Upotreba božanske kadulje (Salvia divinorum) i njeno fiziološko – biokemijsko djelovanje

Ivić, Lucija

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:911638

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

UPOTREBA BOŽANSKE KADULJE (*SALVIA DIVINORUM*) I NJENO FIZIOLOŠKO – BIOKEMIJSKO DJELOVANJE

USE OF DIVINER'S SAGE (*SALVIA DIVINORUM*) AND ITS PHYSIOLOGICAL – BIOCHEMICAL ACTIVITY

SEMINARSKI RAD

Lucija Ivić
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentor: doc. dr. sc. Duje Lisičić

Zagreb, 2014.

SADRŽAJ

1. UVOD.....2

2. *SALVIA DIVINORUM* I NJEZINA POVIJEST.....3

2.1. Otkriće božanske kadulje i kontakt sa zapadnim svijetom.....3

2.2. Otkriće Salvinorina A.....4

2.3. Biologija božanske kadulje.....4

3. BIOAKTIVNE TVARI BILJKE *SALVIA DIVINORUM*.....6

3.1. Salvinorin A.....6

3.2. Ostali kemijski važni spojevi.....7

4. FIZIOLOŠKI UČINAK NA ORGANIZAM.....8

4.1. Molekularni mehanizmi vezanja Salvinorina A na kappa opioidni receptor.....8

4.2. Doziranje i načini uzimanja.....9

4.3. Utjecaj na opće stanje organizma.....11

4.4. Halucinogeni utjecaj na svijest.....13

5. LEGISLATIVA.....14

6. LITERATURA.....15

7. SAŽETAK.....18

8. SUMMARY.....18

1. UVOD

Ljudi su kroz povijest oduvijek bili u potrazi za tvarima koje će im poboljšati raspoloženje, pamćenje, razmišljanje ili jednostavno uzdignuti svijest na neku novu razinu. Neke od tih tvari su gotovo bezopasne (npr. marihuana), druge imaju visoku toksičnost (npr. metamfetamini), dok toksičnost nekih ovisi o količini doze i načinu uzimanja (npr. alkohol). Čovjekova potraga za psihogeničnim supstancama se nastavlja i danas. Dio korisnika droga posežu za novim sintetičkim supstancama (npr. ecstasy), dok drugi tragaju za davno zaboravljenim biljkama korištenim u indijanskoj magiji, gatanjima i vjerskim obredima. Jedna takva biljka je i božanska kadulja.

Salvia divinorum, božanska kadulja ili meksička metvica je enteogen[1] koji su koristili, ali i dalje koriste mazatečki indijanci iz područja Sierra Mazateca (Oaxaca) u Meksiku. Božanska kadulja postala je zanimljiva znanstvenoj zajednici pedesetih godina prošlog stoljeća. Od tada je glavni predmet etnobotaničkih, botaničkih, biokemijskih i antropoloških istraživanja (Marushia 2002). Botaničarima je zanimljiva njena antropološka distribucija i ograničena seksualna reprodukcija, dok su biokemičari fascinirani jednim od najmoćnijih poznatih prirodnih halucinogena koji se nalazi upravo u ovoj biljci – salvinorinom A.

Mazatečki šamani koristili su ovu biljku u svrhu liječenja bolesti, duhovnog ispunjenja i šamanskog uvježbavanja i upravo su te spiritualne osobine božanske kadulje doprinjele njenoj sve većoj popularnosti, posebice među ljudima koji istražuju širinu svoje svijesti te među etnobotaničarima. *Salvia divinorum* se danas koristi kao alternativa nekim halucinogenima (npr. marihuani) jer u nekim državama još nije definirana zakonima o konzumaciji i posjedovanju droga.

Zbog rasta popularnosti i korištenja ove biljke, povećao se i broj istraživanja na njoj te se otkrilo da je posebna iz mnogih razloga. Jedan od njih je mjesto vezanja salvinorina A, aktivne molekule božanske kadulje. Otkriće vezanja salvonorina A otvorilo je vrata proizvodnji novih lijekova na prirodnoj bazi te razvijanju lijekova za mnogobrojne psihijatrijske poremećaje ali i druge zdravstvene probleme. Upravo to čini *Salviu* sve važnijom u farmakološkim ali i sociološkim istraživanjima (Marushia 2002).

[1] Kemijska supstanca, najčešće biljnog podrijetla. Kada se konzumira potiče neuobičajeno stanje svijesti korišteno za religijske ili spiritističke potrebe.

2. *SALVIA DIVINORUM* I NJEZINA POVIJEST

2.1. Otkriće božanske kadulje i kontakt sa zapadnim svijetom

Božansku kadulju već stoljećima upotrebljavaju mazatečki indijanci iz zabačene regije Oaxaca gdje su je i prvi put primijetili znanstvenici i istraživači sa zapada početkom prošlog stoljeća. Prvi kontakt božanske kadulje i zapada zbio se davne 1938. godine kada je Jean B. Johnson, zet antropologa Roberta Weitlanera, otputovao u srednju Ameriku te se vratio kući s brojnim radovima o mazeteškim šamanima i njihovoj misterioznoj biljci koju su nazivali *Hierba Maria* (Marushia 2002). Godine 1945., Blas P. Reko je otkrio čarobnu biljku naroda Cuicatec i Mazateka koja je izazivala vizije. Nazvao ju je „lišće proroka“ jer je nije mogao determinirati. Sve do 1957. godine nitko nije uspio odrediti o kojoj se vrsti radi. Tada je Arthuro Gomez – Pompa ubrao nekoliko primjeraka te biljke i odredio je kao *Salvia sp.*, međutim nije imao cvijet pa nije mogao determinirati vrstu (Valdés 2001a). Napokon, 1962. godine, Gordon Wasson i Albert Hoffman su odlučili konačno otkriti o kakvoj se biljci radi. Skupa su otišli u potragu za misterioznom biljkom u divljinu Sierre Mazatece i pronašli primjerak s razvijenim cvjetovima (Wasson 1962). Carl Epling i Carlos D. Jativa, sa sveučilišta Harvard, determinirali su primjerak i otkrili da se radi o novoj vrsti roda *Salvia* (Epling i Jativa 1962). Tada su započela prva veća istraživanja botaničkih karakteristika *Salvie*, poput cvjetanja i sjemena (Valdés 1983, 1987 i Reisfield 1993). Tim istraživanjima otkrilo se da su vjerojatno mnoge populacije božanske kadulje klonalne (Valdés 1987). Reisfield je 1993. zaključio da je *Salvia divinorum* vjerojatno hibrid ili kultigen nastao križanjem u srodstvu, međutim on je dodao i kako još uvijek smatra da je pravo podrijetlo božanske kadulje i dalje misterij.

Mazateci božansku kadulju nazivaju *Ska Maria Pastora* i *Hierba Maria* što u prijevodu znači „Marijina biljka“ i „listovi Pastirice Marije“. To je nazivlje iznenadilo znanstvenike jer se odnosilo na Djevicu Mariju iz kršćanstva, a to je onda značilo da su Mazateci u kontakt s biljkom možda došli tek nakon španjolskih osvajanja i pokoravanja srednjeameričkih naroda. Tome u prilog je išla i činjenica da su Mazateci navodili upotrebe kadulje po kojima se vidjelo da nisu bili svjesni njenog halucinogenog potencijala. Kasnije su se javile teorije da je *Salvia divinorum* zapravo davno izgubljena magična asteška biljka *Pipiltzintzintli* koju su u 17. stoljeću opisali Španjolci, međutim postojale su i druge biljke koje su po svojim svojstvima mogle predstavljati asteški sveti sakrament, pa su te teorije uskoro bile odbačene.

2.2. Otkriće Salvinorina A

Salvinorin A je prvi put izoliran 1982. godine kada je Alfredo Ortega s kolegama u Meksiku izvodio sistematičnu potragu za novim neobičnim terpenoidnim sastavnicama unutar roda *Salvia*. Koristili su kombinaciju spektroskopije i rendgenske kristalografije kako bi odredili kemijsku strukturu i pokazalo se da spoj ima dicikličku diterpensku strukturu. U to vrijeme, Leander Julián Valdés III. neovisno je izolirao tu istu molekulu kao dio svog doktorata koji je istraživao psihoaktivne komponente *Salvie divinorum* i objavio je 1983. godine. Valdés je je nazvao taj spoj divinorin, a nedugo nakon toga izolirao je i njegov analog i nazvao ga divinorin B. Imena spojeva su se kasnije promijenila u salvinorin A i salvinorin B jer je Ortega prvi izolirao salvinorin A (Turner 1996). Valdés je otkrio i druge spojeve u božanskoj kadulji. Uskoro su započela istraživanja o utjecaju tih tvari na ljude koja traju još i danas.

Prvo takvo istraživanje proveo je Daniel Siebert u lipnju 1993. otkrivši zapanjujuće snažan utjecaj salvinorina A nakon pušenja ekstrakta kojeg je sam napravio. Prije nego je došao na ideju da napravi ekstrakt, Siebert je eksperimentirao s gutanjem *Salvie divinorum* i pušenjem suhih listova. Iako su mu ti eksperimenti omogućili da uđe u svijet psihodelije, osjećao je da ga puno veća dimenzija čeka izvan stanja izazvanih ovim metodama konzumacije (Turner 1996). Počeo je sa serijom eksperimenata proizvodeći koncentrirane ekstrakte i iskušavajući razne metode primjene. Tijekom svojih eksperimenata, Siebert je tvrdio da je osjećao da ga biljka tjera u intuitivno vodstvo, ohrabrujući ga da nastavi sa svojim procesom ekstrakcije dok ne otkrije sredstvo postizanja punog iskustva *Salvie* (Turner 1996).

2.3. Biologija božanske kadulje

Božanska kadulja (Slika 1.) pripada porodici usnjača (*Lamiaceae*). Ona je višegodišnja biljka koja raste do jednog metra u visinu, a potom se grane počnu savijati prema tlu. Raste u grmovima. Ima velike ovalne, zelene listove s primjesama žute boje i dlačicama na površini. Peteljke su male i bez dlačica, dok je sama stabljika četverobridasta. Na svakom spiralnom cvatu raste do 6 cvjetova bijele boje. Cvjetovi su zaobljeni i prekriveni dlačicama, te se nalaze unutar svijetlo ljubičaste čaške. *Salvia divinorum* je biljka kratkog dana, odnosno cvijeta

jedino ako je dan kraći od 12 sati. U srednjoj Americi takvi uvjeti prevladavaju od rujna do svibnja. Ova biljka predivnih cvjetova rijetko cvjeta, pa stoga nije česta u hortikulturi. Sjeme ove kadulje ima mali postotak klijanja, svega 20-30% (Keller 2010).

Ova kadulja je endemska vrsta s područja Sierra Mazateca u području Oaxaca u Meksiku. Raste u tamnim i vlažnim šumama, te tropskim zimzelenim šumama na 300 – 1800 metara nadmorske visine.

Salvia divinorum proizvodi tek nekoliko vijabilnih sjemenki. Neobično je to što sjemenke nisu nikad nađene na biljkama u divljini. Iz nepoznatog razloga, sama fertilnost polena je jako smanjena. Otkriveno je da ne postoji inhibicija peludne mješinice, no nejasan je neki događaj ili proces u trenutku kada peludna mješinica dođe do jajne stanice. Najčešće objašnjenje za taj fenomen jest tzv. depresija *inbreedinga* ili hibridnost (Reisfield 1993).

Božanska kadulja se vrlo lako može vegetativno razmnožavati reznicama pa se u zadnjih nekoliko desetljeća često može naći u mnogim botaničkim vrtovima i privatnim kolekcijama diljem svijeta. Smatra se da su gotovo sve božanske kadulje, koje su u „optjecaju“, potomci 2 vegetativno razmnožena roditelja, odnosno da su potomci 2 linije – Bunnellove linije i Blosserove linije[2] (Siebert 2003).



Slika 1. Božanska kadulja
(www.unodc.org/images/odccp/bulletin/bulletin_1970-01-01_1_page005_img017_large.gif)

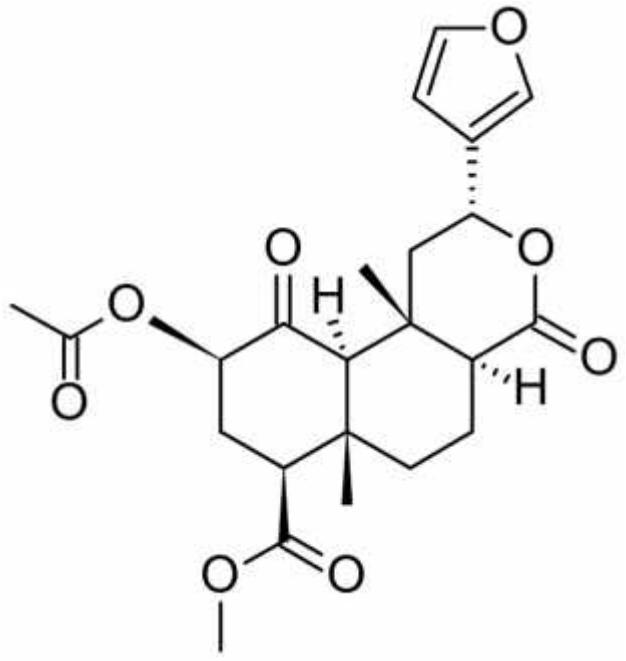
[2] Linije su dobile imena po osobama koje su ubrale *Salviu divinorum*, te je vegetativno razmnožile.

3. BIOAKTIVNE TVARI BILJKE *SALVIA DIVINORUM*

3.1. Salvinorin A

Salvinorin A je glavna aktivna psihotropna molekula božanske kadulje. Poseban je po tome što je strukturno drukčiji od drugih prirodnih halucinogena (npr. DMT, psilocibin, meskalin) jer sadrži atome dušika u svojoj strukturi, pa stoga nije alkaloid već terpenoid. Dakle, salvinorin A (Slika 2.) je trans – neoklerodan diterpenoid kemijske formule $C_{23}H_{28}O_8$ i molekulske mase od 432.46362 g/mol (Prisinzano 2005a). Najjači je prirodni halucinogen, aktivan već pri dozi od 200μg (Marushia 2002). Njegovo djelovanje izaziva stanje podvojenosti koje se razlikuje od osobe do osobe. Duljina aktivnosti ovisi o metodi unosa, a može potrajati od nekoliko minuta do sata (Roth 2002). Slično ostalim psihoaktivnim biljkama, *Salvia divinorum* sintetizira i izlučuje salvinorin A preko trihoma (dlaka) žljezdane morfologije, smještenih ispod kutikule (Siebert 2004). U suhoj biljci se nalazi u postotku od 0.18% (Ott 1995). Prilikom ekstrahiranja formira bijele kristale netopljive u vodi ali topive u organskim otapalima.

Psihotropni učinci božanske kadulje su u godinama nakon njenog otkrića postajali sve poznatiji, međutim do nedavno nitko nije istraživao kemijske komponente odgovorne za te procese. Stoga se još mnogo toga ne zna u vezi molekularnog puta salvinorina A. Jedna od prvih stvari koja je iznenadila znanstvenike je ta što se salvinorin A nije vezao za 5-HT_{2A} serotoninski receptor, glavnu molekularnu metu odgovornu za aktivnost „klasičnih“ psihodeličnih molekula poput LSD-a ili meskalina (Harding 2006). Kasnijim istraživanjima otkrilo se da je salvinorin A jaki agonist kappa opioidnih receptora (KOR). Po tome je salvinorin a jedinstven – on je jedina poznata prirodna tvar koja može izazvati vizije i halucinacije putem djelovanja na KOR; postoje sintetički KOR agonisti (npr. enadolin, ketazocin, pentazocin…) koji pokazuju slične halucinogene i disocijativne[3] efekte. Salvinorin A ima vrlo jaki afinitet prema receptorima, što pokazuje njegova niska konstanta disocijacije od 1 nanomola (nM) (Lee 2005). Utjecaj salvinorina A na organizam može se smanjiti ili suzbiti djelovanjem antagonista KOR-a poput dezocina, amentoflavona ili naloksona. U posljednje vrijeme otkrilo se da je salvinorin A agonist još jačih receptora – D_2 i EC_{50}, međutim znanstvenici još nisu u potpunosti sigurni kako točno salvinorin A djeluje na te receptore. Ono u što su znanstvenici uvjereni jest da zbog svog utjecaja na KOR, salvinorin A ima velik terapeutski potencijal za liječenje šizofrenije i Alzheimerove bolesti.



Slika 2. Struktura molekule salvinorin A
(http://en.wikipedia.org/wiki/File:Salvinorin-A_structure.png)

[3] disocijacija – stanje podvojenosti

3.2. ostali kemijski važni spojevi

Drugi salvinorini (A-F, J) nisu pretjerano značajni jer se ne vežu na KOR i ne postoje dokazi da djeluju na psihoaktivnost stoga se nisu pomnije istraživali. Salvinorin B je značajan jer se iz njega može sintetizirati aktivni salvinorin A pomoću acetilacije. Postoje nagađanja da bi salvinorin C mogao biti moćniji i od salvinorina A, ali testovi na ljudima i praćenje vezanja na receptore nisu to potvrdili pa se utjecaj salvinorina C smatra nepoznatim (Valdés i sur. 2001a). Salvinorin D i salvinorin E su inaktivni, učinak salvinorina F je nepoznat, salvinorin J je po strukturi sličan salvinorinu E, dok se za salvinorin B još saznalo da je slab antagonistični derivat za μ – opioidne receptore.

4. FIZIOLOŠKI UČINAK NA ORGANIZAM

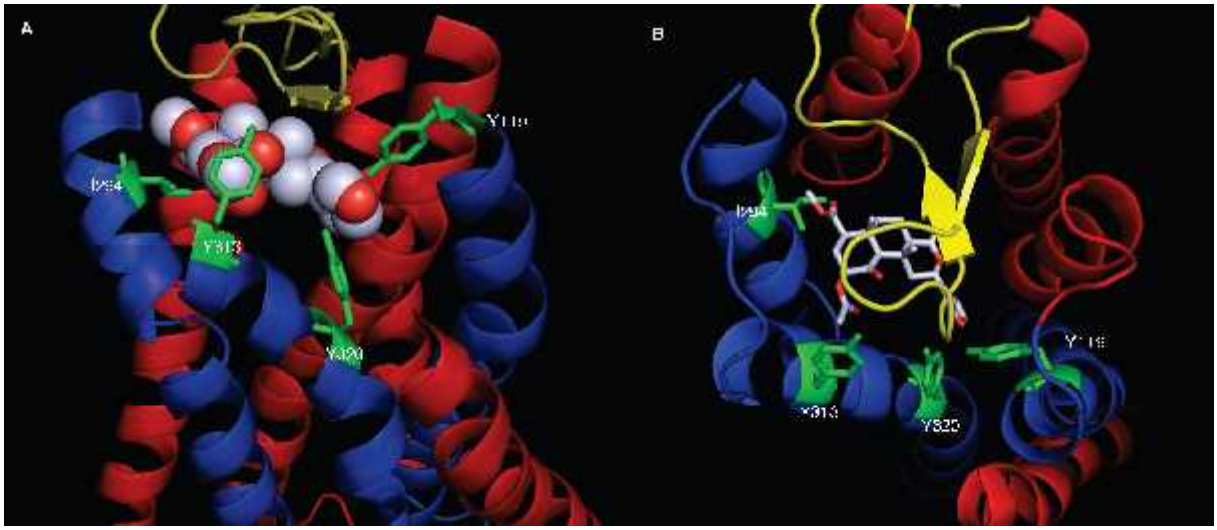
4.1. Molekularni mehanizmi vezanja Salvinorina A na κ – opioidni receptor

κ – opioidni receptor (KOR) je tip opioidnog receptora koji veže opioidne peptide dinorfine kao primarne endogene ligande (James 1982). KOR ima mnogo u mozgu (hipotalamus, centralna siva masa, *claustrum*), leđnoj moždini (*substantia gelatinosa*) i u neuronima osjeta boli. KOR je protein kojeg kod ljudi kodira gen OPRK1. Na osnovi istraživanja o vezanju receptora saznalo se da postoje 3 tipa KOR – κ_1, κ_2 i κ_3, međutim samo jedan cDNA klon je identificiran pa se stoga smatra da su ovi receptorski tipovi posljedica interakcija s drugim transmembranskim proteinima.

KOR je jedan od 4 vrste receptora koji vežu opijate i opijatima slične tvari, te su posrednici između tih tvari i učinaka koje izazivaju. Jedni od tih učinaka su percepcija boli, svijest, motorička kontrola i raspoloženje. KOR agonisti (npr. salvinorin A) su analgetični, ali imaju i nuspojave poput disforije ili halucinacija, što smanjuje njihovu kliničku korist te takva svojstva nisu poželjna kod lijekova. Međutim, znanstvenici su svjesni činjenice da, primjerice, salvinorin A nije klasičan psihodelik poput LSD-a te da se njegova terapeutska sredstva još moraju istražiti.

Aktivacija κ – opioidnog receptora agonistima vezana je G-proteinima, G_i/G_0, koji naknadno povisuju aktivnost fosfodiesteraze. Ona razlaže cAMP proizvodeći inhibitorni efekt u neuronima (Lawrence 1993). KOR se povezuju s unutrašnje ispravljajućim kalijevim ionskim kanalima i kalcijevim kanalima N-tipa (Tallent 1994). Pokazano je da stimulacija KOR inducirana agonistom, poput drugih G-protein povezanih receptora, može dovesti do aktivacije mitogenom-aktiviranih proteinskih kinaza (MAPK). To obuhvaća kinaze regulirane ekstracelularnim signalom – p38 MAP kinazu i c-Jun N-terminalnu kinazu (Bruchas 2007).

Ne postoji mnogo studija koje uključuju tipično vezanje salvinorina A na KOR. Ono što se zna jest da se salvinorin A stabilizira vezanjem na tirozinske ostatke u zavojnici 2 (γ119) i zavojnici 7 (γ313 i γ320) (Slika 3.). Pomoću molekularnog modeliranja znanstvenici su uspjeli donekle otkriti na koji način se salvinorin A stabilizira. Smatra se da se γ119 iz zavojnice 2 i γ320 iz zavojnice 7 stabiliziraju preko vodikovih veza s furanskim prstenom salvinorina A, a γ313 iz zavojnice 7 vjerojatno stabilizira vezu pomoću hidrofobnih interakcija s 2-acetoksi grupom salvinorina A (Vortherms 2006). Točan put signalizacije preko neurona znanstvenicima još nije u potpunosti poznat i tek se sada istražuje.



Slika 3. Pretpostavljeni model vezanja salvinorina A na KOR
(Vortherms T. A., Roth B. L., 2006. Salvinorin A: From Natural Product to Human Therapeutics. *Molecular Interventions* **6**, 259-267.)

4.2. Doziranje i načini uzimanja

Božanska kadulja se u današnje vrijeme više koristi kao rekreacijska droga, dok je u povijesti ona imala puno važniju ulogu – ulogu lijeka. Prvi su je naravno koristili Mazateci i to tako da bi sakupljali lišće u šumi, drobili ga, miješali s vodom, prokuhavali i radili tonik ili čaj. Smatrali su da, kada se uzimala u takvom obliku, *Salvia* služi za reguliranje problema s mokrenjem, olakšava glavobolje i pomaže kod reume. Davali su je bolesnim i umirućim ljudima da ih ozdrave ili da ih se „oživi“. Pomagala je kod nateklog trbuha, bolesti koju uzrokuje urok zla čarobnjaka kojeg su nazivali *brujo* (Valdés 1983). Weitlaner je u svojim radovima opisao liječenje ljudi koji su bolovali od nepoznate bolesti božanskom kaduljom. Domoroci bi zdrobili 50 listova i dodali vodu. Taj napitak bi bolesna osoba trebala popiti u tamnom i tihom mjestu. Nakon 15 minuta osoba bi pod utjecajem božanske kadulje opisala od čega boluje. U zori idućeg dana, osoba se treba okupati u čistoj vodi – na taj način osoba se oslobađala bolesti i utjecaja božanske kadulje (Weitlaner 1952 i Valdés 2001a).

Salvia divinorum je najpoznatija po tome što se koristi kod uvježbavanja novih šamana. Pripreme za šamana mogu trajati i do 2 godine ali i duže, a uključuje progresivnu upotrebu psihotropičnih biljaka i gljiva. Božanska kadulja je halucinogen kojim šamani započinju svoj put prema prosvjetljenju i raju.

U novije vrijeme, jedna se skupina ljudi počela ponovno baviti psihoaktivnim principom božanske kadulje. Zvali su se „šamani iz podruma“, a bili su predvođeni znanstvenikom Danielom Siebertom koji je kasnije testirao razne metode uzimanja božanske kadulje kako bi odredio apsorpciju, učinke i doziranje.

Postoje mnogi načini konzumacije *Salvie*, a jedan od prvih isprobanih bilo je žvakanje listova. I sam Siebert je isprobao tu metodu te ustanovio da se listovi trebaju žvakati duže vremena jer ako se samo progutaju probavni sustav inhibira psihoaktivnu komponentu (Ott 1996). Kod te metode, učinci se javljaju 10 do 15 minuta nakon konzumacije. Listovi *Salvie* se mogu i pušiti (Slika 4.), a kod te metode je važno da se cijela doza inhalira u dva velika udisaja jer inače neće biti velikog efekta. Sam salvinorin A se može konzumirati udisanjem kristaliničnog praha – prah se stavi na aluminijsku foliju i zagrijava, prah se pretvara u bijeli dim koji se zatim inhalira kroz staklenu cijev. Još jedan način konzumacije salvinorina A je otapanje u tekućini i ubrizgavanje te tekućine u nos. Konzumacijom kadulje odnosno salvinorina ovim metodama, učinak se osjeti već pri 200-500µg iako neki ljudi kažu da su osjetili pun intenzitet tek od 800 do 1200µg. Dostizanje punog intenziteta ovisi o dosta faktora (čistoći uzorka, načinu uzimanja…) ali ponajviše ovisi o osjetljivosti pojedinca na salvinorin A. Ott je kroz svoja istraživanja otkrio novu metodu konzumacije salvinorina – sublingvalno, te je primjetio da je tada aktivan i pri manjim dozama od 100 do 250µg. Sa svojom jakom aktivnosti pri vrlo niskim dozama od prosječno 200µg, salvinorin A je zasada najmoćniji enteogen i jedan od najsnažnijih prirodnih sastojaka (Valdés 2001a i Ott 1996). O snazi salvinorina A govori i sama činjenica da su najjači prirodni halucinogeni današnjice (DMT i psilocin) aktivni pri dozama od 5 do 10mg, što znači da je pri istoj dozi salvinorin A jači 10 puta i skoro je jednako jak kao polusintetički psihodelik LSD (Turner 1996).

Do nedavno, *Salvia divinorum* nije bila poznata zapadnoj kulturi, koristili su je samo mazateški indijanci i meksički tinejdžeri (Valdés 1987). Biljka nije stekla veliku popularnost iz mnogih razloga, npr. potreban je jako velik broj svježih listova da se iskusi intenzivan doživljaj (75-100). Uz to, svježi listovi su jako gorki i kod nekih osoba mogu izazvati povraćanje. Čak se i za same učinke govorilo da su jako neugodni, razočaravajući i nepredvidljivi (Valdés 1994 i Siebert 1994b). Opasnost od same božanske kadulje dolazi pri dozama od 500 do 1000µg salvinorina A kada korisnik u potpunosti gubi svijest i kontrolu nad tijelom, međutim nikad nije zabilježen smrtni slučaj predoziranja salvinorinom A. Salvinorin A se ne bi trebao miješati s drugim drogama niti bi ga trebale koristiti osobe u čijoj obitelji ima mentalnih poremećaja jer halucinacije mogu biti „okidač“ za mentalnu nestabilnost (Schabner 2002 i Siebert 2002). Iako je salvinorin A veoma jaka tvar, jačina tvari

se ne bi trebala pomiješati s njenom toksičnosti jer je salvinorin A po istraživanjima tvar niske razine toksičnosti.



Slika 4. Pribor za pušenje božanske kadulje
(http://azarius.pt/smartshop/salvia_divinorum/salvia_padi_small)

4.3. Utjecaj na opće stanje organizma

Istraživanjem receptorskog mjesta za salvinorin A uočeno je da ta molekula ne utječe na receptore u mozgu karakteristične za druge halucinogene, pa se stoga zaključilo da postoji jedinstveni put i receptorsko mjesto za salvinorin A (Siebert 1994). Pošto salvinorin A djeluje na neobičan receptor, znanstvenici su zaključili da možda halucinogenost nije jedino fiziološko svojstvo božanske kadulje. Počela su istraživanja fizioloških reakcija na salvinorin A, prvo na miševima a poslije i na ljudima. Miševe su kroz 2 tjedna kronično izlagali salvinorinu A te su primjetili kako nema promjena u protoku krvi, temperaturi tijela ili u galvanskom odgovoru kože. Nema promjena ni u histologiji slezene, krvi, mozga, jetre, bubrega i koštane srži. Na EKG-u su primjetili da nema promjena u ritmu kucanja srca i da nema razlike između PR intervala ili QT intervala kontrolnih životinja i testnih životinja (Mowry 2003). Jedina promjena je bilo neznatno ubrzanje pulsa.

Salvinorin A je sposoban inhibirati suvišak crijevnog motiliteta (npr. dijareja) kombinacijom KOR i kanabinoidnih (CB1) receptora, s tim da će djelovati samo na upaljena tkiva a ne i na zdrava tkiva (Capasso 2006) te će smanjivati kontrakcije (grčeve) što su veoma važna farmakološka svojstva.

Božansku kadulju istražuju i psiholozi. Šamani su je odavno preporučivali za psihičke tegobe, poput depresije ili gubitka energije, opisivali su je kao meditativno sredstvo koje pridonosi koncentraciji i dubinskom razumijevanju života (www.sagewisdom.org/lessons.html), što je bilo neobično jer je utvrđeno da agonisti KOR-a uzrokuju disforiju, jedan od simptoma depresije (Rothman i sur. 2000). Jedno istraživanje na štakorima je pokazalo da salvinorin A ima depresivne učinke (Carlezon 2005) i taj zaključak je bio u potpunoj suprotnosti s naknadnim istraživanjima. Primjerice, provođena je jedna anketa među korisnicima božanske kadulje gdje je čak 25,8% ispitanika tvrdilo da im se raspoloženje poboljšalo nakon konzumiranja *Salvie*, a tek je njih 4,4% tvrdilo da osjećaju anksioznost nakon konzumacije (Baggott 2004). U literaturi se navodi i slučaj jednog pacijenta koji se sam uspio izliječiti od kronične depresije nakon godina i godina konvencionalne terapije. Pacijent je informacije o božanskoj kadulji pronašao samostalno na internetu, kao i upute o doziranju. Bila mu je dovoljna i mala tjedna doza da napokon nađe svoj duševni mir (Hanes 2001). Rezultati jednog malog istraživanja sa Sveučilišta u Iowi ukazuju da bi salvinorin A mogao biti potencijalno sredstvo za liječenje ovisnosti o drogama (Prisinzano 2005b). Također je dokazano da putem oralne konzumacije znatno pomaže kod liječenja bolesti promijenjene percepcije, poput Alzheimerove bolesti, šizofrenije i bipolarnog poremećaja (manično-depresivne psihoze) (Scheffler 2003).

Iako je primijećeno da korištenje božanske kadulje nema bitnih nuspojava (Siebert 1994), treba imati na umu da je kadulja i dalje jak halucinogen. Jako je teško razdvojiti „prave“ fiziološke učinke na organizam i one izazvane halucinacijama. Primjerice, neka osoba može osjećati glavobolju i vrtoglavice, no to može biti samo posljedica burnih halucinacija koje se javljaju nakon konzumacije *Salvie*. Stoga, trudnice i dojilje ne bi trebale uzimati božansku kadulju, kao ni ljudi s predispozicijom psihopatologije jer mogu doživjeti „slom“.

4.4. Halucinogeni utjecaj na svijest

U posljednjem desetljeću adolescenti i tinejdžeri su se ponovno okrenuli prirodnim drogama kako bi bolje razumjeli svoju svijest. Tu je važnu ulogu odigrao i sam internet jer je informacije o božanskoj kadulji učinio svima dostupnim. Ljudi koji vole eksperimentirati s drogama sada mogu naći informacije koje ih zanimaju na mnogim stranicama (Schabner 2002). Utjecaj božanske kadulje na korisnike se u mnogome razlikuje od osobe do osobe. Manje jaki „tripovi“ izazivaju priviđenja u obliku svijetlih boja ili mijenjanja oblika stvari koje korisnika okružuju. Jači „tripovi“ izazivaju halucinacije prilikom kojih korisnik umisli da leti, lebdi ili da je u drugom vremenu ili prostoru, te da priča s nepostojećim bićima (Siebert 2002). Karakteristika halucinacija izazvanih božanskom kaduljom je da ljudi koji su pod utjecajem često umisle da su halucinacije koje vide stvarnost. Često vide nastajanje oblika, imaju vizije dvodimenzionalnog prostora, posjećuju mjesta iz svoje prošlosti, vraćaju se u djetinjstvo, osjećaju da gube tijelo i identitet, osjećaju da ih nekakva sila vuče, vide percepcijska nastajanja i nestajanja predmeta, upadaju u preklapajuću realnost (mogućnost bitka na više mjesta u isto vrijeme) te se nekontrolirano i histerično smiju (Siebert 2002). Trajanje halucinacija je vrlo kratko, 5-20 minuta u stvarnosti, no osobi koja je pod utjecajem božanske kadulje taj „trip“ u glavi traje znatno duže jer osoba doživljava psihodelično iskustvo. Ljudi prilikom konzumacije često znaju besciljno hodati prostorijom u kojoj se nalaze, stoga je vrlo važno da pored njih bude trijezna osoba koja će na konzumenta paziti (Siebert 1994). Iskustvo koje ljudi dožive konzumacijom božanske kadulje je vrlo jako i intenzivno pa mnogi od njih ni ne pomišljaju koristiti je ponovno.

5. LEGISLATIVA

Božanska kadulja sadrži vrlo jaku halucinogenu tvar, stoga postoje određene regulacije i zabrane korištenja ili posjedovanja te biljke. Isto tako je prikladno da se zabrani prodaja maloljetnicima te da se zabrani korištenje božanske kadulje prije ili za vrijeme vožnje bilo kakvog motornog vozila. Pošto prema dosadašnjim istraživanjima božanska kadulja nema štetnog utjecaja na tijelo već se pokazalo da čak ima farmakološku važnost, mnogi znanstvenici smatraju da bi upotrebu božanske kadulje trebalo samo regulirati a ne i u potpunosti zabraniti. S druge strane, postoje slučajevi kada su ljudi pod utjecajem *Salvie* počinili samoubojstvo. Ako se uzmu svi faktori u obzir, odluka o prohibiciji ili legalizaciji nije jednostavna.

Po zadnjim informacijama iz veljače 2014. godine, *Salvia divinorum* je ilegalna supstanca u Australiji, Belgiji, Hrvatskoj, Češkoj Republici, Danskoj, Njemačkoj, Hong Kongu, Italiji, Japanu, Latviji, Litvi, Poljskoj, Republici Irskoj, Rumunjskoj, Južnoj Koreji, Švedskoj, Švicarskoj te u narednim saveznim državama SAD-a – Alabama, Arkansas, Connecticut, Colorado, Delaware, Florida, Guam, Hawaii, Illinois, Indiana, Iowa, Kansas, Kentucky, Michigan, Minnesota, Mississippi, Missouri, Nebraska, North Dakota, Ohio, Oklahoma, Pennsylvania, South Dakota, Texas, Vermont, Virginia, Wyoming. U savznim državama Georgia, Louisiana, North Carolina, Tennessee, West Virginia božanska kadulja je legalna samo u slučaju ako nije namijenjena ljudskoj konzumaciji. California, Maine i Maryland imaju zakon koji kaže da je *Salviu* legalno koristiti, ali je ilegalno prodavati maloljetnicima. U Wisconsinu i Rusiji je legalno posjedovanje salvinorina A, ali je ilegalna njegova proizvodnja, dostava i prodaja. U Čileu, Francuskoj i Španjolskoj je legalno posjedovati salvinorin A, ali je ilegalno isti prodavati. U Estoniji, Finskoj, Islandu i Norveškoj se *Salvia divinorum* tretira kao medicinska biljka koju doktori medicine uz recept daju pacijentima za određena zdravstvena stanja (www.sagewisdom.org/legalstatus.html).

6. LITERATURA

Baggott M., Erowid E. & F., 2004. A Survey of *Salvia divinorum* users. *Erowid Extracts* **6**, 12-14.

Bruchas M. R., Yang T., Schreiber S., Delfino M., Kwan S. C., Li S., Chavkin C., 2007. Long-acting kappa opioid antagonists disrupt receptor signaling and produce noncompetitive effects by activating c-Jun N-terminal kinase. *J. Biol. Chem.* **282**.

Capasso R., Borrelli F., Capasso F., Siebert D., Stewart D. J., Zjawiony J. K. Izzo A. A., 2006. The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A inhibit enteric cholinergic transmission in the guinea-pig ileum. *Neurogastroenterology and Motility* **18**, 69-75.

Carlezon W. A., Béguin C., DiNieri J. A. i sur., 2005. Depressive-like Effects of the K Opioid Receptor Agonist Salvinorin A on a Behavior and Neurochemistry in Rats, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **316**, 440-447.

Epling C., Jativa M. C., 1962. A New Species of Salvia from Mexico. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University* **20**, 75-76.

Hanes K. R., 2001. Antidepressant Effects of the Herb *Salvia divinorum*: A Case Report. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **21**, 634-635.

Harding W. W., Schmidt M., Tidgewell K., Kannan P., Holden K. G., Gilmour B., Navarro H., Rothman R. B., Prisinzano T. E., 2006. Synthetic Studies of Neooclerodane Diterpenes from *Salvia divinorum*: Semisynthesis of Salvinorins A and B and Other Chemical Transformations of Salvinorin A. *Journal of Natural Products* **69**, 107-112.

James I. F., Chavkin C., Goldstein A., 1982. Selectivity of dynorphin for kappa opioid receptors. *Life Sci.* **31**, 1331-1334.

Keller I., 2010. Etnobotaničke značajke nekih biljnih vrsta, *Visoko gospodarsko učilište u Križevcima*, 47-50.

Lawrence D. M., Bidlack J. M., 1993. The kappa opioid receptor expressed on the mouse R1.1 thymoma cell line is coupled to adenylyl cyclase through a pertussis toxin – Sensitive guanine nucleotide-binding regulatory protein. *Journal Pharmacol. Exp. Ther.* **226**, 1678-1683.

Lee D., Ma Z., Liu-Chen L., Wang Y., Chen Y., Carlezon W., Cohen B., 2005. New Neoclerodane diterpenoids isolated from the leaves of *Salvia divinorum* and their binding affinities for human K opioid receptors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **13**, 5635-5639.

Marushia R., 2002. *Salvia divinorum*: The Botany, Ethnobotany, Biochemistry and Future of a Mexican Mint. *Ethnobotany.*

Mowry M., Mosher M., Briner W., 2003. Acute Physiologic and chronic histologic changes in rats and mice exposed to the unique hallucinogen salvinorin A. *Journal Psychoactive Drugs* **35**, 379-382.

Ott J., 1996. Psychoactive Card IV. *Salvia divinorum* Epling et Jativa: Leaves of the Shepherdess. *Eleusis* **4**, 31-39.

Ott J., 1995. Ethnopharmacognosy and Human Pharmacology of *Salvia divinorum* and Salvinorin A. *Curare* **18**, 103-129.

Prisinzano T. E., 2005a. Psychopharmacology of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. *Life Sciences* **78**, 527-531.

Prisinzano T. E., Tidgewell K., Harding W. W., 2005b. K opioids as potential treatments for stimulant dependence. *The AAPS Journal* **7**, 592-599.

Reisfield A., 1993. The Botany of *Salvia divinorum* (*Labiatae*). *SIDA – Contributions to botany* **15**, 349-366.

Roth B. L., Baner K., Westkaemper R., Siebert D., Rice K. C., Steinberg S., Ernsberger P., Rothman R. B., 2002. Salvinorin A: A potent naturally occuring nonnitrogenus K opioid selective agonist. *PNAS* **99**, 11934-11939.

Rothman R. B., Gorelick D. A., Heishman S. J. i sur., 2000. An open-label study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependance. *Journal of Substance Abuse Treatment* **18**, 277-281.

Scheffler D. J., Roth B. L., 2003. Salvinorin A: the „magic mint“ hallucinogen finds a molecular target in the kappa opioid receptor. *Trends in Pharmacological Sciences* **24**, 107-109.

Siebert D., 2004. Localization of Salvinorin A and Related Compounds in Glandular Trichomes of the Psychoactive Sage, *Salvia divinorum. Annals of Botany* **93,** 763-771.

Siebert D., 2003. The history of the first *Salvia divinorum* plants cultivated outside of Mexico. *The Entheogen review* **12.**

Siebert D., 2002. A Prominent *Salvia divinorum* Reasearcher Speaks Out: Letter to Congress. *The Entheogens and Drug Policy Project. Center for Cognitive Liberty and Ethics.*

Siebert D., 1994b. Salvinorin A: Notes of Caution. *The Entheogen Review* **3**, 2-3.

Tallent M., Dichter M. A., Bell G. I., Reisine T., 1994. The cloned kappa opioid receptor couples to an N-type calcium current in undifferentiated PC-12 cells. *Neuroscience* **63**, 1033-1040.

Turner D. M., 1996. Effects and Experiences. Salvinorin-The Psychodelic Essence of *Salvia divinorum*. *San Francisco, CA: Panther Press.*

Valdés L. J. III, 2001a. The Early History of *Salvia divinorum. The Entheogen Review* **10**, 73-75.

Valdés L. J. III, 1994. *Salvia divinorum* and the unique diterpene hallucinogen, salvinorin A. *Journal Psychoactive Drugs* **26**, 277-283.

Valdés L. J. III, Hatfield G. M., Koreeda M., Paul A. G., 1987. Studies of *Salvia divinorum* (*Lamiaceae*), an hallucinogenic mint from the Sierra Mazateca in Oaxaca, Central Mexico. *Economic Botany* **41**, 283-291.

Valdés L. J. III, Díaz J. L., Paul A. G., 1983. Ethnopharmacology of ska Maria Pastora (*Salvia divinorum Epling et Jativa-M*). *Journal of Ethnopharmacology* **7**, 287-312.

Vortherms T. A., Roth B. L., 2006. Salvinorin A: From Natural Product to Human Therapeutics. *Molecular Interventions* **6**, 259-267.

Wasson R. G., 1962. A new Mexican psychotropic drug from the mint family. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University* **20**, 53-84.

Weitlaner R. J., 1952. Curaciones mazatecas. *Anales del Instituto Nacional de Antropología e Historia* **4**, 279-285.

www.sagewisdom.org/legalstatus.html

www.sagewisdom.org/lessons.html

7. SAŽETAK

Salvinorin A je glavna aktivna kemijska komponenta božanske kadulje (*Salvia divinorum*), biljke iz roda kadulji koje se koriste po cijelom svijetu za liječenje raznih bolesti. Salvinorin A je najjača dosad otkrivena prirodna psihodelična tvar, posebna i enigmatična u mnogo pogleda.

U ovom radu izložen je kratki pregled povijesti i biologije božanske kadulje, kao i biokemije salvinorina A, te njegovog fiziološkog utjecaja na organizam. Salvinorin A se pokazao kao jedna od možda najvažnijih kemijskih tvari budućnosti radi svog iznimno jakog utjecaja na ljudsko tijelo i zbog svojih farmakoloških svojstava, za koje ne sumnjam da će naći svoje mjesto u primjeni protiv raznih bolesti današnjice, bile one na psihološkoj bazi ili ne.

8. SUMMARY

Salvinorin A is the main active chemical component of the Diviner's sage (*Salvia divinorum*), plant of the sage genus used worldwide to treat a variety of diseases. Salvinorin A is the strongest so far discovered natural psychedelic substance, unique and enigmatic in many aspects.

This paper presents a brief overview of the history and biology of the Diviner's sage, biochemistry of salvinorin A and its physiological effects on the body. Salvinorin A is shown as one of perhaps the most important chemical substances of the future, because of its extremely strong influence on the human body and because of its pharmacological properties, which, I don't doubt, will find their place in the application against various diseases of our time, whether on psychological basis or not.