

# Biljne droge s halucinogenim i psihostimulirajućim učincima

---

Lekić, Gorana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:531203>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Gorana Lekić**

**Biljne droge s halucinogenim i  
psihostimulirajućim učincima**



**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče pod vodstvom doc. dr. sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	4
SUMMARY .....	5
1. UVOD .....	1
2. BILJNI HALUCINOGENI.....	2
2.1. Klasični psihodelici.....	2
2.1.1. Ayahuasca .....	2
2.1.2. Pejotl, <i>Lophophora williamsii</i> .....	3
2.1.3. Psilocibinske gljive.....	4
2.2. Delirijanti.....	6
2.2.1. Velebilje, <i>Atropa belladona</i> .....	6
2.2.2. Bunika, <i>Hyosyamus</i> .....	7
2.2.3. Kužnjak, <i>Datura stramonium</i> .....	7
2.3. Atipični halucinogeni.....	9
2.3.1. Iboga, <i>Tabernanthe iboga</i> .....	9
2.3.2. Božanska kadulja, <i>Salvia divinorum</i> .....	10
2.3.3. Indijska konoplja, <i>Cannabis sativa</i> subsp. <i>indica</i> .....	11
3. BILJNI PSIHOSTIMULANSI.....	13
3.1. Areka, <i>Areca catechu</i> .....	13
3.2. Kavovac, <i>Coffea species</i> .....	14
3.3. Kat, <i>Catha edulis</i> .....	16
3.4. Kokaovac, <i>Erythroxylum species</i> .....	16
4. ZAKLJUČAK .....	19
5. LITERATURA .....	20
6. ZAHVALE.....	35
7. ŽIVOTOPIS.....	36

## SAŽETAK

### BILJNE DROGE S HALUCINOGENIM I PSIHOSTIMULIRAJUĆIM UČINCIMA

**Gorana Lekić**

Čovječanstvo od pamtivijeka poznaje i koristi biljke i njihove derivate u svakodnevnom životu. Kulturološki i religijski obredi drevnih naroda redovito su uključivali seanse s raznoraznim napicima ili jelima u kojima bi glavno farmakološko djelovanje imala upravo određena biljna komponenta koja je služila za postizanje nekog cilja, npr. dostizanje transa u šamanističkim ritualima ili poboljšanje psihofizičkih sposobnosti na visokim nadmorskim visinama. Ljudi su iskustvenim spoznajama donosili zaključke o blagodatima raznovrsnih biljaka koje su pronalazili u svom podneblju i prenosili znanje s koljena na koljeno. Upravo zbog ove činjenice je kulturološki aspekt veoma važan u smislu očuvanja tradicije, ali u novije vrijeme do izražaja sve više dolaze istraživanja koja ukazuju na veliki potencijal pojedinih biljnih vrsta ili njihovih izolata u medicinske svrhe. Ovdje se posebno osvrćem na psihijatrijske indikacije. Niz istraživanja potvrđuje teze o antidepresivnim i anksiolitičkim učincima pojedinih biljnih halucinogena kao što su npr. amazonski napitak ayahuasca ili psilocibinske gljive, popularno još poznate i kao „lude gljive“. Osim toga, zasigurno smo svi u životu barem jednom popili kavu kako bi nas „digla“, a ovo je samo jedan od najeklatantnijih primjera čovjekove upotrebe psihostimulansa biljnog podrijetla u svrhu podizanja kako kognitivnog tako i fizičkog kapaciteta. Najveći problem u modernoj znanosti predstavljaju zakonske regulative koje često ne idu na ruku istraživačima te je teško uopće provesti istraživanja na većem broju ljudi koja bi imala odjeka u široj javnosti i na taj način promijenila neka uvriježena negativna mišljenja.

Ključne riječi: halucinogeni, psihostimulansi, biljke, sekundarni metaboliti

## **SUMMARY**

### **HERBAL DRUGS WITH HALLUCINOGENIC AND PSYCHOSTIMULANT EFFECTS**

**Gorana Lekić**

From time immemorial, mankind has known and used plants and their derivatives in everyday life. Cultural and religious rites of ancient peoples regularly included sessions with a variety of drinks or meals in which the main pharmacological action would have a specific herbal component that served to achieve a goal, such as achieving trance in shamanistic rituals or improving psychophysical abilities at high altitudes. People have drawn conclusions about the benefits of the various plants they have found in their climate experientially and passed on knowledge from generation to generation. Precisely because of these facts, the cultural aspect is very important in terms of preserving tradition. However, in modern times, more and more research is emerging that indicates the great potential of certain plant species or their isolates for medical purposes. Here I pay special attention to psychiatric indications. A number of studies confirm the theses on the antidepressant and anxiolytic effects of certain plant hallucinogens, such as the Amazon drink ayahuasca or psilocybin mushrooms, popularly known as "magic mushrooms". In addition, we have certainly all drunk coffee at least once in our lives in order to „get us going“, and this is just one of the most glaring examples of human use of psychostimulants of plant origin for the purpose of raising both cognitive and physical capacity. The biggest problem in modern science are legal regulations that often do not go in favor of researchers so it is difficult to carry out a research on a large number of people that would have repercussion in general public and thus change some ingrained negative opinions.

Key words: hallucinogens, psychostimulants, plants, secondary metabolites

## 1. UVOD

Nastojeći preživjeti, biljne vrste su na svom evolucijskom putu proizvele zapanjujuću raznolikost kemijskih supstanci koje zovemo sekundarnim metabolitima, a usporedno s prirodnim razvojem, čovjek je ciljanom kultivacijom pojedinih jedinki selektirao vrste sebi najpoželjnijih karakteristika.

Sekundarni metaboliti su organski spojevi koji nisu izravno uključeni u rast, razvoj i razmnožavanje organizma, već služe kao selektivna prednost u očuvanju vrste tako što primjerice povećavaju plodnost, odbijaju nametnike i slično, a ljudi ih koriste kao lijekove, arome, pigmente i rekreativne droge (1). Biljni sekundarni metaboliti se klasificiraju prema kemijskoj strukturi pa tako imamo četiri velike grupe u koje ih svrstavamo, a to su terpeni, fenoli, poliketidi i alkaloidi. Od nabrojanih grupa, upravo su u grupi alkaloida najpotentniji spojevi po pitanju svog halucinogenog i psihostimulacijskog učinka.

„Halucinogeni metaboliti biljaka su tvari koje izazivaju halucinacije, poremećaje u percepciji i subjektivne promjene misli, osjećaja i svijesti“ (2). Navedeno djelovanje koristi se u mnogim religijskim ritualima za postizanje tzv. transa (izmijenjenog stanja svijesti). Halucinogeni se dijele u nekoliko skupina s obzirom na farmakološki mehanizam djelovanja i kemijsku strukturu, a to su klasični psihodelici, entaktogeni, disocijativi, delirijanti i atipični halucinogeni (3). U suvremenoj medicini sve se više prepoznaje terapijski potencijal i uloga ovih spojeva kao saveznika u liječenju mnogih psihijatrijskih oboljenja (4).

Psihostimulansi su široka grupa simpatomimetičkih spojeva s dijapazonom učinaka koji uključuju energičnost, uzbuđenje, poboljšanje sportskog performansa, povećanje budnosti i pažnje te smanjenje teka (5,6). Kava, zeleni čaj, čokolada redom su općeprihvaćeni i masovno korišteni psihostimulansi, a s druge strane ovdje pripadaju i ilegalne, zloupotrebljavane droge poput kokaina i amfetamina. Zbog svog neurofarmakološkog djelovanja, psihostimulansi pokazuju značajan potencijal za stvaranje ovisnosti što, poglavito u kontekstu ilegalnih psihostimulativnih droga, predstavlja veliki problem današnjice u kojoj ubrzani tempo života i svakodnevni stres povećavaju šanse da će pojedinac posegnuti za ovakvim supstancama u svrhu poboljšanja svojih fizičkih i kognitivnih sposobnosti (7).

## 2. BILJNI HALUCINOGENI

### 2.1. Klasični psihodelici

Klasične psihodelike nazivamo još i serotoninergičnim halucinogenima upravo zbog njihove interakcije s 5-HT sustavom receptora, od kojih je najznačajnije njihovo vezivanje na 5-HT<sub>2A</sub> podtip receptora. Međutim, u posljednje vrijeme pokazalo se kako je mehanizam djelovanja klasičnih psihodelika poput LSD-a, psilocina i N,N-dimetiltriptamina (DMT) kompleksniji nego što se na početku mislilo te je otkriveno da se vežu i na niz drugih serotoninergičkih receptora kao što su 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub> i 5-HT<sub>7</sub> (8). Svojim vezivanjem na ove receptore konzumenta dovode u ekstatično stanje s vizionarskim idejama te se upravo zbog te osobine biljne vrste bogate halucinogenima stoljećima koriste u religijskim ritualima diljem svijeta, pripisujući im magična i mistična obilježja (9).

#### 2.1.1. Ayahuasca

Ayahuasca, što bi u prijevodu značilo „loza duše“, je tradicionalni amazonski napitak koji se spravlja kuhanjem biljnog materijala od skoro devedeset biljnih vrsta, ali one koje se praktički uvijek pojavljuju su kora stabljike vrste *Banisteriopsis caapi* koja je bogata beta-karbolinskim harmala alkaloidima te lišće grma *Psychotria viridis* koje obiluje N,N-dimetiltriptaminom (DMT) (10). Harmala alkaloidi harmin i harmalin su inhibitori monoaminoksidaze (MAOI) bez kojih bi crijevne i jetrene monoaminoksidaze brzo razgradile DMT, a tetrahydroharmin je slabi inhibitor ponovne pohrane serotonina bez učinka na MAO (11). Autohtono stanovništvo amazonskog porječja tisućljećima zna za učinke ayahuasce koji se u šamanskim ritualima koriste za spiritualno-mistična te iscjeliteljska iskustva (12). Učinak ayahuasce obično počinje četrdeset minuta nakon ingestije i često je praćen početnom dijarejom i povraćanjem što se smatra procesom čišćenja negativne energije iz tijela, nakon čega slijede psihološki fenomeni euforije, osjećaja ponovnog rođenja i duhovne samoobnove, a Mabit (13) navodi također i snažan osjećaj samopouzdanja kao i drugačiji uvid i reinterpretaciju intrapsihičkih konflikata pri čemu korisnici mogu razotkriti neke intimne tajne zbog čega bi ayahuasca mogla biti moćan saveznik u psihoterapiji. Opisuje se i transcendentalno iskustvo u duhovnom svijetu, susret s dušama biljaka i životinja te povezanost s višom silom i snažan osjećaj jedinstva sa svemirom, suštinski mir i novostečeno poimanje smrti i zagrobnog života



(14). Istraživanja su pokazala da harmin, tetrahydroharmin i harmalin, tri glavna alkaloida biljke *B. caapi* koja je jedan od glavnih sastojaka ayahuasce, potiču razvoj neurona u hipokampusu te se ova modulacija plastičnosti mozga smatra glavnim čimbenikom mehanizma antidepresivnog učinka ayahuasce (15). Osim toga, pokazuje se i potencijal za liječenje parkinsonizma kao i ostalih neurodegenerativnih bolesti navedenim mehanizmom (16), a intenzivno se istražuje i utjecaj ayahuasce u liječenju ovisnosti gdje pokazuje obećavajuće rezultate u procesu odvikavanja (17). Na skupini ispitanika prikazan je pozitivan učinak primjene ayahuasce u kontroliranim uvjetima u smislu smanjenja osjećaja depresije i psihopatoloških fenomena te je prijavljeno poboljšanje kvalitete života (18). Frecska, Bokor i Winkelman u svome su istraživanju iznijeli zanimljivu poveznicu između oksidativnog stresa i upale niskog stupnja (engl. *low-grade inflammation*, LGI) kao uzroka niza suvremenih bolesti u koje ubrajamo metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti, rak, autoimune bolesti, neurodegenerativne bolesti, Alzheimerovu bolest, autizam, shizofreniju itd. te značajan potencijal ayahuasce u prevenciji istih zbog molekularne razine na kojoj djeluju spojevi tog moćnog napitka (19).

### 2.1.2. Pejotl, *Lophophora williamsii*

Pejotl, *Lophophora williamsii*, je maleni kaktus bez bodlji čije je prirodno stanište na pustinjском području Meksika i jugozapadnog Teksasa. Središnji se dio kaktusa izreže na ploškice i suši na suncu, tzv. dugmad pejotla koja se onda konzumira žvakanjem ili putem alkoholnih napitaka dobivenih fermentacijom, a glavna aktivna komponenta dugmadi je alkaloid meskalin (20,21). Pejotl se najviše veže uz indijanske religijske obrede, a ustvrđeno je, pomoću radioaktivnog izotopa ugljika  $^{14}\text{C}$ , da njegova uporaba datira iz doba 3780.-3660. godine prije Krista, dok se tankoslojnom kromatografijom i masenom kromatografijom - masenom spektrometrijom u istom istraživanju dokazalo da oba uzorka sadržavaju meskalin čime se potvrđuje tvrdnja da domoroci Sjeverne Amerike poznaju psihotropne učinke pejotla skoro 5700 godina (22). Iako se glavni učinci meskalina očituju agonističkim djelovanjem na 5-HT<sub>2A</sub> receptore, u jednakom se udjelu veže i na 5-HT<sub>1A</sub> i  $\alpha_{2A}$  receptore (23), a u literaturi se navodi i agonistički učinak na dopaminske receptore u mozgu (2). Otprilike pola sata nakon konzumacije dolazi do prvih simptoma koji uključuju vrtoglavicu i povraćanje te se smatraju duhovnim čišćenjem u sklopu religijskih rituala, nakon čega slijede vizualne i slušne halucinacije povezane s

povećanjem empatije kao i prostorno-vremenskom distorzijom (2). Ovakvo psihotično stanje traje do petnaest sati. Imajući u vidu neugodnost početnih simptoma, gorak okus dugmadi pejotla, kao i činjenicu da je meskalin najmanje potentan u usporedbi s ostalim halucinogenima, jasno je zašto nije popularan kao ulična droga (24). Istraživanja nisu povezala dugotrajnu uporabu pejotla povezanu s religijskim obredima Crkve američkih Indijanaca s bilo kakvim kognitivnim ili psihološkim teškoćama (25), dapače, primijećen je povećan osjećaj zadovoljstva u pripadnika koji koriste pejotl u religijske svrhe u odnosu na one koji ga ne koriste (3).

### 2.1.3. Psilocibinske gljive

Psilocibinske gljive, kolokvijalno poznate još i kao „lude gljive“ ili samo „gljive“, su neformalna, polifiletska skupina gljiva koja sadržava psilocibin, spoj koji se u tijelu metabolizira u aktivni oblik psilocin koji ima halucinogene učinke. Biološki rodovi u kojima pronalazimo psilocibinske gljive uključuju rodove *Copelandia*, *Gymnopilus*, *Inocybe*, *Panaeolus*, *Pholiotina*, *Pluteus* i *Psilocybe*. Psilocibinske gljive se stoljećima koriste u religijskim i spiritualnim obredima domorodačkog stanovništva Novog Svijeta (26). Gljive se konzumiraju peroralnom ingestijom. Crijevna alkalna fosfataza i nespecifične esteraze brzo defosforiliraju psilocibin u aktivni metabolit psilocin (4-hidroksi-N,N-dimetiltriptamin) koji se primarno veže na serotoninske 5-HT<sub>2A</sub> receptore što je podloga halucinogenih učinaka, međutim dokazano je njegovo vezivanje i na druge serotoninske receptore, kao i na neke dopaminske receptore. Učinci psilocina osjete se nakon otprilike sat vremena te ukupno traju četiri do šest sati, a uključuju promjene u percepciji (stanja poput sna, halucinacije, deluzije, sinestezije), promjenu doživljaja samog sebe s depersonalizacijom i derealizacijom, promjenu doživljaja vremena i prostora, promjenu pažnje, poremećaj sadržaja misli (magične primisli, neobične ideje), a ponekad i promjene raspoloženja, nervozu i anksioznost (27). Budući da psilocin uzrokuje stanje nalik akutnoj psihozi kakvu vidimo u početnim epizodama shizofrenije, istraživalo se na koji način su povezani djelovanje psilocina i razvoj shizofrenije te je pokazano kako je primarni uzrok psilocibinske psihoze agonizam 5-HT<sub>2A</sub> receptora neovisno o dopaminskoj stimulaciji te se spekulira da bi hiperaktivnost ovih receptora mogla biti uključena u patofiziologiju shizofrenije, a posljedično tome bi antagonisti 5-HT<sub>2A</sub> receptora mogli značajno doprinijeti farmakološkom liječenju shizofrenije uz antipsihotike (28). Rađena su i istraživanja koja su nastojala povezati međudjelovanje psihodelika i depresije. Zna se naime

kako je atrofija neurona u prefrontalnom korteksu u pozadini razvoja depresivnih poremećaja, a dokazavši kako psihodelici promoviraju neurogenezu i spinogenezu kao i povećanje broja i funkcije sinapsi (29), pred istraživače se postavila zanimljiva teza koja bi kontekst korištenja psihodelika mogla dovesti u sasvim novu dimenziju. Osim poticanja rasta neurona, slikovnim je metodama pokazano kako je još jedan od mehanizama antidepresivnih učinaka psilocina smanjenje protoka krvi u području amigdale (30). Istraživanje skupine autora pokazuje kako psilocin dovodi do dugoročnog smanjenja depresivnih simptoma i anhedonije kod skupine pacijenata sa srednje teškom do teškom unipolarnom depresijom rezistentnom na liječenje (31), (32), a uočeno je i da jednokratna doza psilocibina (0,3 mg/kg) ima snažno i dugotrajno anksiolitično i antidepresivno djelovanje na pacijente s malignim oboljenjima (33). Jedno istraživanje ukazalo je na smanjenje simptoma opsesivno-kompulzivnog poremećaja kod pacijenata koji su sudjelovali (34), međutim budući da je riječ o veoma malom uzorku, postavlja se pitanje značajnosti rezultata. Pojedina istraživanja nam daju obećavajuće preliminarne rezultate glede liječenja ovisnosti pa tako Johnson i suradnici pokazuju pozitivne učinke psilocibina u procesu odvikavanja od duhana (35), dok Bogenschutz i suradnici iznose tvrdnju o psilocibinu kao potencijalnom pomoćnom čimbeniku odvikavanja od alkohola (36).

## 2.2. Delirijanti

Delirijanti su skupina halucinogena koja je karakteristična po svom učinku uzrokovanja delirija. Delirij je akutni kvalitativni poremećaj svijesti obilježen dezorijentacijom, inkoherentnim mišljenjem, obmanama osjetila, sumanutim idejama, afektivnim uzbuđenjem, strahom i povišenom psihomotorikom. Može trajati od nekoliko sati do nekoliko dana, a uvijek je uzrokovan organskim razlogom (37). Po završetku delirija postoji amnezija za to razdoblje što je ujedno jedna od glavnih razlikovnih karakteristika delirijanata i klasičnih halucinogena. Delirijanti djeluju kao antagonisti acetilkolinskih muskarinskih receptora, centralnih i perifernih, uzrokujući niz somatskih simptoma poput smetnji vida koje uključuju dvoslike i zamagljen vid, tahikardiju, suhoću usta i tako dalje, te psihičke poremećaje koji uključuju konfuziju, dezorijentaciju i agitaciju na kraju dovodeći do delirija. Najpoznatiji delirijanti su tropanski alkaloidi atropin, skopolamin i hiosciamin koje u prirodi pronalazimo u biljkama porodice Solanaceae, rodova *Brugmansia* i *Datura* (38). Iako veoma moćni spojevi izrazitih farmakoloških svojstava, delirijanti su najmanje istražena skupina halucinogena.

### 2.2.1. Velebilje, *Atropa belladonna*

Velebilje, *Atropa belladonna*, višegodišnja je zeljasta biljka iz porodice pomoćnica (lat. Solanaceae) u koju također spada i svima nam znano povrće poput patlidžana, krumpira i rajčica. Stabljika je uspravna i razgranata u gornjem dijelu, a naraste i do 1,5 metra. Listovi velebilja su tamnozeleno boje, jajastog ili eliptičnog oblika i ušiljenog vrha te dolaze u paru gdje je jedan list znatno manji od drugog. Cvjetovi su pravilnog, zvonolikog oblika, dugi oko 3 centimetra, tamnoljubičaste do smeđe boje, a plod je sjajna i sočna crna boba veličine otprilike 1 centimetar. Raste u svijetlim šumama i na šumskim čistinama, u brdskom i planinskom pojasu Euroazije, a u Hrvatskoj je pronalazimo u Gorskom kotaru, na Medvednici i Velebitu (20,21). U medicini se primjenjuju listovi i korijen velebilja koji sadrže tropanske alkaloide (atropin, skopolamin i hiosciamin), ali isključivo u gotovim formulacijama pročišćenih alkaloida budući da je terapijska širina ovih spojeva izrazito uska i veoma lako dolazi do trovanja. Intoksikacija velebiljem većinom je nesretan slučaj jer se plodovi ili listovi biljke zamijene s drugim jestivim biljem. Tako je, između ostalog, opisan slučaj akutnog otrovanja velebiljem u djevojčice stare 8,5 godina koja je primljena u pedijatrijsku neurološku kliniku zbog akutnih psihijatrijskih zbivanja koja su uključivala

inkohherentni govor proteklih dvanaest sati, halucinacije i dilatirane pupile, što sve spada u antikolinergički toksični sindrom, ali je teško razlučiti od intoksikacija nizom drugih supstanci koje daju veoma sličnu simptomatologiju. Detaljnom anamnezom utvrđeno je da se među listovima špinata koji je obitelj jela za večeru pronašlo lišće velebilja koje je uzrokovalo trovanje djeteta. Djevojčici se dao aktivni ugljen i fizostigmin te je otpuštena po prestanku simptoma u trajanju 24 sata (39). Ovakav scenarij sasvim sigurno nije izoliran slučaj te je primjer situacije kada treba razmišljati o intoksikacijama u slučaju akutnih psihijatrijskih znakova te imati u vidu i biljke kao mogući uzrok istih, a nikako se ne smije zanemariti važnost detaljne anamneze koja najčešće razotkriva uzrok otrovanja. Lacković opisuje namjernu ingestiju bobica velebilja u svrhu halucinatornih učinaka među djecom i adolescentima na području Bjelovara, u narodu nazvano „bunanje“ što je očigledno znak da to nije slučajni događaj već praksa sezonskog zloupotrebljavanja plodova *Atrope belladone* (40).

### 2.2.2. Bunika, *Hyosyamus*

Bunika, *Hyoscyamus*, rod je zeljastih biljaka iz porodice pomoćnica (lat. Solanaceae) i sve vrste roda (njih ukupno deset) su otrovne. Poznatije vrste su crna i bijela bunika. Obje su jednogodišnje ili dvogodišnje biljke uspravne, razgranate stabljike s time da bijela bunika dosegne nešto veću visinu (do devedeset centimetara) dok crna bunika naraste do pedeset centimetara. Razlikuju se i po listovima i obliku i boji ploda – crna bunika ima tobolac s brojnim sitnim, smeđežutim sjemenkama, dok je plod bijele bunike kapsula s obiljem sitnih crnih sjemenki. Bunika raste na području cijele Europe na suhim i sunčanim mjestima nizinskih i nižih brdskih krajeva. Svi dijelovi biljke su otrovni i uzrokuju halucinacije i bunilo (po čemu je biljka vjerojatno i dobila svoje ime), simptomatologiju jako sličnu kao kod trovanja velebiljem. Iako široko rasprostranjena biljka, trovanja životinja na ispaši su rijetka jer su životinje otpornije na alkaloidne bunike od čovjeka (41).

### 2.2.3. Kužnjak, *Datura stramonium*

Kužnjak, *Datura stramonium*, jednogodišnji je zeljasti grm iz porodice pomoćnica (lat. Solanaceae) visine 60-150 centimetara, listova blijedožute do zelene boje. Stabljika je razgranata te svaka grana daje po nekoliko listova i jedan uspravan cvijet, velik i ljevkast, oblika trube, najčešće bijele boje. Plod kužnjaka je kapsula eliptičnog oblika bogata malenim crnim sjemenkama. Iako izvorno iz Sjeverne Amerike, danas ga pronalazimo gotovo svugdje u svijetu gdje raste slobodno uz putove i ceste te čak i

kao korov. Narodno ime objašnjava se činjenicom da cijela biljka ima izrazito neugodan miris (20). Kužnjak se od pamtivijeka koristi u narodnoj medicini, posebice u ayurvedi gdje ga rabe u liječenju brojnih oboljenja kao što su čirevi, rane, upale, reumatizam, giht, išijas, povišena temperatura, astma, bronhitis i zubobolja (42). Iako su svi dijelovi biljke otrovni, sjemenke i cvjetovi su potentniji od listova i korijena. Zbog različitog omjera u sastavu tropanskih alkaloida, učinak kužnjaka je nešto drugačiji od velebilja – izraženije je depresorno djelovanje na središnji živčani sustav (20). Skopolamin se zbog svog onesposobljujućeg učinka (amnezija i submisivno ponašanje) koristi kao pomoćno sredstvo u seksualnim zločinima i pljačkama (43). Ingestijom bilo kojeg dijela biljke može doći do antikolinergičkog toksičnog sindroma kliničkih simptoma koji klasično odgovaraju antikolinergičkom učinku alkaloida s naglaskom na izražene halucinacije i midrijazu. Ipak, prognoza je dobra ukoliko se otrovani na vrijeme hospitalizira, a liječi se simptomatski (44). Pri nižim dozama učinci traju osam do dvanaest sati, dok veće doze uzrokuju euforiju, surrealni doživljaj svijeta i slušne halucinacije, pojave zbog kojih se kužnjak i zloupotrebljava na rekreativnoj razini (45). Objavljen je i jedan prikaz slučaja u kojemu je pokazano kako je dugotrajna konzumacija kužnjaka dovela do pojave paranoidne shizofrenije, promijenjenog stanja svijesti i agresivnog ponašanja (46).

## 2.3. Atipični halucinogeni

Atipični halucinogeni su supstance koje izazivaju učinke nalik na psihodelične epizode putem različitih farmakoloških mehanizama. Ovdje ubrajamo indolni alkaloid ibogain koji djeluje na nekoliko neurotransmiterskih sustava, salvinorin A koji je agonist kappa opioidnih receptora (KOR) te kanabis kao eklatantan primjer čovjekova utjecaja na metabolizam biljaka.

### 2.3.1. Iboga, *Tabernanthe iboga*

Iboga, *Tabernanthe iboga*, grmolika je biljka koja raste u kišnim šumama zapadne Afrike u državama Gabon, Demokratska Republika Kongo i Angola. Ceremonijalno se koristi u ritualima punoljetnosti gabonske Bwiti religije, a zapisi o tome datiraju još od ranih godina dvadesetog stoljeća (47). Korijenje biljke sadrži nekoliko indolskih alkaloida od kojih je ibogain najzastupljeniji. Neurofarmakologija ibogaina je kompleksna i još nedovoljno istražena. Zna se da djeluje preko niza različitih neurotransmiterskih sustava, a najnovije spoznaje upućuju na potencijal ibogaina u liječenju ovisnosti (48). Smatra se da je antagonizam  $\alpha 3\beta 4$  nikotinskog acetilkolinskog receptora mogući mehanizam kojim ibogain smanjuje simptome sindroma sustezanja (49,50), a antagonizam NMDA receptora povezan je s ulogom ibogaina u prekidanju ovisnosti o alkoholu, opijatima, nikotinu i stimulansima (51). Međutim, pokazano je da ibogain pokazuje afinitet prema nizu različitih receptora u mozgu koji uključuju mu, delta i kappa opioidne receptore, 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub> serotoninске receptore, M<sub>1</sub> i M<sub>2</sub> muskarinske receptore kao i da se veže na mjesta ponovne pohrane dopamina, serotoninina i noradrenalina. Upravo se za ovu složenu interakciju među receptorima smatra da je podloga djelovanja ibogaina u dokidanju ovisnosti (52). Najkontroverzniji aspekt kliničke primjene ibogaina je njegova neurotoksičnost i kardiotoksičnost. Naime, nekoliko je studija pokazalo da prilikom jednokratne doze ibogaina od 100mg/kg dolazi do propadanja Purkinjeovih stanica malog mozga u štakora (53,54). Ipak, za dozu od 40mg/kg za koju se zna da je dovoljna za smanjenje samoprimjene morfija i kokaina u štakora nije pronađena poveznica s cerebelarnom degeneracijom (55). Spekulacije o kardiotoksičnosti ibogaina prisutne su zbog prijave o fatalnim ishodima ljudi koji su konzumirali ibogain (56). Istraživanja koja su provedena do danas pokazuju da ibogain značajno smanjuje simptome sindroma sustezanja u opioidnih ovisnika (57), a otvorena prospektivna studija ukazuje ne samo na smanjenje simptoma sindroma sustezanja

već i na značajno smanjenje depresivnih simptoma (mjereno upitnicima) mjesec dana nakon provedenog liječenja (58). Iako su ovo tek preliminarne studije, potencijal ibogaina za pomoć u borbi protiv ovisnosti itekako je važan, mada na umu treba imati toksičnost i štetne događaje.

### 2.3.2. Božanska kadulja, *Salvia divinorum*

Božanska kadulja, *Salvia divinorum*, biljka je iz porodice mente koja je endemska u planinskom području Sierra Mazateca, Oaxaca u južnom Meksiku. Šamani s ovog područja stoljećima koriste salviju u religijske, ali i medicinske svrhe – za liječenje proljeva, glavobolje, reumatizma, anemije te čarobne bolesti tzv. panzón de Borrego za koju vjeruju da je uzrokovana zlom čarolijom. Svježi listovi salvije se žvaču ili puše, a mogu se konzumirati i u infuziji nakon što se temeljito samelju (59). Vršno djelovanje osjeća se otprilike nakon dvije minute ukoliko se inhalira, a ukupno trajanje učinaka je dvadesetak minuta te uključuje distorziju prostorne orijentacije, neuobičajeni osjećaj kretanja kroz vrijeme, osobito vraćanja u djetinjstvo te osjećaj kontakta s različitim entitetima (60). Glavna psihoaktivna komponenta božanske kadulje je diterpen salvinorin A koji je djelotvoran u veoma malim dozama (500 mikrograma) što je potencija usporediva jedino s onom LSD-a (61). Salvinorin A ne sadrži dušik i nema nikakav afinitet za 5-HT<sub>2A</sub> receptore već djeluje kao agonist kappa opioidnih receptora (62). Aktivacija kappa opioidnih receptora dovodi do pada razine dopamina u sinapsama nucleusa accumbensa i kaudatusa-putamena (63) što je učinak sasvim suprotan onome koji izazivaju popularno zloupotrebjavane droge poput kokaina i alkohola koje dovode do akutnog porasta razine dopamina u navedenom neuronskom sustavu gratifikacije čime dovode do stanja euforije i kompulzivnog korištenja supstanci (64). U skladu s time, salvinorin A pokazuje obećavajući potencijal u liječenju ovisnosti (65). S obzirom na mehanizam djelovanja, ne čudi stoga što nije zabilježena pojava ovisnosti o salvinorinu među korisnicima. Kao i za ostale halucinogene, tako i za božansku kadulju u literaturi postoje navodi o trajnom poremećaju percepcije uzrokovanom dugotrajnom primjenom, međutim nije do kraja razjašnjeno je li riječ o pojedincima u kojih je možda otprije postojala određena psihopatologija koja nije dijagnosticirana prije psihoze uzrokovane salvijom (66).



### 2.3.3. Indijska konoplja, *Cannabis sativa* subsp. *indica*

Indijska konoplja, *Cannabis sativa* subsp. *indica*, jednogodišnja je zeljasta biljka iz porodice Cannabaceae te spada među jedne od najstarijih biljaka poznatih čovječanstvu s napisima o kultivaciji koji datiraju još od prije 5000 godina s područja sjeveroistočne Kine. Cvjetovi ove dvodomne biljke su neugledni, a listovi se sastoje od pet do sedam ili više izduženih i spojenih lisaka. Ono što se koristi kao droga su vršni cvatući dijelovi ženske biljke bogati smolom (21). Kanabis je kao psihoaktivna droga odigrao prominentnu ulogu u religijskom i ceremonijalnom životu mnogih ljudi kako u prošlosti, tako i danas – od hinduističkih zapisa starih preko 3000 godina gdje je konoplja prepoznata kao sveta biljka (67) do činjenice da je ona okosnica jamajčanske rastafarijanske kulture/religije (68). Konoplja se najčešće puši, iako se može konzumirati i kroz jelo ili piće (69), a kanabinoidi kao glavni psihoaktivni spojevi se ekstrahiraju iz biljke ili sintetiziraju u laboratoriju (70). Broj identificiranih kanabinoida konoplje sada premašuje brojku 100 te se konstantno otkrivaju novi, a zajedno s terpenima uzrokuju svoje psihoaktivne i ostale učinke na ljudski organizam. Glavni kanabinoid odgovoran za psihoaktivno djelovanje je  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol (THC) koji je prvi put izoliran 1963. godine (71). Nadalje, kanabidiol (CBD) nije psihoaktivan kanabinoid, ali se pokazao potencijalnim u terapijske svrhe (72). Dva su kanabinoidna receptora u ljudi – CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> te dva endogena kanabinoida: N-arahidoniletanolamin (anandamid) i 2-arahidonilglicerol (2AG) (73). CB<sub>1</sub> nalazi se u središnjem i perifernom živčanom sustavu i jedan je od najizraženijih receptora spregnutih s G-proteinima u živčanom sustavu sisavaca (74) dok CB<sub>2</sub> prevladava u imunološkom sustavu i ostalim perifernim organima (75). Učinci kanabisa su ovisni o dozi. Akutne nuspojave uključuju povraćanje, oslabljenu koordinaciju, anksioznost, suicidalne primisli, psihotične simptome i usporene reflekse što je direktno povezano s povećanim rizikom za prometne nesreće. Učestala i prolongirana konzumacija kanabisa može biti štetna po fizičko i mentalno zdravlje. Kronični učinci kanabisa uključuju promjene raspoloženja, egzacerbaciju psihotičnih poremećaja u ljudi koji su podložni tome, sindrom sustezanja te neurokognitivna oštećenja kao i kardiovaskularne, respiratorne i druge bolesti (76). Ipak, istraživanja pokazuju kako konoplja ima značajan potencijal u liječenju mnogih oboljenja. Kroz prošlost pa sve do danas ona se upotrebljava u liječenju niza bolesti poput neuropatske boli, boli povezane s malignim oboljenjima, glavobolje, epilepsije i multiple skleroze (77,78). Neki kanabinoidi su već odobreni na tržištu kao lijekovi, a uključuju dronabinol

(sintetski THC) i nabilon (sintetski kanabinoid koji oponaša THC) u kapsulama te nabixsimole (sintetski THC i CBD) kao oromukozni sprej (70). Recentna metaanaliza 79 randomiziranih kliničkih ispitivanja ukazuje na značajno terapijsko djelovanje kanabinoida u liječenju mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, kronične boli, spazama u multiploj sklerozi, povećanja tjelesne mase u HIV pacijenata, Touretteovom sindromu te poremećajima spavanja, s naglaskom na kratkotrajne nuspojave primjene koje uključuju probleme s ravnotežom, zbunjenost, euforiju, vrtoglavicu i pospanost (79). U posljednje vrijeme pozornost privlači i prošireni spektar indikacija primjene konoplje, a neke od njih su njezino protutumorsko djelovanje (80), liječenje epilepsije (81), poremećaja raspoloženja (82) i posttraumatskog stresnog poremećaja (83). Pristup kanabisu u medicinske svrhe povezan je sa značajnim padom mortaliteta zbog predoziranja opioidima u SAD-u u razdoblju od 1999. do 2010. Godine u usporedbi s državama koje nisu legalizirale konoplju, što je u skladu s podacima o učinkovitosti kanabinoida u liječenju boli te predstavlja potencijalnu ulogu kanabisa u smanjivanju stope zloupotrebljavanja opioida (84).

### 3. BILJNI PSIHOSTIMULANSI

#### 3.1. Areka, *Areca catechu*

Areka, *Areca catechu*, vrsta je palme koja raste u tropskom Pacifiku, Aziji i dijelovima istočne Afrike. Naraste do dvadeset metara u visinu s listovima dugim 1,5-2 metra, a plod areke je malena crvena koštunica u kojoj se nalazi sjemenka. Areku konzumira oko deset posto svjetskog stanovništva što je uz etanol, nikotin i kofein čini jednom od najšire korištenih supstanci koje stvaraju ovisnost (85). Sjemenke areke zamotaju se u list betela (vrsta papra) ili list duhana, uz dodatak raznih začina kako bi se prikrio gorki okus sjemenki. Četiri glavna alkaloida areke su arekolin, arekaidin, guvakolin i guvacin, a glavna parasimpatomimetička svojstva ostvaruje arekolin koji se veže kako na muskarinske tako i na nikotinske receptore (86). Konzumenti navode osjećaj euforije i blagostanja, toplinu zbog vazodilatacije, palpitacije, bolju koncentraciju i veću sposobnost za rad (87). Areka izaziva ovisnost i toleranciju, a simptomi sustezanja su slični onima kod amfetamina te uključuju nesanicu, promjene raspoloženja, iritabilnost i anksioznost. Svi alkaloidi areke uzrokuju inhibiciju neurosupresivnog djelovanja gabaaminomaslačne kiseline (GABA) blokirajući njezine receptore i inhibirajući ponovni unos GABA-e što posljedično i dovodi do euforičnog stanja, a osobu čini rezistentnom na benzodiazepine te predisponira za nastanak epileptičnih napadaja (88). Shizofreni bolesnici koji koriste areku pokazuju smanjenje i pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije te izbjegavaju korištenje drugih štetnih rekreativnih droga, ali mogu dobiti ozbiljne ekstrapiramidalne nuspojave budući da arekolin djeluje antagonistički na procikladin koji je antikolinergik (89). U koncentracijama višim od 50  $\mu\text{M}$  za arekolin je pokazano da uzrokuje oštećenje neurona zbog povećanja oksidativnog stresa, a u isto vrijeme blokiranja antioksidativnih mehanizama živčanog sustava, dok pri još višim koncentracijama uzrokuje i staničnu smrt (90). Pokazano je da konzumentima areke raste srčana frekvencija, bez obzira na učestalost konzumiranja, zbog središnjeg simpatičkog odgovora, dok je utjecaj na krvni tlak raznolikiji – dijastolički tlak pada zbog perifernog kolinergičkog učinka, a sistolički raste u nenaviknutih korisnika (91). Moždani protok krvi se ne mijenja budući da nema promjena u protoku kroz unutarnju karotidnu arteriju niti arteriju cerebri mediju (92). Arekolin blokira receptore za lipoproteine visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*, HDL), a sprječava i prijenos lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*, LDL) u jetru čime se

pojačava aterogeneza, dok parasimpatomimetski učinak dovodi do spazma koronarnih krvnih žila što skupa povećava rizik za nastanak koronarne arterijske bolesti (93). Areka ima raznolik utjecaj na probavni sustav i metabolizam hrane u ljudskom organizmu. Snižava kolesterol u plazmi putem inhibicije pojedinih crijevnih i gušteračnih enzima što rezultira smanjenjem apsorpcije kolesterola iz hrane (94). U korisnika areke povećana je prevalencija dijabetesa tipa 2, hiperlipidemije, hipertrigliceridemije i metaboličkog sindroma zato što arekolin inhibira diferencijaciju adipocita, simultano inducirajući lipolizu u istima te interferira s metabolizmom glukoze ovisnim o inzulinu (95,96). Jedna je studija pokazala da je bazalni metabolizam žvakača areke veći za otprilike 7% u usporedbi s ljudima koji ne konzumiraju areku, a ovaj učinak se pripisuje utjecaju metabolita areke na termoregulacijski put – oni mijenjaju termogeni učinak hrane i djeluju centralno na smanjenje apetita (97).

### 3.2. Kavovac, *Coffea species*

Kavovac, *Coffea species*, rod je grmova ili malenih stabala iz porodice Rubiaceae autohton u tropskom i južnom dijelu Afrike te u tropskom dijelu Azije. Plod sadrži sjemenke kave koje se procesom prženja pretvaraju u ono što nam je svima znano kao kava. Kavovac ima status jednog od najvrjednijih ekonomskih usjeva na svijetu. Postoji preko 120 vrsta unutar roda *Coffea*, a najpopularnije su *C. arabica* poznata i kao samo „Arabica“ te *C. canephora* popularno zvana „Robusta“ (21). Zelene sjemenke kave predstavljaju kompleksni sustav fitokemikalija različitog kemijskog sastava koji uključuje fenolske komponente (klorogensku kiselinu i njezine derivate), diterpene (kafestol i kahweol), metilksantine (kofein, teobromin i teofilin), nikotinsku kiselinu odnosno vitamin B3 te trigonelin (98). Upravo se prženjem kave oslobađaju ksantini koji su prije toga bili vezani na klorogensku kiselinu i tanine. Kofein je glavni i najaktivniji ksantin kave, a teobromin i teofilin prisutni su u manjim količinama (20). Kofein djeluje kao antagonist adenozičkih A<sub>1</sub> i A<sub>2</sub> receptora u mozgu. Inhibicija ovih receptora dovodi do porasta razine dopamina što je podloga mnogih učinaka kofeina u središnjem živčanom sustavu kao i činjenice da stvara ovisnost. Drugi mehanizam djelovanja je synergizam s adrenalinom i noradrenalinom, glavnim neurotransmiterima simpatičkog sustava. Stimulacijski učinci kofeina uključuju pojačanu perceptivnost, povećanje budnosti i pažnje, smanjenje umora, a recentno je otkriveno da ima i pozitivne učinke na dugotrajnu retenciju informacija pojačavajući

konsolidaciju memorije. Budući da ubrzava metabolizam, potrošnju energije, oksidaciju lipida te termogene i lipolitičke procese, kofein pomaže u mršavljenju i smanjuje rizik nastanka metaboličkog sindroma (99). S obzirom na njegov učinak na razine dopamina, istraživali su se mogući efekti kofeina na osobe koje boluju od Parkinsonove bolesti. Naime, Parkinsonova bolest vodi do progresivnog propadanja dopaminskih neurona substantije nigre u mesencephalonu što rezultira propadanjem grubih i finih motoričkih radnji i tremor. S obzirom da kofein svojom interferencijom s adenozijskim receptorima podiže razinu dopamina u mozgu smatra se da na taj način smanjuje simptome vezane uz ovu degenerativnu bolest (100,101). Istraživano je i djelovanje kofeina na Alzheimerovu bolest – najčešći oblik demencije u starijih obilježen povišenim razinama amiloida beta ( $A\beta$ ) koji kaskadnom reakcijom vodi do neurodegenerativnog procesa (102). Epidemiološki podaci ukazuju na to da kofein štiti neurone od  $A\beta$ -induciranog propadanja i oštećenja pamćenja čime smanjuje rizik nastanka Alzheimerove bolesti. Osim toga, blokadom adenozijskih receptora dolazi do porasta koncentracije izvanstaničnog acetilkolina, neurotransmitora koji je veoma važan u kognitivnim procesima (103). Pored navedenih mehanizama, smatra se i da sami antioksidativni učinci spojeva kave imaju svoj danak u zaštiti od neurodegeneracije. Osim za neurodegenerativne bolesti, rađena su i mnoga istraživanja koja su nastojala otkriti eventualnu korelaciju nekih najčešćih psihijatrijskih dijagnoza poput depresije i anksioznosti s konzumacijom kave odnosno kofeina. Iako mnoga istraživanja potvrđuju teoriju da kofein ima antidepresivno djelovanje odnosno da smanjuje negativne emocije u depresivnih pacijenata (104), mora se naglasiti da istovremeno pojačava anksioznost kod ljudi s anksioznim poremećajima (105). Osim anksioznosti, druge nuspojave pretjerane konzumacije kofeina su tahikardija, porast krvnog tlaka, palpitacije, tremor, nervoza i nesаница. Redovnom konzumacijom kave postiže se tolerancija na njezine učinke i razvija se ovisnost. Po prestanku svakodnevnog ispijanja kave dolazi do neugodnih pojava sindroma sustezanja – zbog odsustva antagonizma adenozijskih receptora koje uzrokuje intrakranijsku vazodilataciju i smanjenja kateholaminske i serotoninske aktivnosti dolazi do nastanka glavobolje, umora, blago depresivnog raspoloženja, iritabilnosti i smanjenja koncentracije (99).

### 3.3. Kat, *Catha edulis*

Kat (khat) prirodni je stimulans iz biljke *Catha edulis* koja se kultivira u Jemenu i većem dijelu istočne Afrike. Mladi pupoljci i nježni listovi se žvaču da bi se postiglo stanje euforije. Khat je vazdazeleni grm aromatičnog mirisa te slatkastog i adstringentnog okusa. Ova biljka nema sjemenki i poprilično je izdržljiva, rastući u klimatskim uvjetima u kojima bi teško opstala bilo koja druga vegetacija (106). Khat se većinom konzumira u socijalnom okruženju, a seanse traju po nekoliko sati. Na početku je atmosfera vedra, optimistična i pojedinci imaju općeniti osjećaj blagostanja. Nakon otprilike dva sata počinje napetost, emocionalna nestabilnost i iritabilnost, naposljetku kulminirajući osjećajem tromosti i potrošenosti (107). Khat sadrži preko četrdeset alkaloida, glikozida, tanina, aminokiselina, vitamina i minerala, a okolišni i klimatski čimbenici uvjetuju kemijski sastav lišća khata. Katinon je glavni psihoaktivni fenilalkilaminski spoj koji ima simpatomimetičko djelovanje – uzrokuje euforiju, gubitak apetita, poboljšani intelektualni performansi i budnost. Ovo su učinci veoma slični učinku amfetamina, s razlikama koje su kvantitativnog, a ne kvalitativnog karaktera. Glavne nuspojave khata su povišen krvni tlak, tahikardija, insomnija, gubitak apetita, konstipacija, generalni umor, iritabilnost i poremećena seksualna potencija u muškaraca (108). Akutna intoksikacija khatom može inducirati paranoidnu psihozu i hipomaničnu epizodu s grandioznim deluzijama (109). Literatura opisuje pojavu hipnagognih halucinacija kod kroničnih konzumenata khata. Odlikuju se kontinuiranim vizualnim i/ili auditornim doživljajima nalik snu koji ih prate u svakodnevnim situacijama i nevezani su uz seanse žvakanja khata. Ljudi ne prijavljuju ove halucinacije kao neko odstupanje od normale osim ako ih se specifično za njih ne pita (110). Jedno istraživanje provedeno na posadi aviona pokazalo je da konzumacija khata može smanjiti brzinu donošenja odluka i pogoršati perceptivno-vizualno pamćenje (111).

### 3.4. Kokaovac, *Erythroxylum species*

Kokaovac, *Erythroxylum species*, rod je tropskih cvjetnica iz porodice Erythroxylaceae. Više je od dvjesto vrsta unutar ovoga roda, a dvije najistaknutije su *Erythroxylum coca* Lam. znana još i kao huanako koka koja raste u Boliviji i Peruu i *Erythroxylum novogranatense* (D. Morris) Hieron. koju se pronalazi u andanskim dolinama Kolumbije. Koka spada među najstarije kultivirane biljne vrste, s napisima o korištenju koji datiraju iz doba od prije 8000 godina u Južnoj Americi (112). Koka se

tradicionalno konzumira tako što se u ustima formira grudica od listova koja se onda čuva u području obraza, prethodno dodavši neki alkalni sadržaj listovima koke kao npr. pepeo ili vapno. Koka ima važno sociološko, kulturološko i medicinsko značenje u tradicionalnim južnoameričkim društvima gdje se kultivira i koristi (113). U tradicionalnoj medicini koristi se kao lijek za niz stanja koja uključuju ublažavanje bolova u usnoj šupljini, probavne bolesti, glad, visinsku bolest, muskuloskeletne bolove, tugu i seksualnu impotenciju (114). Listovi koke sadržavaju niz alkaloida od kojih je kokain najzastupljeniji. Farmakodinamika kokaina uključuje nekoliko kompleksnih mehanizama iako je poluvijek njegovog učinka kratak (oko sat vremena). Topikalno djeluje kao lokalni anestetik blokirajući natrijeve voltažne kanale i time interferirajući s propagacijom akcijskog potencijala. Zapravo je cijela skupina lokalnih anestetika i dobila sufiks „-kain“ upravo po uzoru na kokain koji je prvi otkriven. Šmrkanjem, pušenjem ili intravenskom aplikacijom kokaina postižu se njegovi generalni simpatomimetički učinci na organizam. Kokain blokira transportere za ponovni unos monoamina (dopamina, adrenalina, noradrenalina i serotonina) čime raste njihova koncentracija u sinaptičkoj pukotini što ima za posljedicu porast srčane frekvencije i krvnog tlaka, ekscitatorni učinak na živčani sustav s pojavom euforije i poboljšanja kognitivnih sposobnosti, a nakon pražnjenja kateholamina nastupa umor i slabost (20). Kokain ne izaziva fizičku ovisnost, ali psihička ovisnost nastupa veoma brzo, čak nakon samo nekoliko korištenja zbog njegovog utjecaja na razine dopamina čijim se porastom u limbičkom sustavu nagrade postiže snažna pozitivna povratna sprega koja korisnika dovodi do opetovane želje za ponovnim unosom droge, a osim toga, dugoročni učinci su i promjena genske ekspresije te promjene u samoj strukturi živčanih stanica (115). Usprkos ovim negativnim aspektima konzumacije kokaina kao izolata, cijeli listovi koke puno su sigurniji za upotrebu i pokazuju potencijal primjene u medicini. Naime, cijeli listovi koke imaju svega 0,1-0,9 % kokaina u ukupnom masenom udjelu te se on apsorbira u značajno manjoj količini nego izolati kokaina (poglavito kokain hidroklorid) tako da je vršna koncentracija kokaina oko pedeset puta niža kada govorimo o konzumaciji listova koke u odnosu na konzumaciju izoliranog kokaina. Nadalje, listovi koke sadržavaju niz drugih alkaloida iz tropanske, pirolidinske i piridinske skupine te fitokemikalije poput flavonoida koje utječu na drugačiju farmakodinamiku listova koke u odnosu na kokain izolat (112). Potencijalna vrijednost koke u medicini pripisuje se tvrdnjama iz tradicionalne medicine te manjem broju studija koje su uspjele nadvladati zakonska

ograničenja, logističke barijere i stigmatu koja prati ovu biljku. Što se psihijatrijskog aspekta tiče, Weil (114) ukazuje na brzi antidepressivni učinak koke koji pripisujemo učinku njezinih glavnih alkaloida na poboljšanje raspoloženja. Što se tiče ADHD-a, špekulira se da koka pruža kliničke rezultate jednake onima koji se postižu trenutnim liječenjem koje se provodi metilfenidatom i amfetaminima. Naposljetku, spominje se potencijalna uloga koke u liječenju ovisnosti o stimulansima usporedno s psihoterapijskom potporom (112).



## 4. ZAKLJUČAK

Psihoaktivni sekundarni metaboliti biljaka pokazuju veliki potencijal primjene u medicinske svrhe. Počevši od klasičnih halucinogena koji mogu doprinijeti ispravljanju nekih psihopatoloških obrazaca i dovesti do zapanjujućih spoznaja vezanih kako za *self* tako i za okolinu do popularnih i svakodnevno upotrebljivanih psihostimulansa kao što je kava, istraživanja bi trebalo sustavno usmjeriti na prepoznavanje dobrobiti koje nam pruža priroda. Prema najsvremenijim analizama smatra se da psihodelici i kanabinoidi predstavljaju značajno manji rizik za društvo od legalnih i široko korištenih psihoaktivnih tvari kao što su alkohol i duhan.

Ipak, s ovakvim supstancama treba biti na oprezu jer iako su pokazale svoj terapijski potencijal, postoji i druga strana priče, a to je da mogu inducirati psihoze tako da ljudi s predispozicijom za iste trebaju izbjegavati njihovu rekreativnu upotrebu.

## 5. LITERATURA

1. Croteau R, Kutchan T, Lewis N. Natural products in chemical biology. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2012. 1250–1319 p.
2. Maleš Ž, Herceg M, Bojić M, Duka I, Vilović T. Biljne droge s halucinogenim i psihostimulirajućim učincima. Farmaceutski glasnik 2021;465–78.
3. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 May 12];24(4):229–68. Available from: /pmc/articles/PMC5001686/
4. Psychiatry; the psychedelic drugs. Past, present & future | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S002839081730638X?token=E1C0738D0AD1C193F234E4CABDC9FB5D2D7195F9F121661D08FB31DD2800D15FAD81BE615A9FEBA17B088F0AF00A0464&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210512141232>
5. Wood S, Sage JR, Shuman T, Anagnostaras SG. Psychostimulants and cognition: A continuum of behavioral and cognitive activation [Internet]. Vol. 66, *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2014 [cited 2021 May 12]. p. 193–221. Available from: /pmc/articles/PMC3880463/
6. Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: The neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep*. 2004;27(6):1181–94.
7. A. Aguilar M, P. Garcia-Pardo M, Montagud-Romero S, Minarro J, Ribeiro Do Couto B. Impact of Social Stress in Addiction to Psychostimulants: What we know from Animal Models. *Current Pharmaceutical Design*. 2013
8. De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, Heifets BD, Hibicke M, Mitchell J, et al. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. *J Neurosci* [Internet]. 2021 Feb 3 [cited 2021 May 24];41(5):891–900. Available from:

<https://www.jneurosci.org/content/41/5/891>

9. Vollenweider FX. Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2001. OB. :265–79.
10. Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids [Internet]. Vol. 102, *Addiction*. *Addiction*; 2007 [cited 2021 May 29]. p. 24–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17207120/>
11. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, et al. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 1999 Jun [cited 2021 May 29];65(3):243–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10404423/>
12. Grob CS, McKenna DJ, Callaway JC, Brito GS, Neves ES, Oberlaender G, et al. Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 1996 Feb [cited 2021 May 29];184(2):86–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8596116/>
13. Mabit J. Ayahuasca in the treatment of addictions. *Psychedelic Med New Evid Hallucinog Subst as Treat*. 2007;2(January):87–105.
14. Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2018 Mar 2 [cited 2021 May 29];17(2):108–28. Available from: </pmc/articles/PMC6343205/>
15. Morales-García JA, De La Fuente Revenga M, Alonso-Gil S, Rodríguez-Franco MI, Feilding A, Perez-Castillo A, et al. The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 May 29];7(1):1–13. Available from: [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)
16. Samoylenko V, Rahman MM, Tekwani BL, Tripathi LM, Wang YH, Khan SI, et al. *Banisteriopsis caapi*, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2010 Feb 3 [cited 2021 May 29];127(2):357–67. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879939/>

17. Loizaga-Velder A, Verres R. Therapeutic Effects of Ritual Ayahuasca Use in the Treatment of Substance Dependence-Qualitative Results. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 29];46(1):63–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24830187/>
18. Jiménez-Garrido DF, Gómez-Sousa M, Ona G, Dos Santos RG, Hallak JEC, Alcázar-Córcoles MÁ, et al. Effects of ayahuasca on mental health and quality of life in naïve users: A longitudinal and cross-sectional study combination. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 29];10(1). Available from: </pmc/articles/PMC7057990/>
19. Frecska E, Bokor P, Winkelman M. The therapeutic potentials of ayahuasca: Possible effects against various diseases of civilization [Internet]. Vol. 7, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2016 [cited 2021 May 29]. Available from: </pmc/articles/PMC4773875/>
20. Kovačević N. *Osnovi farmakognozije*. 2004. Beograd: Srpska školska knjiga;
21. Kuštrak D. *Farmakognozija-Fitofarmacija*. 2005. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga;
22. 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* [Internet]. 2005 Oct 3 [cited 2021 May 31];101(1–3):238–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990261/>
23. Cassels BK, Sáez-Briones P. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Mescaline. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2018 Oct 17 [cited 2021 May 31];9(10):2448–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29847089/>
24. Kovacic P, Somanathan R. Novel, unifying mechanism for mescaline in the central nervous system: Electrochemistry, catechol redox metabolite, receptor, cell signaling and structure activity relationships. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2009 Sep [cited 2021 May 31];2(4):181–90. Available from: </pmc/articles/PMC2763256/>

25. Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Yurgelun-Todd D, Pope HG. Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Oct 15 [cited 2021 May 31];58(8):624–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16271313/>
26. Guzmán G. Hallucinogenic mushrooms in Mexico: An overview [Internet]. Vol. 62, *Economic Botany*. Springer; 2008 [cited 2021 Jun 2]. p. 404–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12231-008-9033-8>
27. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin - Summary of knowledge and new perspectives [Internet]. Vol. 24, *European Neuropsychopharmacology*. *Eur Neuropsychopharmacol*; 2014 [cited 2021 Jun 2]. p. 342–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24444771/>
28. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* [Internet]. 1998 Dec 1 [cited 2021 Jun 2];9(17):3897–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9875725/>
29. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan E V., Wilson PC, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* [Internet]. 2018 Jun 12 [cited 2021 Jun 2];23(11):3170–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29898390/>
30. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: FMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Jun 2];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29030624/>
31. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Jun 2];3(7):619–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27210031/>
32. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-

- month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Jun 2];235(2):399–408. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29119217/>
33. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Jun 2];30(12):1165–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909164/>
  34. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2021 Jun 2];67(11):1735–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17196053/>
  35. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Jun 2];28(11):983–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25213996/>
  36. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa P, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jun 2];29(3):289–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25586396/>
  37. Begić D, Jukić V, Medved V. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
  38. Volgin AD, Yakovlev OA, Demin KA, Alekseeva PA, Kyzar EJ, Collins C, et al. Understanding Central Nervous System Effects of Deliriant Hallucinogenic Drugs through Experimental Animal Models [Internet]. Vol. 10, *ACS Chemical Neuroscience*. American Chemical Society; 2019 [cited 2021 Jun 14]. p. 143–54. Available from: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
  39. Cebeci D, Gürkaş E, Maraş Genç H, Ceylan N. Atropa Belladonna Poisoning in a Child with Acute Psychiatric Findings. *Turkish J Pediatr Emerg Intensive Care Med*. 2020 Feb 20;7(1):36–8.
  40. Lacković Z. “bunanje”: XX century abuse of atropa belladonna halucinogenic

- berries in continental Croatia. *Psychiatr Danub* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jun 15];29(3):379–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28949320/>
41. Forenbacher S. *Otrovne biljke i biljna otrovanja životinja*. Zagreb: Školska knjiga. 1998.
  42. Gaire BP, Subedi L. A review on the pharmacological and toxicological aspects of *Datura stramonium* L [Internet]. Vol. 11, *Journal of Chinese Integrative Medicine*. Journal of integrative medicine editorial office, Science Press; 2013 [cited 2021 Jun 15]. p. 73–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23506688/>
  43. 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* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Jun 15];274:79–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237441/>
  44. Roblot F, Montaz L, Delcoustal M, Gaboriau E, Chavagnat JJ, Morichaud G, et al. Intoxication par *Datura stramonium*: Le diagnostic est clinique, le traitement est symptomatique. *La Rev Med interne* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jun 15];16(3):187–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7740228/>
  45. Graziano S, Orsolini L, Rotolo MC, Tittarelli R, Schifano F, Pichini S. Herbal Highs: Review on Psychoactive Effects and Neuropharmacology. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2016 Nov 3 [cited 2021 Jun 15];15(5):750. Available from: </pmc/articles/PMC5771051/>
  46. Khanra S, Khess CRJ, Srivastava N. Chronic non-fatal *Datura* abuse in a patient of paranoid schizophrenia: A case report. *Addict Behav* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Jun 15];43:39–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25544354/>
  47. Fernandez JW. *Bwiti: An Ethnography of the Religious Imagination in Africa*. Princeton: Princeton University Press. 1982.
  48. Brown TK. Ibogaine in the treatment of substance dependence [Internet]. Vol. 6, *Current Drug Abuse Reviews*. *Curr Drug Abuse Rev*; 2013 [cited 2021 Jun 17]. p. 3–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23627782/>

49. Pace CJ, Glick SD, Maisonneuve IM, He LW, Jokiel PA, Kuehne ME, et al. Novel iboga alkaloid congeners block nicotinic receptors and reduce drug self-administration. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2004 May 25 [cited 2021 Jun 17];492(2–3):159–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15178360/>
50. Taraschenko OD, Panchal V, Maisonneuve IM, Glick SD. Is antagonism of  $\alpha 3\beta 4$  nicotinic receptors a strategy to reduce morphine dependence? *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2005 Apr 25 [cited 2021 Jun 17];513(3):207–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15862802/>
51. Popik P, Layer RT, Fossom LH, Benveniste M, Geter-Douglass B, Witkin JM, et al. NMDA antagonist properties of the putative antiaddictive drug, ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;275(2).
52. Sweetnam PM, Lancaster J, Snowman A, Collins JL, Perschke S, Bauer C, et al. Receptor binding profile suggests multiple mechanisms of action are responsible for ibogaine's putative anti-addictive activity. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 1995 Apr [cited 2021 Jun 17];118(4):369–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7568622/>
53. O'Hearn E, Molliver ME. Degeneration of purkinje cells in parasagittal zones of the cerebellar vermis after treatment with ibogaine or harmaline. *Neuroscience* [Internet]. 1993 [cited 2021 Jun 17];55(2):303–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8377927/>
54. O'hearn E, Long DB, Molliver ME. Ibogaine induces glial activation in parasagittal zones of the cerebellum. *Neuroreport* [Internet]. 1993 [cited 2021 Jun 17];4(3):299–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8477052/>
55. Molinari HH, Maisonneuve IM, Glick SD. Ibogaine neurotoxicity: A re-evaluation. *Brain Res* [Internet]. 1996 Oct 21 [cited 2021 Jun 17];737(1–2):255–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8930373/>
56. Hoelen DWM, Spiering W, Valk GD. Long-QT Syndrome Induced by the Antiaddiction Drug Ibogaine. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 15 [cited 2021



- Jun 17];360(3):308–9. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19144953/>
57. Alper KR, Lotsof HS, Frenken GMN, Luciano DJ, Bastiaans J. Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am J Addict* [Internet]. 1999 Jun [cited 2021 Jun 17];8(3):234–42. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10506904/>
58. Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tyndale R, Ervin FR, Kamlet JD, et al. Chapter 8 Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal [Internet]. Vol. 56, *Alkaloids: Chemistry and Biology*. *Alkaloids Chem Biol*; 2001 [cited 2021 Jun 17]. p. 155–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11705106/>
59. Zawilska JB, Wojcieszak J. *Salvia divinorum*: From Mazatec medicinal and hallucinogenic plant to emerging recreational drug. *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Jun 18];28(5):403–12. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794315/>
60. Johnson MW, MacLean KA, Reissig CJ, Prisinzano TE, Griffiths RR. Human psychopharmacology and dose-effects of salvinorin A, a kappa opioid agonist hallucinogen present in the plant *Salvia divinorum*. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2021 Jun 18];115(1–2):150–5. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131142/>
61. Siebert DJ. *Salvia divinorum* and salvinorin A: new pharmacologic findings. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 1994 [cited 2021 Jun 18];43(1):53–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7526076/>
62. Roth BL, Baner K, Westkaemper R, Siebert D, Rice KC, Steinberg SA, et al. Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous  $\kappa$  opioid selective agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002 Sep 3 [cited 2021 Jun 18];99(18):11934–9. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12192085/>
63. Ebner SR, Roitman MF, Potter DN, Rachlin AB, Chartoff EH. Depressive-like effects of the kappa opioid receptor agonist salvinorin A are associated with decreased phasic dopamine release in the nucleus accumbens.

- Psychopharmacology (Berl) [Internet]. 2010 [cited 2021 Jun 18];210(2):241–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20372879/>
64. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: Insight from imaging studies [Internet]. Vol. 78, *Neurobiology of Learning and Memory*. Academic Press Inc.; 2002 [cited 2021 Jun 18]. p. 610–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559839/>
  65. Butelman ER, Kreek MJ. Salvinorin A, a kappa-opioid receptor agonist hallucinogen: Pharmacology and potential template for novel pharmacotherapeutic agents in neuropsychiatric disorders [Internet]. Vol. 6, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2015 [cited 2021 Jun 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26441647/>
  66. El-Khoury J, Sahakian N. The Association of Salvia divinorum and Psychotic Disorders: A Review of the Literature and Case Series [Internet]. Vol. 47, *Journal of Psychoactive Drugs*. Routledge; 2015 [cited 2021 Jun 18]. p. 286–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26317561/>
  67. Touw M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 1981 [cited 2021 Jun 19];13(1):23–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7024492/>
  68. Semaj LT. Rastafari: From Religion to Social Theory. *Caribb Q* [Internet]. 1980 Dec [cited 2021 Jun 19];26(4):22–31. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00086495.1980.11829314>
  69. Vandrey R, Raber JC, Raber ME, Douglass B, Miller C, Bonn-Miller MO. Cannabinoid dose and label accuracy in edible medical cannabis products. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2015 Jun 23 [cited 2021 Jun 19];313(24):2491–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103034/>
  70. Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids-An International Cross-Sectional Survey on Administration Forms. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 2013 Jul

- [cited 2021 Jun 19];45(3):199–210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175484/>
71. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc* [Internet]. 1964 Apr 1 [cited 2021 Jun 19];86(8):1646–7. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01062a046>
  72. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: An overview of some pharmacological aspects [Internet]. Vol. 42, *Journal of Clinical Pharmacology*. SAGE Publications Inc.; 2002 [cited 2021 Jun 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12412831/>
  73. Battista N, Tommaso M Di, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: An overview. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2012 Feb 27 [cited 2021 Jun 19];6(FEBRUARY 2012). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457644/>
  74. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. 1988;34(5).
  75. Klein TW, Cabral GA. Cannabinoid-induced immune suppression and modulation of antigen-presenting cells [Internet]. Vol. 1, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. *J Neuroimmune Pharmacol*; 2006 [cited 2021 Jun 19]. p. 50–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18040791/>
  76. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin H-J, et al. Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use: A Review. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2014 Jun 27 [cited 2021 Jun 19];20(25):4112–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24001294/>
  77. Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: What a long strange trip it's been ... [Internet]. Vol. 55, *Headache*. Blackwell Publishing Inc.; 2015 [cited 2021 Jun 19]. p. 885–916. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26015168/>

78. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Sep 10 [cited 2021 Jun 19];373(11):1048–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26352816/>
79. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V., et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 313, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2015 [cited 2021 Jun 19]. p. 2456–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103030/>
80. Velasco G, Hernández-Tiedra S, Dávila D, Lorente M. The use of cannabinoids as anticancer agents [Internet]. Vol. 64, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2016 [cited 2021 Jun 19]. p. 259–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071989/>
81. Alexander SPH. Therapeutic potential of cannabis-related drugs [Internet]. Vol. 64, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2016 [cited 2021 Jun 19]. p. 157–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216862/>
82. Bambico FR, Katz N, Debonnel G, Gobbi G. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. *J Neurosci* [Internet]. 2007 Oct 24 [cited 2021 Jun 19];27(43):11700–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17959812/>
83. Greer GR, Grob CS, Halberstadt AL. PTSD Symptom Reports of Patients Evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jun 19];46(1):73–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24830188/>
84. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Jun 19];174(10):1668–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422211/>
85. Gupta PC, Warnakulasuriya S. Global epidemiology of areca nut usage. In:

- Addiction Biology [Internet]. *Addict Biol*; 2002 [cited 2021 Jun 21]. p. 77–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11900626/>
86. Garg A, Chaturvedi P, Gupta PC. A review of the systemic adverse effects of areca nut or betel nut [Internet]. Vol. 35, *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. Medknow Publications; 2014 [cited 2021 Jun 21]. p. 3–9. Available from: [/pmc/articles/PMC4080659/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264080659/)
87. Chu NS. Neurological aspects of areca and betel chewing. In: *Addiction Biology* [Internet]. *Addict Biol*; 2002 [cited 2021 Jun 21]. p. 111–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11900630/>
88. Huang Z, Xiao B, Wang X, Li Y, Deng H. Betel nut indulgence as a cause of epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2003 [cited 2021 Jun 21];12(6):406–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915088/>
89. Sullivan RJ, Allen JS, Otto C, Tiobech J, Nero K. Effects of chewing betel nut (*Areca catechu*) on the symptoms of people with schizophrenia in Palau, Micronesia. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2000 [cited 2021 Jun 21];177(AUG.):174–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11026959/>
90. Shih YT, Chen PS, Wu CH, Tseng YT, Wu YC, Lo YC. Arecoline, a major alkaloid of the areca nut, causes neurotoxicity through enhancement of oxidative stress and suppression of the antioxidant protective system. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2010 Nov 30 [cited 2021 Jun 21];49(10):1471–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20691257/>
91. Chu NS. Cardiovascular responses to betel chewing. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 1993 Sep 1 [cited 2021 Jun 21];92(9):835–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7904868>
92. Lin SK, Chang YJ, Ryu SJ, Chu NS. Cerebral hemodynamic responses to betel chewing: A doppler study. *Clin Neuropharmacol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2021 Jun 21];25(5):244–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12410054/>
93. Choudhury MD, Chetia P, Choudhury KD, Talukdar A Das, Datta-choudhari M.

- Atherogenic effect of Arecoline: A computational study. *Bioinformatics* [Internet]. 2012 Mar 17 [cited 2021 Jun 21];8(5):229–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22493525/>
94. Park YB, Jeon SM, Byun SJ, Kim HS, Choi MS. Absorption of intestinal free cholesterol is lowered by supplementation of Areca catechu L. extract in rats. *Life Sci* [Internet]. 2002 Mar 8 [cited 2021 Jun 21];70(16):1849–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12005171/>
  95. Hsu HF, Tsou TC, Chao HR, Shy CG, Kuo YT, Tsai FY, et al. Effects of arecoline on adipogenesis, lipolysis, and glucose uptake of adipocytes-A possible role of betel-quid chewing in metabolic syndrome. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Jun 21];245(3):370–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20406654/>
  96. Hsieh TJ, Hsieh PC, Wu MT, Chang WC, Hsiao PJ, Lin K Der, et al. Betel nut extract and arecoline block insulin signaling and lipid storage in 3T3-L1 adipocytes. *Cell Biol Toxicol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 Jun 21];27(6):397–411. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21786209/>
  97. Strickland SS, Veena G V., Houghton PJ, Stanford SC, Kurpad A V. Areca nut, energy metabolism and hunger in Asian men. *Ann Hum Biol* [Internet]. 2003 Jan [cited 2021 Jun 21];30(1):26–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12519653/>
  98. Jeszka-Skowron M, Zgoła-Grześkowiak A, Grześkowiak T. Analytical methods applied for the characterization and the determination of bioactive compounds in coffee [Internet]. Vol. 240, *European Food Research and Technology*. Springer Verlag; 2015 [cited 2021 Jun 22]. p. 19–31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00217-014-2356-z>
  99. Ludwig IA, Clifford MN, Lean MEJ, Ashihara H, Crozier A. Coffee: Biochemistry and potential impact on health [Internet]. Vol. 5, *Food and Function*. Royal Society of Chemistry; 2014 [cited 2021 Jun 22]. p. 1695–717. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24671262/>
  100. Kitagawa M, Houzen H, Tashiro K. Effects of caffeine on the freezing of gait in

- Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2007 Apr 15 [cited 2021 Jun 22];22(5):710–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17373724/>
101. Trevitt J, Kawa K, Jalali A, Larsen C. Differential effects of adenosine antagonists in two models of parkinsonian tremor. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Jun 22];94(1):24–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19602422/>
  102. Butterfield DA, Boyd-Kimball D. The critical role of methionine 35 in Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity [Internet]. Vol. 1703, *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*. *Biochim Biophys Acta*; 2005 [cited 2021 Jun 22]. p. 149–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15680223/>
  103. Acquas E, Tanda G, Di Chiara G. Differential Effects of Caffeine on Dopamine and Acetylcholine Transmission in Brain Areas of Drug-naive and Caffeine-pretreated Rats. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Aug 1;27(2):182–93.
  104. Kimura Y, Suga H, Kobayashi S, Sasaki S. Intake of coffee associated with decreased depressive symptoms among elderly Japanese women: A multi-center cross-sectional study. *J Epidemiol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 22];30(8):338–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231097/>
  105. Lee MA, Flegel P, Greden JF, Cameron OG. Anxiogenic effects of caffeine on panic and depressed patients. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1988 [cited 2021 Jun 22];145(5):632–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3358468/>
  106. Luqman W, Danowski TS. The use of khat (*Catha edulis*) in Yemen. Social and medical observations. *Ann Intern Med* [Internet]. 1976 [cited 2021 Jun 22];85(2):246–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/942147/>
  107. Wabe NT. Chemistry, pharmacology, and toxicology of khat (*catha edulis forsk*): a review. *Addict Heal* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jun 22];3(3–4):137–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24494129>
  108. Nencini P, Ahmed AM. Khat consumption: a pharmacological review. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 1989 [cited 2021 Jun 22];23(1):19–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2537717/>

109. Kalix P. Khat: A plant with amphetamine effects. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. 1988 [cited 2021 Jun 22];5(3):163–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3070051/>
110. Granek M, Shalev A, Weingarten AM. Khat-induced hypnagogic hallucinations. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1988 [cited 2021 Jun 22];78(4):458–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3227966/>
111. Khattab NY, Amer G. Undetected neuropsychophysiological sequelae of khat chewing in standard aviation medical examination. *Aviat Sp Environ Med* [Internet]. 1995 Aug 1 [cited 2021 Jun 22];66(8):739–44. Available from: <http://europepmc.org/article/med/7487806>
112. Restrepo DA, Saenz E, Jara-Muñoz OA, Calixto-Botía IF, Rodríguez-Suárez S, Zuleta P, et al. Erythroxylum in focus: An interdisciplinary review of an overlooked genus [Internet]. Vol. 24, *Molecules*. MDPI AG; 2019 [cited 2021 Jun 23]. Available from: </pmc/articles/PMC6833119/>
113. Garcia-Yi J. Social control as supply-side harm reduction strategy. the case of an indigenous coca growing community in Peru. *Iberoam J Dev Stud* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Jun 23];3(1):58–82. Available from: <http://ried.unizar.es/index.php/revista/article/view/69>
114. Weil AT. The therapeutic value of coca in contemporary medicine. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 1981 [cited 2021 Jun 23];3(2–3):367–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6113306/>
115. Nestler EJ. The neurobiology of cocaine addiction. [Internet]. Vol. 3, *Science & practice perspectives / a publication of the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health*. National Institute on Drug Abuse; 2005 [cited 2021 Jun 23]. p. 4–10. Available from: </pmc/articles/PMC2851032/>



## 6. ZAHVALE

Zahvaljujem se prije svega svojoj obitelji koja me bezuvjetno podržavala i pomagala tijekom studiranja, kako u financijskom tako i u emotivnom smislu i bez kojih ne bih mogla postići sve što sam do danas ostvarila.

Zahvaljujem se svim prijateljima i poznanicima koji su učinili da mi studentski dani budu ispunjeni divnim trenucima, dijeleći sa mnom i tugu i sreću, s posebnim osvrtom na zadnju godinu studiranja i život na Savi koji će mi definitivno ostati zapečaćen u najljepšem sjećanju i koji će mi zasigurno i ponajviše nedostajati po završetku fakulteta.

Zahvaljujem se svome mentoru na divnoj suradnji i nesebičnoj pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Naposljetku se još zahvaljujem svakom od onih naizgled nebitnih trenutaka koji obasjavaju naše živote svjetlinom, a da toga nismo ni svjesni. Cijenimo sitnice i radujmo se malim stvarima jer su one srž ljepote bivstvovanja!

## 7. ŽIVOTOPIS

Zovem se Gorana Lekić, rođena 27.3.1996. godine. Medicinu sam upisala akademske godine 2015./2016. Odabir ovog fakulteta nije bio baš jednoznačan kao većini drugih kolega imajući u vidu da sam dugo prije toga bila uvjerena da ću završiti u muzičkim vodama s obzirom da sam usporedno s općom gimnazijom završila i srednju glazbenu, smjer klavirist, i to (sada bez nekakve lažne skromnosti) s najboljim ocjenama i kao jedan od boljih đaka u svojoj glazbenoj općenito. Međutim, život kroji nepredvidive priče pa tako sada, unatoč početnom gorljivom odbijanju same ideje o studiju medicine, ipak evo okončavam svoje školovanje i volim vjerovati da je fakultet nekako odabrao mene, a ne ja njega s obzirom na niz neobičnih vremensko-kauzalnih odnosa koji su neminovno zapečatili moju doktorsku diplomu. Za vrijeme svog studiranja bavila sam se različitim aktivnostima – cijelo vrijeme studiranja pjevala sam u zboru kao sopran 1, na prvoj godini je to bilo u zboru Filozofskog fakulteta „Concordia discors“ da bih se na drugoj ipak priklonila svojim medicinarima u „Lege artisu“, od milja se zovemo Legići; također sam od druge godine bila aktivna članica veslačke sekcije fakulteta s kojom sam sudjelovala u nizu natjecanja, kako u Hrvatskoj tako i u inozemstvu gdje smo pokazivali jako dobre rezultate; osim ovoga, na prvoj godini sam pristupila i studentskoj organizaciji CroMSIC u sklopu koje sam sudjelovala u mnogim radionicama, volonterskim aktivnostima, edukacijama itd., a kruna svega bila je studentska razmjena na Malti na koju sam otišla po završetku četvrte godine fakulteta. Osim ovih nazovimo ih fakultetskih hobija, mogu reći da izvan faksa živim jako bogat društveni život, ispunjen putovanjima, treniranjem, glazbom i ono najbitnije za jednu mladu osobu – druženjima s prijateljima i izlascima za koje bespogovorno tvrdim da su iskustveno često od mnogo većeg značaja od knjige!

Ne znam još što ću točno specijalizirati, ali vjerujem da će me život odvesti točno tamo gdje trebam doći i da će se, kao i dosad, sve posložiti nekim redom čiji ću smisao vjerojatno tek retrogradno dokučiti. Zanima me mnogo stvari u medicini, ali (možda) još i više izvan medicine i vjerujem da ću zauvijek biti u nekom limbu traženja same sebe između profesionalne struke i privatnih afiniteta što na kraju krajeva i ne mora biti loše ako prihvatim taj dio svog identiteta kao svojevrsni homo universalis princip koji će me voditi kroz život i činiti da dajem svoj maksimum ma čega god se prihvatila.