida, a **kokain** čini do 50 % ukupnih alkaloida. Cijela skupina lokalnih anestetika nosi sufiks *-kain* po uzoru na kokain, jedan od prvih otkrivenih lokalnih anestetika. Danas se rijetko koristi u medicinske svrhe, isključivo kao galenski pripravak u oftalmologiji i otorinolaringologiji. Kokain je vrlo popularna ulična droga i jedno od najčešćih sredstava ovisnosti. Primjenjuje se uglavnom nazalno, zatim intravenski i pušenjem. U



Slika 10. ► Kokaovac s plodovima (29)

sinaptičkim pukotinama interferira s razgradnjom kateholamina, stimulira živčanu aktivnost, smanjuje tek i pojačava budnost. Korisnici osjećaju euforiju, poboljšano raspoloženje i osjećaj povećane intelektualne sposobnosti. Naknadno, nastupa pražnjenje kateholamina, a korisnici osjećaju posljedice kao psihičku i fizičku slabost (9). U visokim dozama ili kontinuiranom primjenom može uzrokovati depresiju, deluzije, probleme sa spavanjem, kronični umor i toksičnu paranoičnu psihozu (30). Fizičke ovisnosti kod kokaina nema ili je vrlo slaba. Jednokratno uzimanje izaziva povećanu budnost, govorljivost, euforiju, hiperaktivnost. Može dovesti i do razdražljivosti, agresivnosti i agitiranosti, paranoidnih ideja i vidnih i taktilnih halucinacija (16). Popularni napitak Coca-Cola je

prvotno sadržavao cjeloviti ekstrakt kokaovca, a danas se za proizvodnju koriste listovi nakon izdvajanja kokaina za medicinsku upotrebu (31).

Duhan, *Nicotiana tabacum* L., Solanaceae, je jednogodišnja zeljasta biljka podrijetlom iz tropskih područja zapadne Amerike. Listovi su veliki, dugi do 50 cm. Veliki ružičastocrveni cvjetovi su smješteni na vršnim dijelovima biljke (slika 11.). Plod je tobolac s brojnim sitnim sjemenkama. Duhan je jedna od najvažnijih industrijskih biljaka. Najviše se uzgajaju vrste *N. tabacum* L. i *N. rustica* L. (9).

Drogu u farmaceutskoj i općoj uporabi čine osušeni listovi kultiviranog duhana. Pri sušenju i fermentaciji listovi poprimaju zlatnožutu boju. Sadrže alkaloid nikotin te druge srodne alkaloidne nastale iz nikotinske kiseline (9). Primjenjuju se u obliku cigareta i cigara ili se podvrgavaju postupku ekstrakcije alkaloida.



Slika 11. ► Biljka duhana (32)

Nikotin aktivira receptore za acetilkolin, koji su po njemu dobili naziv nikotinski receptori. Nikotin se dobro apsorbira na sluznicama, posebice pušenjem koje osigurava veliku dodirnu površinu. Vežanje za receptore uzrokuje kratkotrajnu stimulaciju, no zbog velike količine agonista dolazi do trajnije inaktivacije receptora. Pušenje i drugi oblici uživanja nikotina uzrokuju fizičku ovisnost. Patološki proces uključuje nikotinom posredovano lučenje dopamina u centru za osjet nagrade (33). Ovisnost o nikotinu je najraširenija vrsta ovisnosti. S obzirom da je nikotin sastojak cigareta odgovoran za psihičku i fizičku ovisnost, primjereniji naziv za ovu ovisnost je ovisnost o nikotinu, a ne ovisnost o pušenju. Pri otrovanju velikim dozama dolazi do tremora, konvulzija, poremećaja svijesti, a rijetko može doći i do kliničke slike akutnog moždanog sindroma. Znakovi apstinencijskog sindroma su želja za nikotinom, razdražljivost, frustracija ili ljutnja, anksioznost, otežana koncentracija, umor, nemir, depresivno raspoloženje, nesanica, usporena srčana akcija i pojačani tek (15, 16). Nadalje, korištenje duhana je vodeći uzrok karcinoma, a povezano je sa 5 milijuna smrti godišnje (33). Glavninu kancerogenih spojeva moguće je pronaći tek u dimu, jer nastaju pri izgaranju. Pojedini metaboliti duhana podložni su stvaranju kancerogenih nitrozamina koji nastaju pri sušenju duhana ili metaboličkim reakcijama u tijelu pušača (34).

Zaključak

Psihoaktivni sekundarni metaboliti su prisutni u manjem broju porodica biljnog svijeta.

Klasični psihodelici, agonisti serotoninskih 5-HT_{2A} receptora, imaju terapijski potencijal. Pacijenti s psihotičnim napadajima u anamnezi, kao i oni s prijavljenim psihičkim bolestima u obitelji, trebali bi izbjegavati psihotična stanja inducirana ovakvim spojevima. No, kod pacijenata s neurotičnom komponentom bolesti, primjena u klinički kontroliranim uvjetima može dovesti do promjene u patološkim obrascima spoznaje i ponašanja. Današnji moderni tempo života i civilizacija koja nemilosrdno nameće stres dovela je do toga da skoro da i nema osobe koja nije imala simptome određenog oblika neuroze. Suvremene analize pokazuju da psihodelici i kanabinoidi predstavljaju manji rizik za društvo od legalnih psihoaktivnih tvari poput alkohola ili duhana. Delirijanti i atipični halucinogeni se na zapadu uglavnom koriste pri eksperimentiranju s drogama, a tek ponegdje kao dio rituala. Kanabinoidi su posebna priča, kod kojih medicinske dobrobiti, kao i široka zloupotreba, nisu upitni. Međutim, njihova medicinska primjena se ponekad smatra zloupotrebom prema zakonu pa su pacijenti često osuđeni na ilegalne načine nabave droge upitne kvalitete.

Legalne vrste s psihostimulativnim djelovanjem su iznimno važni industrijski usjevi, dok one ilegalne zasigurno ne zaostaju u smislu kultivacije i ekonomske dobrobiti. Sinteza kokaina nije isplativa. Sav kokain u opticaju podrijetlom je iz samoniklog ili kultiviranog kokaovca. Svi opisani psihostimulansi su tvari koje uzrokuju ovisnost i stanovitu štetu ljudskom organizmu. Ipak, vrlo široko su dostupni jer je njihova upotreba duboko ukorijenjena u ljudskoj kulturi.

6

2019

Herbal drugs with hallucinogenic and psychostimulant effects

Ž. Maleš, M. Herceg, M. Bojić, I. Duka, T. Vilović

Abstract Humans have a long tradition of using certain plants to achieve an altered state of mind. Sacred plants are widespread cultural phenomena, and rituals throughout the world are based on their psychoactive effect. Hereby described psychoactive plants are grouped according to their dominant chemical composition and mechanisms of action. Classic hallucinogens, like peyote and ayahuasca, might have a therapeutic potential. Deep mystical experiences they seem to cause are linked with user's greater sense of wellbeing.

Cannabinoids are both precious medicines and most abused drug worldwide. Deliriants and atypical hallucinogens are nowadays mainly used by adolescents. Anticholinergic delirium, Salvia and opium smoking are proven to have long lasting or even lethal consequences. Other group of plants acts on nervous system by causing stimulating effects. Species like areca, coffee and tobacco are a source of highly addictive substances that are used on daily bases. Psychoactive plants can cause harm to human organism and lead to addiction in some cases. Despite the pending danger, described plant species are deeply rooted in human culture and as such, are widely available.

1. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Exp Clin Psychopharmacol* 2016; 24:229–268.
2. Rucker JHH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *J Neuropharm* 2018; 142:200–218.
3. Alrashedy NA, Molina J. The ethnobotany of psychoactive plant use: a phylogenetic perspective. *Peer J* 2016; 4:e2546.
4. Kyzar EJ, Nichols CD, Gainetdinov RR, Nichols DE, Kalueff AV. Psychedelic Drugs in Biomedicine. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38:992–1005.
5. Graziano S, Orsolini L, Rotolo MC, Tittarelli R, Schifano F, Pichini S. Herbal Highs: Review on Psychoactive Effects and Neuropharmacology. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15:750–761.
6. Ayahuasca. <https://en.wikipedia.org/wiki/Ayahuasca>, datum pristupa: 18.2.2019.
7. Morales-García JA, de la Fuente Revenga M, Alonso-Gil S, Rodríguez-Franco MI, Feilding A, Perez-Castillo A, Riba J. The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis *in vitro*. *Sci Rep* 2017; 7:5309.
8. Kuštrak D. Farmakognozija-Fitofarmacija. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga, 2005.
9. Kovačević N. Osnovi farmakognozije. Beograd: Srpska školska knjiga, 2004.
10. El-Seedi HR, De Smet PAGM, Beck O, Possnert G, Bruhn JG. Prehistoric peyote use: alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas. *J Ethnopharmacol* 2005; 101:238–242.
11. Peyote and the Native American Church. <https://www.thoughtco.com/peyote-and-the-native-american-church-95705>, datum pristupa: 18.2.2019.
12. Atropa belladonna. <https://www.francini-mycologie.fr/BOTANIQUE/>, datum pristupa: 18.2. 2019.
13. Kužnjak. <http://civ.iptpo.hr/datura/>, datum pristupa: 18.2.2019.
14. Lusthof KJ, Bosman IJ, Kubat B, Vincenten-van Maanen MJ. Toxicological results in a fatal and two non-fatal cases of scopolamine-facilitated robberies. *Forensic Sci Int* 2017; 274:79–82.

15. Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
16. Sadock BJ, Alcott Sadock V, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Synopsi of Psychiatry 11th Edition. New York: Wolters Kluwer, 2014.
17. Maleš Ž, Bojić M, Bach-Rojecky L. Indijska konoplja – nova nada za neizlječive u: Bol, peti vitalni znak, Z. Lončar, K. Rotim (ur.), Zagreb: Zdravstveno veleučilište, 2016; 229–239.
18. Maleš Ž, Bojić M. Opravdanost primjene indijske konoplje, u: Palijativna skrb u zajednici, Z. Lončar, M. Katić, V. Jureša (ur.), Zagreb: Medicinska naklada, 2018; 108–117.
19. Mayor S. WHO proposes rescheduling cannabis to allow medical applications. *BMJ* 2019; 364:l574.
20. Opium. <https://adf.org.au/drug-facts/opium/>, datum pristupa: 18.2.2019.
21. Valdés LJ, Díaz J, Paul AG. Ethnopharmacology of ska María Pastora (*Salvia divinorum*), Epling & Játiva-M. *J Ethnopharmacol* 1983; 7:287–312.
22. Salvia. <https://www.britannica.com/plant/Salvia>, datum pristupa: 18.2.2019.
23. El-Khoury J, Sahakian N. The association of *Salvia divinorum* and psychotic disorders: a review of the literature and case series. *J Psychoactive Drugs* 2015; 47:286–292.
24. Peng W, Liu YJ, Wu N, Sun T, He XY, Gao YX, Wu CJ. *Areca catechu* L. (Arecaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology. *J Ethnopharmacol* 2015; 164:340–356.
25. *Areca catechu*. https://en.wikipedia.org/wiki/Areca_catechu, datum pristupa: 18.2.2019.
26. Garg A, Chaturvedi P, Gupta PC. A review of the systemic adverse effects of areca nut or betel nut. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014; 35:3–9.
27. Koleva II, van Beek TA, Soffers AE, Dusemund B, Rietjens IM. Alkaloids in the human food chain-natural occurrence and possible adverse effects. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56:30–52.
28. Cappelletti S, Piacentino D, Sani G, Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr Neuropharmacol* 2015; 13:71–88.
29. Coca-Cola. <https://en.wikipedia.org/wiki/Coca-Cola>, datum pristupa: 18.2.2019.
30. Zorc B, Grga D. Kokain. *Farm Glas.* 1998; 54:429–435.
31. Maleš Ž, Šoić D, Tušinec M, Bojić M. Stoljeće Coca-Cole: od biljnih droga do svjetskog brenda. *Farm Glas.* 2017; 73:17–24.
32. Pravi duhan. <https://www.plantea.com.hr/pravi-duhan/pravi-duhan-2/>, datum pristupa: 18.2. 2019.
33. Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC. Tobacco addiction. *Lancet* 2008; 371:2027–2038.
34. Rendić S, Medić-Šarić M. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. Zagreb: Medicinska naklada, 2013.

Primljeno 22. veljače 2019.