

Praca poglądowa Review

JOLANTA B. ZAWILSKA, JAKUB WOJCIESZAK, PAULINA KUNA

Salwinoryna A: działania farmakologiczne, konsekwencje kliniczne

Salvinorin A: pharmacological activity and clinical consequences

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

W okresie ostatnich dwóch lat w Polsce niepokojąco zwiększyło się zainteresowanie substancjami psychoaktywnymi, kolokwialnie nazywanymi „dopalaczami” (ang. „highs”). Jednym z nich jest enteogenny związek, salwinoryna A, którego źródłem są liście szalwii wieszczej (*Salvia divinorum*). Salwinoryna A jest najsilniejszym znanym naturalnym związkiem halucynogennym o unikalnej budowie i mechanizmie działania. Artykuł omawia parametry farmakokinetyczne i właściwości farmakologiczne salwinoryny A, oraz zagrożenia wynikające z używania preparatów wytwarzanych z *Salvia divinorum*.

SUMMARY

Over the last two years psychoactive substances colloquially called “legal highs” have alarmingly gained in popularity in Poland. Salvinorin A, one of those substances, is an entheogenic compound which is extracted from the leaves of a perennial herb, *Salvia divinorum*. With its unique structure and mechanism of action different from other psychomimetic drugs, salvinorin A is considered to be the most potent, naturally occurring hallucinogen. This review surveys the current state of knowledge regarding the pharmacokinetics and pharmacological properties of salvinorin A; special emphasis is given to its potent psychotic activity. It also addresses the negative consequences of using *Salvia divinorum* products.

Słowa kluczowe: *Salvia divinorum*, salwinoryna A, „dopalacze”, omamy, receptory κ -opiodowe

Key words: *Salvia divinorum*, salvinorin A, hallucinations, κ -opioid receptors

WSTĘP

Salvia divinorum jest wieloletnią byliną z rodziny *Labiatae* (wargowe) o białych kwiatach z purpurowym kielichem (rycina 1.). Ta rzadka roślina naturalnie występuje w zalesionych wąwozach gór Sierra Mazateca (Sierra Madre), w stanie Oaxaca w południowym Meksyku. Poza środowiskiem naturalnym rozmnażana jest na drodze wegetatywnej i hodowana w warunkach wysokiej temperatury i wilgotności (Sheffler i Roth, 2003). *Salvia divinorum* należy do grupy roślin o działaniu enteogennym i przez stulecia była stosowana przez szamanów Indian Mazatec w celu doświadczania oma-

mów wykorzystywanych do przepowiadania przyszłości (stąd nazwa *divinorum* od angielskiego *divination* – wróżenie), odczuwania boskich wizji, oraz leczenia różnych dolegliwości, m.in. reumatyzmu, bólów głowy, biegunki, lub tajemniczej panzón de barrogoa – opuchliwy brzusznej wywołanej według wierzeń kłątwą złego czarnoksiężnika (Valdes i wsp., 1983; Schultes i wsp., 2001; Sheffler i Roth, 2003). Roślina ma wiele potocznych nazw, m.in. „Boska szalwia”, „Czarodziejska mięta”, „Szalwia szamana”, „Szalwia wróżbity”, „Szalwia meksykańska”, „Lady SD” (Valdes i wsp., 1983; Lange i wsp., 2008; <http://www.sagewisdom.org>). Polskim odpowiednikiem nazwy łacińskiej jest szalwia wieszcza.

Rycina 1. *Salvia divinorum*. Eric Hunt. <http://commons.wikimedia.org>



W ciągu ostatniej dekady obserwuje się szybko postępujący wzrost zainteresowania *S. divinorum* wśród młodych osób w różnych krajach świata, w tym Stanach Zjednoczonych i Europie. Popularność szalwii wzrasta dzięki powszechnej dostępności suszonych liści i wyciągów w internetowej sprzedaży oraz coraz liczniejszej sieci sklepów z „dopalaczami” (Giroud i wsp., 2000; Sheffler i Roth, 2003; Dennehy i wsp., 2005; Gonzales i wsp., 2006; Pavarin, 2006; EMCDDA, 2008; Hoover i wsp., 2008; Lange i wsp., 2008, 2010; Schmidt i wsp., 2010). *Salvia divinorum* jest najczęściej spotykanym „legalnym dopalaczem”, reklamowanym przez sklepy internetowe z siedzibą w Europie (EMCDDA, 2008; Schmidt i wsp., 2010). Użytkowanie szalwii nadal pozostaje nieuregulowane prawnie, jednak w niektórych krajach (Australii, Belgii, Danii, Finlandii, Korei Południowej, Litwie, Niemczech, Norwegii, Szwecji, Włoszech) i kilku stanach USA (Missouri, Delaware, Kansas, Illinois, Luizjanie, Maine, Północnej Dakocie, Oklahomie Tennessee, Wirginii) roślina ta znajduje się w wykazie środków kontrolowanych przez odpowiednie akty prawne. W Polsce szalwia wieszczą była powszechnie dostępna w legalnej sprzedaży do czasu wejścia

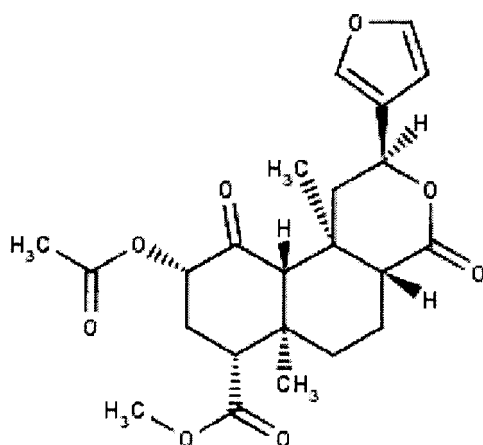
w życie nowelizacji o przeciwdziałaniu narkomanii z dnia 20 marca 2009 r. (Dz.U.63. poz. 520). *Salvia divinorum* została wówczas wpisana do wykazu środków odurzających klasy I-N, a skutkiem tej zmiany było wycofanie rośliny i otrzymanych z niej produktów z legalnego obrotu na terenie Polski.

Indianie Mazateca przyjmowali szalwię wieszczą stosując jedną z dwóch tradycyjnych metod. Pierwszą z nich było picie napoju przygotowanego z wody i dużej ilości świeżych liści. W drugiej powoli żuto świeże liście, a zawarta w nich substancja czynna, salwinoryna A, powoli wchłaniała się z błon śluzowych jamy ustnej (Siebert, 1994). Obie metody są obecnie rzadko stosowane ze względu na bardzo ograniczoną dostępność świeżych liści, a także czas i siłę działania zawartej w nich salwinoryny A – substancji o działaniu psychodysleptycznym. Około 93% współczesnych użytkowników *Salvia divinorum* pali wysuszone liście lub zagęszczony ekstrakt otrzymany z liści bądź wykonuje inhalację z czystej substancji aktywnej (Gonzalez i wsp 2006; Babu i wsp. 2008; Baggott i wsp. 2010). Około 2/3 ankietowanych osób przyznało, że paliło preparaty „wzmocnione”, o zwiększonej (5, 10 lub 20 razy) zawartości salwinoryny A (Jermain i Evans, 2009; Baggott i wsp., 2010). Przed nowelizacją ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii, na polskim rynku dostępne były głównie ekstrakty i liście wzmocnione ekstraktem, o mocy od kilku do kilkudziesięciu razy większej niż czysty wysuszony surowiec roślinny.

BUDOWA CHEMICZNA I MOLEKULARNY MECHANIZM DZIAŁANIA SALWINORYNY A

Podstawową substancją psychoaktywną, obecną w *Salvia divinorum*, jest salwinoryna A (diwinoryna A). Spośród wszystkich odmian szalwii tylko *Salvia divinorum* zawiera salwinorynę A. Zawartość salwinoryny A w liściach szalwii wieszczej wynosi 0,87-3,70 mg na 1 g suchej masy surowca (Gruber i wsp., 1999; Tsujikawa i wsp., 2008). Salwinorynę A można wykrywać w materiale roślinnym przy pomocy cienkwarstwowej chromatografii cieczowej lub chromatografii gazowej połączonej ze spektrometrią masową (Jermain i Evans, 2009), a w płynach ustrojowych człowieka – wykorzystując chromatografię cieczową lub chromatografię gazową ze spektrometrią masową (Pichini i wsp., 2005; Schmidt i wsp., 2005a; McDonough i wsp., 2008).

Na początku lat 80. XX wieku dwa niezależne zespoły badawcze opisały strukturę chemiczną salwinoryny A (Ortega i wsp., 1982; Valdes i wsp., 1984). Jest to związek diterpenowy, zawierający w swej

Rycina 2. Budowa chemiczna salwinoryny A

strukturze układ trzech skondensowanych pierścieni, oraz jeden pierścień furanowy i dwa ugrupowania estrowe (rycina 2.). Budowa chemiczna salwinoryny A wyróżnia ją od innych substancji psychoaktywnych: jest to jedyny znany dotychczas niealkaloidowy związek o działaniu halucynogennym, oraz pierwszy zidentyfikowany naturalnie występujący agonista receptorów κ -opiodowych, który nie posiada w swojej cząsteczce atomu azotu (Valdes, 1994; Roth i wsp., 2002; Chavkin i wsp., 2004; Lee i wsp., 2005; Munro i wsp., 2005; Votherms i wsp., 2006).

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że salwinoryna A jest silnym, selektywnym agonistą receptorów opiodowych typu κ (KOR) (Roth i wsp., 2002; Chavkin i wsp., 2004; Nemeth i wsp., 2010). Powinowactwo salwinoryny A do receptorów KOR jest porównywalne z powinowactwem syntetycznych agonistów tych receptorów: związków U69593 i U50488 (Roth i wsp., 2002; Butelman i wsp., 2004; Chavkin i wsp., 2004; Yan i wsp., 2004; Butelman i wsp., 2009). Salwinoryna A nie wiąże się z receptorami serotoninowymi (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT_{5a}, 5-HT₆, 5-HT₇), dopaminowymi (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), muskarynowymi (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅), opiodowymi typu μ , δ i ORL-1; sigma typu σ_1 i σ_2 ; adrenergicznymi (α_1 , α_2 , β_2), oraz CB₁-kannabinoidowymi (Chavkin i wsp., 2004). Szczególną uwagę zwraca brak powinowactwa salwinoryny A do receptorów 5-HT_{2A}, będących punktem uchwytu dla działania substancji psychomimetycznych, w tym m.in. LSD, psylocybiny i N,N-dimetylotryptaminy (Chavkin i wsp., 2004).

Receptory opiodowe: μ (MOR), δ (DOR) i κ (KOR), należą do nadrodziny receptorów sprzężonych z białkami G. Łańcuch białka receptorowego siedmiokrotnie przekracza błonę komórkową tworząc w jej obrębie domeny transbłonowe (TM), które są naprzemiennie połączone pętlami wewnątrz- i ze-

wnątrzkomórkowymi. Koniec łańcucha z grupą karboksylową znajduje się w cytozolu, a grupą aminową – na zewnątrz komórki. Pobudzenie receptorów opiodowych, współdziałających głównie z białkami G_i i G_o, powoduje zahamowanie aktywności cykazy adenylanowej, otwarcie kanałów potasowych oraz zamknięcie regulowanych napięciem kanałów wapniowych typu N, P, Q, R (Przewłocka i Przewłocki, 2003). Endogennymi agonistami receptorów KOR są dynorfiny. U ludzi receptory κ -opiodowe występują głównie w ośrodkowym układzie nerwowym. Dużą gęstość KOR stwierdzono w korze przedczołowej, w brzusznej i grzbietowej części prążkowiec, w bocznej części podwzgórza oraz w rdzeniu kręgowym (Peckys and Landwehrmeyer, 1999). Pobudzenie receptorów κ -opiodowych wywołuje dysfориę, a obniżony nastrój jest silnym czynnikiem o charakterze prodepresyjnym (Bruchas i wsp., 2010). W terapii bólu wykorzystuje się właściwości antynocyceptywne agonistów KOR, dla których miejscem działania są receptory zlokalizowane w rdzeniu kręgowym (Zöllner i Stein, 2007).

Kluczową rolę w zdolności salwinoryny A do pobudzania receptorów KOR odgrywa obecność grupy estrowej w pozycji C4 oraz pierścienia furanowego w C12. Uwodornienie furanu czterdziestokrotnie zmniejsza powinowactwo związku do KOR, natomiast hydroliza ugrupowania estrowego do alkoholu powoduje zmianę profilu działania z agonistycznego na antagonistyczny. Duże znaczenie dla właściwości biologicznych salwinoryny A ma ponadto obecność grupy acetylowej w pozycji C2. Próby zastąpienia tej grupy podstawnikami o innych rozmiarach i elektrofilowości na ogół prowadziły do drastycznego zmniejszenia powinowactwa i aktywności wewnętrznej salwinoryny A. Wyjątkiem była grupa metoksymetylowa, której obecność w tym miejscu siedmiokrotnie zwiększyła aktywność wewnętrzną związku. Wprowadzenie w pozycji C2 grupy benzoesowej skutkowało otrzymaniem agonisty MOR, podczas gdy 2-*epi*-salwinoryna A jest słabym antagonistą DOR. Hydroliza wiązania estrowego w pozycji C2 prowadzi do otrzymania nieaktywnej biologicznie pochodnej, salwinoryny B. W oparciu o powyższe dane można przypuszczać, że podstawnik w pozycji C2 decyduje o powinowactwie związku względem różnych klas receptorów opiodowych (Yan i Roth, 2004; Munro i wsp., 2005; Votherms i Roth, 2006).

Salwinoryna A wiąże się z białkiem receptora KOR w trzech miejscach. Pierścień furanowy salwinoryny wytwarza wiązania wodorowe z Tyr¹¹⁹ znajdującą się w drugiej domenie transbłonowej (TM2) oraz z Tyr³²⁰ obecną w TM7 receptora. Trzecim miejscem interakcji z receptorem jest oddziaływanie

hydrofobowe pomiędzy grupą 2-acetoksy salwinoryny A i Tyr³¹³ znajdującą się w TM7 (Roth i wsp., 2002; Yan i wsp., 2005; Vortherms i Roth, 2006).

Liście szalwii wieszczej oprócz salwinoryny A zawierają szereg związków diterpenowych o zbliżonej budowie, występują one jednak w znacznie mniejszych stężeniach. Pochodne te podzielono na salwinoryny (B, C, D, E, F, G), diwinatoryny (A, B, C, D, E) oraz salwinicyny A i B (Shirota i wsp., 2006; Vortherms i Roth, 2006; Jermain i Evans, 2009). Spośród wymienionych związków, salwinoryna B, która prawdopodobnie jest metabolitem salwinoryny A, występuje w roślinie w największej ilości (Schmidt i wsp., 2005b). Badania farmakologiczne pochodnych związków diterpenowych obecnych w liściach *Salvia divinorum* wykazały, że jedynie salwinoryna G i diwinatoryna D wykazują słabe właściwości agonistyczne względem KOR. Co więcej, udało się ustalić, że salwinicyna A jest częściowym agonistą KOR, podczas gdy salwinicyna B działa słabo antagonistycznie na MOR. W oparciu o powyższe wyniki przypuszcza się, że modyfikacja chemiczna cząsteczki salwinoryny A może doprowadzić do uzyskania selektywnych agonistów i antagonistów poszczególnych typów receptorów opioidowych (Vortherms i Roth, 2006).

Pobudzenie przez salwinorynę A presynaptycznych receptorów κ -opiodowych nasilało uwalnianie noradrenaliny z hipokampa myszy stymulowane przez czynniki depolaryzujące błonę komórkową, a hamowało uwalnianie serotoniny z hipokampa i prążkowiec oraz dopaminy z prążkowiec i kory przedczołowej (Grilli i wsp., 2009).

Z charakterystycznych zaburzeń myślenia wywoływanych przez salwinorynę A oraz rozmieszczenia w mózgu miejsc wiążących ten związek można wnioskować o dodatkowych, poza aktywacją receptorów KOR, mechanizmach działania salwinoryny A. Stosując technikę pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) wykazano, że rozmieszczenie [¹¹C]salwinoryny A w mózgu pawianów nie korelowało z gęstością receptorów opioidowych κ . Ponadto, podanie zwierzętom naloksonu, antagonisty receptorów opioidowych, nie wywierało istotnego wpływu na stopień i rozkład wiązania [¹¹C]salwinoryny A w mózgu (Hooker i wsp., 2008). Hooker i wsp. (2009) wykorzystując technikę PET do oceny zmian w wychwycie 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoksy-D-glukozy (¹⁸FDG) analizowali wpływ salwinoryny A na metabolizm mózgu u swobodnie poruszających się szczurów. Wyniki tych badań pokazały zwiększenie aktywności metabolicznej zarówno w strukturach mózgowych o dużej gęstości receptorów KOR (np. substancja szara okołowodociągowa, prążek końcowy, robak mózdzku), jak i w obszarach,

w których receptorów KOR jest bardzo mało lub nie ma ich wcale: podwzgórze, kora czołowa, kora słuchowa, kora sensoryczna, gałka biała, prawe grzbietowe jądra kolankowate. Salwinoryna A zmniejszyła aktywność metaboliczną w kompleksie jądro ogoniaste-skorupa, wzgórzku górnym, hipokampie i środkowej części pnia mózgu. Powyższe obserwacje stanowią kolejny dowód na to, że salwinoryna A działa nie tylko poprzez pobudzenie receptorów KOR.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE SALWINORYNY A

Salwinoryna A bardzo słabo wchłania się z przewodu pokarmowego. W przypadku żucia świeżych liści działania psychoaktywne związku zwykle pojawiają się po kilkunastu minutach, ulegają nasileniu w ciągu kolejnych 30 min; na tym poziomie utrzymują się przez 30-60 min, a następnie zanikają w czasie 30-60 min (Siebert, 2005). Nalewka z *Salvia divinorum* trzymana w ustach działa po 10-15 min, a szybko narastające objawy psychiczne utrzymują się przez 20-40 min (González i wsp., 2006; Imanshahidi i Hosseinzadeh, 2006; Baggott i wsp., 2010). Podana drogą inhalacyjną, a jest to najczęściej stosowana metoda zażywania preparatów *Salvia divinorum* (González i wsp., 2006; Vohra i wsp., 2009; Baggott i wsp., 2010), salwinoryna A działa bardzo szybko (po kilkadziesiąt sekund), ale krótko – do kilkunastu minut (González i wsp., 2006; Baggott i wsp., 2010).

W badaniach wstępnych nad parametrami farmakokinetycznymi salwinoryny A, którą podano dożylnie reżusom, stwierdzono szybką eliminację związku z krwi: $t_{1/2}$ dla samców 38 min, a dla samic – 80 min. Wartości pola pod krzywą (AUC) czas-stężenie związku we krwi wynosiły: samce – 572 ng min/ml; samice – 1087 ng min/ml (Schmidt i wsp., 2005b). Także u szczurów (podanie dootrzewnowe) salwinoryna A szybko wchłaniała się (t_{max} 10-15 min) i ulegała szybkiej eliminacji ($t_{1/2}$ 75 min); okres półtrwania związku w mózgu wynosił 36 min (Teksin i wsp., 2009). Z badań przeprowadzonych na pawianach wynika, że szybko występujący efekt działania salwinoryny A jest konsekwencją gwałtownego przenikania związku przez barierę krew-mózg (Hooker i wsp., 2008). Po dożylnym wstrzyknięciu [¹¹C]salwinoryny A w czasie 40 sekund do mózgu dotarło 3,3% podanej dawki. Dla porównania, [¹¹C]kokaina podana dożylnie osiąga maksymalne stężenie w mózgu po 5-6 minutach (Volkow i wsp., 1987). Okres biologicznego półtrwania w mózgu okazał się bardzo krótki – 8 minut, co koreluje z czasem utrzymywania się efektów psychicz-

nych związku. Po 30 minutach we krwi wykrywalne jest jedynie $\frac{1}{4}$ stężenia maksymalnego salwinoryny A. Obecność [^{14}C]salwinoryny A najdłużej utrzymywała się w rdzeniu kręgowym, górnych drogach oddechowych i śliniankach. Występowanie salwinoryny A zaobserwowano w całym mózgu, przy czym największe stężenia stwierdzono w mózdku (strukturze, która uczestniczy w integracji bodźców sensorycznych i kontroli aktywności motorycznej) i korze wzrokowej (Hooker i wsp., 2008). Metabolizm salwinoryny A zachodzi w wątrobie, prawdopodobnie przy udziale izoform cytochromu P450: CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1 i CYP2C18 (Teksin i wsp., 2009). Metabolity hydrofilowe związku są wydalane przez nerki, a metabolity hydrofobowe wraz z żółcią (Hooker i wsp., 2008).

WPLYW SALWINORYNY A NA ZACHOWANIE ZWIERZĄT

U myszy salwinoryna A powoduje zaburzenia koordynacji ruchowej, zmniejszenie aktywności lokomotorycznej, hipotermię oraz warunkowaną awersję miejsca (Fantegrossi i wsp., 2005; Zhang i wsp., 2005; Ansonoff i wsp., 2006). Ponadto związek ten wywiera szybkie, ale krótkotrwałe, działanie przeciwbólowe (Ansonoff i wsp., 2006; John i wsp., 2006; McCurdy i wsp., 2006; Vortherms and Roth, 2006). Powyższe działania salwinoryny A są wynikiem pobudzenia receptorów KOR, albowiem były znamiennie osłabiane przez antagonistę κ -opiodowego, nor-binaltorfiminę. Ponadto, u myszy pozbawionych genu kodującego receptory KOR (KOR-1 *knock-out*) salwinoryna A nie działała przeciwbólowo i nie wywoływała obniżenia temperatury ciała (Ansonoff i wsp., 2006).

W testach wymuszonego pływania (*forced swim test*) i samostymulacji wewnątrzczaszkowej (*intracranial self-stimulation*), przeprowadzonych na szczurach, salwinoryna A wywoływała zachowania depresyjne (Carlezon i wsp., 2006; Ebner i wsp., 2010). W badaniach tych zaobserwowano ponadto, że związek zmniejszał zewnątrzkomórkowe stężenie dopaminy w jądrze półleżącym przegrody (kluczowym anatomicznym elemencie układu nagrody), efekt wiązany z awersją i dysforią, nie wpływając na stężenia serotoniny (Carlezon i wsp., 2006; Ebner i wsp., 2010). W testach behawioralnych wykorzystywanych do oceny potencjalnego działania dysocjacyjnego związków, salwinoryna A powodowała znaczne upośledzenie wykonywania zadań wymagających koncentracji, w tym omijanie etapów testu, zmniejszenie motywacji do wykonania zadania, oraz wydłużenie czasu latencji prawidłowych odpowiedzi. Efekty salwinoryny były

zbliżone do działań ketaminy; w przypadku obu związków prawdopodobnie wynikały one z pobudzenia receptorów opiodowych κ (Nemeth i wsp., 2010).

W badaniach przeprowadzonych na rezusach wykazano, że salwinoryna A wstrzyknięta dożylnie działa sedatywnie. Efekt nasenny występował szybko i utrzymywał się stosunkowo krótko, odpowiednio 5 i 15 minut dla dawek 0,032 i 0,1 mg/kg masy ciała. Działanie sedatywne salwinoryny A było podobne do efektu wywieranego przez związek U69593 (wysoc selektywnego agonistę receptorów κ), ale odmienne od działania ketaminy – antagonisty receptorów glutaminianergicznych typu NMDA Nalmefan, antagonisty receptorów opiodowych, znosił nasenne działanie salwinoryny A (Butelman i wsp., 2009).

DZIAŁANIA SALWINORYNY A U LUDZI

Tylko pojedyncze prace naukowe opisują efekty działania salwinoryny A u ludzi. *Salvia divinorum* wywołuje przede wszystkim zaburzenia psychiczne i objawy neurologiczne, a także zaburzenia ze strony układu krążenia, układu oddechowego i pokarmowego (González i wsp., 2006; Vohra i wsp., 2009; Baggott i wsp., 2010). Tabela 1. podaje najczęściej występujące objawy działania szalwii wieszczej. Z reguły utrzymują się one przez okres od kilku do kilkudziesięciu minut po przyjęciu salwinoryny drogą inhalacyjną (González i wsp., 2006; Vohra i wsp., 2009; Baggott i wsp., 2010; <http://www.sagewisdom.org>), przy czym co czwarta osoba opisywała subiektywną poprawę nastroju trwającą ponad dobę (Baggott i wsp., 2010).

Salwinoryna A uważana jest za najsilniejszy znany dotychczas związek halucynogeny pochodzenia naturalnego. Przyjęcie drogą inhalacyjną 200-500 μg oczyszczonej salwinoryny A wywołuje omamy podobne w swojej naturze do tych obserwowanych po spożyciu świeżych liści *Salvia divinorum*. Biorąc pod uwagę fakt, że dawka 200 μg salwinoryny A wywiera efektywne działanie u ludzi, a maksymalne stężenie w mózgu to jedynie około 3% podanej dawki, można przyjąć, że zaburzenia myślenia powoduje obecność w mózgu około 10 μg tego związku. Dawka efektywna salwinoryny A u ludzi jest podobna do dawek syntetycznych związków halucynogeny: dietylamidu kwasu lizergowego (LSD) i 4-bromo-2,5-dimetoksyfenyloizopropylaminy (Vortherms i Roth, 2006). Omamy spowodowane salwinoryną A wydają się być odmienne od tych wywoływanych przez inne związki psychodeliczne. Użytkownicy szalwii wieszczej zwykle opisują swoje doświadczenia stwierdzeniem, że wchodzą w inną rzeczywistość, a ich umysł oddziela

Tabela 1. Najczęściej opisywane objawy działania *Salvia divinorum*

Objaw	Częstotliwość występowania (% osób używających <i>S. divinorum</i>)
Odczucie wnikania w swoje wnętrze	47
Poprawa nastroju	45
Uspokojenie, wyciszenie	42
Odczucie zlewania się ze wszechświatem lub przyrodą	40
Utrata poczucia rzeczywistości	32
Niestabilność emocjonalna	32
Intensywne poty	28
Odczucie zimna lub gorąca	25
Gonitwa myśli	23
Wzrost pewności siebie	22
Zawroty głowy	19
Ospałość	19
Brak koordynacji	18
Odczucie bycia inną osobą lub przedmiotem	14
Kołatanie serca	13
Niepokojenie przez hałas	12
Zaburzenia koncentracji	12
Ziewanie	12
Niepokój	9
Zaburzenia snu	8
Dreszcze lub gęsia skórka	7
Zwiększona diureza	6
Odczucie utraty związków ze wszechświatem lub przyrodą	5
Drażliwość	5
Pogorszenie nastroju	4
Zmniejszenie pewności siebie	2
Nudności	2

Wg Baggott i wsp., 2010. W badaniu ankietowym respondenci mogli zaznaczyć więcej niż jeden objaw.

się od ciała. Bardzo często doświadczają zaburzeń postrzegania czasu i przestrzeni, odnoszą wrażenie, że głęboko wnikają w swoje wnętrze lub zlewają się z różnymi obiektami (Siebers, 1994; Valdes, 1994; Turner, 1996; Yan i Roth, 2004; Bücheler i wsp., 2005; Dennehy i wsp., 2005; González i wsp., 2006; Albertson i Grubas, 2009; Vohra i wsp., 2009; Baggott i wsp., 2010; <http://www.sagewisdom.org>).

Należy pokreślić, że działania psychoaktywne salwinoryny A wykazują bardzo duże zróżnicowanie osobnicze. U większości osób związek ten wywołuje poprawę nastroju a nawet euforię. W anonimowym badaniu ankietowym prawie 40% respondentów oceniało działanie *Salvia divinorum* jako wyjątkowe, którego nie można porównać z efektami innych związków psychoaktywnych; dla 18% było ono podobne do efektów

związków halucynogennych działających poprzez układ serotoninergiczny (Baggett i wsp., 2010). Opisywano też rzadkie przypadki dysforii i panicznego lęku, którym towarzyszyły myśli samobójcze (González i wsp., 2006; Albertson i Grubas, 2009; Vohra i wsp., 2009; www.sagewisdom.org). W zależności od zastosowanej dawki, możemy spotkać się z sześcioma poziomami działania salwinoryny A (<http://www.sagewisdom.org>):

Łagodnie zmiany zachowania – odczuwanie zrelaksowania, uczucia lekkości, euforii, doznań mistycznych, zwiększenia percepcji zmysłów.

Zaburzenia percepcji: nasilenie odbioru kolorów, kształtów, dźwięków; przestrzeń może być odbierana jako „głębsza” lub „płytsza”. Występuje doznawanie ściskania, rozciągania lub szarpania. Na tym poziomie myślenie staje się mniej logiczne, zostaje zabu-

rzona pamięć krótkotrwała i pojawia się trudny do opanowania śmiech. U osób wielokrotnie stosujących *Salvia divinorum* może z czasem dojść do zaprzestania występowania tego objawu.

Przy zamkniętych oczach występują bardzo charakterystyczne omamy wzrokowe: ostre, żywe kolory; wzory geometryczne, fraktale, neonowe wizje obiektów bądź obrazów, często dwuwymiarowe (rycina 3.). Występują synestezje; wrażenia zmysłowe mogą być odbierane przez mózg jako emocje.

Rycina 3. Zobrazowane omamy wzrokowe po szalwii wieszczą



http://i168.photobucket.com/albums/u185/a_n_i_m_a_1/toolfire-1

Pojawiają się żywe omamy wzrokowe będące obrazami trójwymiarowymi naśladującymi rzeczywistość; przypominają one podróże do innych lądów, wymiarów czasoprzestrzennych. Może wystąpić uczucie stanu odrealnienia, odłączenie ciała od umysłu, utrata samoświadomości (depersonalizacja), oraz omamy słuchowe.

Dochodzi do całkowitej utraty poczucia rzeczywistości i złudzenia łączenia się z różnymi obiektami surrealitycznymi, w tym z bogiem lub kosmosem, a także odczuwanie stawania się dziwnymi przedmiotami. Świat realny zlewa się ze światem z wizji boskiej szalwii. Na tym poziomie może pojawić się związany z uczuciem odrealnienia paniczny strach przed ewentualnym brakiem możliwości powrotu do świata rzeczywistego.

Pojawiają się efekty amnestyczne i następuje utrata świadomości. W konsekwencji dochodzi do urazów ciała, tym groźniejszych, że osoba będąca pod wpływem salwinoryny A ma bardzo zmniejszone odczuwanie bólu.

W oparciu o subiektywne odczucia opisywane przez osoby, które używały *Salvia divinorum*, można sądzić, że najczęściej osiągnane są poziomy 1-3, a bardzo rzadko 6 (<http://www.sagewisdom.org>).

ZAGROŻENIA ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM SALVIA DIVINORUM

W ciągu ostatniej dekady obserwuje się niepokojąco szybko narastający wzrost zainteresowania *Salvia divinorum* (Pavarin, 2006; González i wsp., 2006; EMCDDA, 2008; Lange i wsp., 2008; NIDA, 2009; Vohra i wsp., 2009; Schmidt i wsp., 2010). Raport National Institute on Drug Abuse USA z 2009 r. (<http://www.drugsabuse.gov>) podaje, że 5,7% uczniów klas 8-12 w ciągu ostatniego roku stosowało szalwię wieszczą. Opublikowane w 2008 r. wyniki badań ankietowych przeprowadzonych w grupie 1571 wśród amerykańskich studentów w wieku około 22 lat wykazały, że 4,4% z nich zażywało szalwię wieszczą w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Dla porównania 5,5% stosowało ekstazy, 7,1% kokainę i 35% marihuanę. Wśród użytkowników szalwii dominowali mężczyźni mieszkający na terenie miasteczka uniwersyteckiego, nadużywający alkoholu oraz stosujący inne środki psychoaktywne (Lange i wsp., 2008). Vohra i wsp. (2009) w swoich badaniach podkreślali częste łączenie szalwii wieszczącej z innymi związkami odurzającymi – głównie alkoholem i marihuaną, oraz pochodnymi amfetaminy. Także sprawozdanie roczne European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), dotyczące problemów narkotykowych w Europie (EMCDDA, 2008), zwraca uwagę na fakt stosowania mieszanek środków psychoaktywnych zawierających różnorodne związki, w tym preparaty *Salvia divinorum*. Prognozy zakładają, że w ciągu najbliższych kilku lat stosowanie szalwii wieszczącej może osiągnąć poziom porównywalny z innymi związkami halucynogennymi, np. fencyklidyną, 3,4,-metylenodioksymetamfetaminą (MDMA), lub LSD (Bagott i wsp., 2004; Cole i wsp., 2008).

Wyniki anonimowych badań ankietowych jako główne powody sięgnięcia po *Salvia divinorum* wymieniają: chęć zbadania odmiennych stanów świadomości (86,2%), ciekawość (76,6%), pragnienie doświadczenia duchowych lub mistycznych przeżyć (74%), pogoń za rozwojem wewnętrznym, lepszym poznaniem swojej osobowości (69,2%), kontemplację lub medytację (52,0%), zrelaksowanie się, przyjemne odczucia (35,6%); 11% osób stosowało szalwię w celu ułatwienia rozwiązywania swoich problemów psychologicznych. 80% respondentów twierdziło, że w przy-

szłości będzie sięgało po preparaty z *Salvia divinorum*. Osoby, które deklarowały, że nie będą używały szałwii wieszczej, jako główny powód podawały przede wszystkim niezadowolenie z jej działania (Baggott i wsp., 2010).

Niewiele wiadomo na temat potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem szałwii wieszczej. Przypuszcza się, że preparaty *Salvia divinorum* są stosunkowo mało toksyczne. Retrospektywna analiza zatruć zarejestrowanych w Kalifornii w latach 1998-2008 wykazała 37 przypadków związanych z używaniem szałwii wieszczej, z których połowa była wyłącznie wynikiem działania salwinoryny A (Vohra i wsp., 2009). Zarejestrowane objawy były typowe dla działania związku halucynogennego (pobudzenie, dezorientacja); w dwóch przypadkach dodatkowo wystąpiły powikłania ze strony układu krążenia: tachykardia oraz bradykardia, której towarzyszył wzrost ciśnienia tętniczego (Vohra i wsp., 2009). Dotychczas opisano trzy kazuistyczne przypadki powikłań po *Salvia divinorum*. Pierwszy dotyczył 15-letniego chłopca, u którego objawy pobudzenia, paranoi i *déjà vu* utrzymywały się przez kilka dni po zażyciu *Salvia divinorum* (Singh, 2007). Trudno jest jednakże określić, czy w/w zaburzenia psychiczne były powikłaniem szałwii wieszczej, ponieważ na kilka godzin przed ich wystąpieniem chłopiec palił marihuanę. W drugim przypadku u młodej kobiety po wypaleniu marihuany, do której bez jej wiedzy dodano szałwię wieszcza, wystąpiły ostre objawy psychozy (Paulzen i Grunder, 2008). W trzecim, u 21-letniego mężczyzny w krótkim czasie po wypaleniu szałwii wystąpił (po raz pierwszy w życiu) napad szału. U pacjenta rozwinęła się pełnoobjawowa psychoza schizofreniczna (Przekop i Lee, 2009). W mediach odnotowano samobójstwo 17-letniej osoby ze stanu Delaware w USA. Rodzice chłopca twierdzili, że samobójstwo było spowodowane przyjmowaniem szałwii wieszczej i zażądali odszkodowania od sprzedawcy, jednak niezależni eksperci uznali, że niemożliwe jest potwierdzenie tej tezy (USA Today, 2006).

Uważa się, że głównym zagrożeniem wynikającym z używania *Salvia divinorum* jest możliwość doświadczenia tzw. „złej podróży” (Turner, 1996; Baggott i wsp., 2004, 2010; <http://www.sagewisdom.com>), którą mogą zapoczątkować zmiany bodźców słuchowych lub wzrokowych (głównie światło) w otoczeniu osoby zażywającej szałwię. Niektóre osoby porównują wizje, jakich doświadczyły po zażyciu szałwii, do kosz-

marnych snów, a uczucie przerażenia towarzyszyło im przez kilka – kilkanaście minut po odzyskaniu pełnej świadomości (<http://www.sagewisdom.org>). Pojawiające się pod wpływem salwinoryny A napady agresji mogą stanowić zagrożenie zarówno dla użytkownika szałwii, jak i osób znajdujących się w jego otoczeniu, a zażycie dodatkowo alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych, co jest bardzo częstym zjawiskiem, może doprowadzić do niekontrolowanych zachowań (Vohra i wsp., 2009). Mimo że upośledzenie koordynacji ruchowej, zmiany funkcji poznawczych i zaburzenia emocjonalne wywołane przez salwinorynę A są bardzo silne, krótki czas ich występowania sprawia, iż ryzyko urazu, zniszczenia mienia lub konfliktu interpersonalnego jest mniejsze niż w przypadku większości substancji psychoaktywnych, w tym alkoholu etylowego (Lange i wsp., 2010).

Na zakończenie chcemy zwrócić uwagę na fakt, że swoją popularność *Salvia divinorum* zawdzięcza w bardzo dużym stopniu Internetowi. To za pośrednictwem Internetu większość osób nabywa preparaty szałwii: sadzonki, świeże i suche liście, ekstrakty (Halpen i Pope, 2001; Butelman i wsp., 2004; Halpern, 2004; González i wsp., 2006; Singh, 2007; Hoover i wsp., 2008). Ponadto, to właśnie Internet jest głównym źródłem, często fałszywych, informacji na temat *Salvia divinorum* (EMCDDA, 2008; Hoover i wsp., 2008). Szałwia wieszcza jest promowana jako bezpieczna i legalna alternatywa dla zakazanych związków halucynogennych, np. kannabinoidów i meskaliny, lub narkotyków opioidowych. Potencjalnych użytkowników szałwii wieszczej zachęcają informacje o jej unikalnym psychoaktywnym działaniu (Turner, 1996; Baggott i wsp., 2004; González i wsp., 2006; EMCDDA, 2008; Hoover i wsp., 2008; Schmidt i wsp., 2010). W świetle powyższych danych jednych z kluczowych elementów działań profilaktycznych mających na celu ograniczenie stosowania szałwii wieszczej powinna być z jednej strony kampania edukacyjna adresowana do m.in. młodzieży, studentów, rodziców, pedagogów i grup zawodowych zajmujących się promocją zdrowia, a z drugiej – w odniesieniu do nastolatków – kontrolowany dostęp do stron internetowych promujących *Salvia divinorum*.

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503-3011-1).

PIŚMIENNICTWO

- Albertson DN, Grubbs LE. Subjective effects of *Salvia divinorum*: LSD- or marijuana-like? *J Psychoactive Drugs* 2009; 41: 213-217.
- Ansonoff MA, Zhang J, Czyzyk T, Rothman RB, Stewart J, Xu H i wsp. Antinociceptive and hypothermic effects of salvinorin A are abolished in a novel strain of κ -opioid receptor-1 knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 641-648.
- Babu KM, McCurdy CR, Boyer EW. Opioid receptors and legal highs: *Salvia divinorum* and Kratom. *Clin Toxicol* 2008; 46: 146-152.
- Baggott M, Erowid E, Erowid F. A Survey of *Salvia divinorum* users. *Erowid Extracts* 2004; 6: 12-14.
- Baggott MJ, Erowid E, Erowid F, Galloway GP, Mendelson J. Use patterns and self-reported effects of *Salvia divinorum*: An internet-based survey. *Drug Alcohol Depend* 2010, doi: 10.1016/drugalcd.2010.05.003.
- Bruchas MR, Land BB, Chavkin C. The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors. *Brain Res* 2010; 1314: 44-55.
- Butelman ER, Harris TJ, Kreek MJ. The plant-derived hallucinogen, salvinorin A, produces κ -opioid agonist-like discriminative effects in rhesus monkeys. *Psychopharmacol* 2004; 172: 220-224.
- Butelman ER, Prisinzano TE, Deng H, Rus S, Kreek MJ. Unconditioned behavioral effects of the powerful κ -opioid hallucinogen salvinorin A in nonhuman primates: fast onset and entry into cerebrospinal fluid. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 588-597.
- Bücheler R, Gleiter CH, Schwoere P, Gatner I. Use of nonprohibited hallucinogenic plants: increasing relevance for public health? A case report and literature review on the consumption of *Salvia divinorum* (Diviner's Sage). *Psychopharmacopsychiatry* 2005; 38: 1-5.
- Carlezon WA Jr, Béguin C, DiNieri JA, Baumann MH, Richards MR, Todtenkopf MS i wsp. Depressive-like effects of the kappa-opioid receptor agonist salvinorin A on behavior and neurochemistry in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 440-447.
- Chavkin C, Sud S, Jin W, Stewart J, Zjawiony JK, Siebert DJ i wsp. Salvinorin A, an active component of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*, is a highly efficacious κ -opioid receptor agonist: structural and functional considerations. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 1197-1203.
- Cole JC, Goudie AJ, Field M, Loverseed AC, Charlton S, Sumnall HR. The effects of perceived quality on the behavioural economics of alcohol, amphetamine, cannabis, cocaine, and ecstasy purchases. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94: 183-190.
- Dennehy CE, Tsourounis C, Miller AE. Evaluation of herbal dietary supplements marketed on the internet for recreational use. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1634-1639.
- Ebner SR, Roitman MF, Potter DN, Rachlin AB, Chertoff EH. Depressive-like effects of the kappa opioid receptor agonist salvinorin A are associated with decreased phasic dopamine release in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 2010; 210: 241-252.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Sprawozdanie roczne 2008: stan problem narkotykowego w Europie*, 104-106.
- Fantegrossi WE, Kugle KM, Valdes LJ3rd, Koreeda M, Woods JH. Kappa-opioid receptor-mediated effects of the plant-derived hallucinogen, salvinorin A, on inverted screen performance in the mouse. *Behav Pharmacol* 2005; 16: 627-633.
- Giroud C, Felber F, Augsburg M, Horisberger B, Rivier L, Mangin P. *Salvia divinorum*: a hallucinogenic mint which might become a new recreational drug in Switzerland. *Forensic Sci Int* 2000; 112: 143-150.
- González D, Riba J, Bouso JC, Gómez-Jarabo G, Barbanj MJ. Pattern of use and subjective effects of *Salvia divinorum* among recreational users. *Drug Alcohol Depend* 2006; 85: 157-162.
- Grilli M, Neri E, Zappettini S, Massa F, Bisio A, Romussi G i wsp. Salvinorin A exerts opposite presynaptic controls on neurotransmitter exocytosis from mouse brain nerve terminals. *Neuropharmacology* 2009; 57: 523-530.
- Gruber JW, Siebert DJ, Der Marderosian AH, Hock RS. High performance liquid chromatographic quantification of salvinorin A from tissues of *Salvia divinorum* epling and jativa-m. *Phytochem Anal* 1999; 10: 22-25.
- Halpern JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States. *Psychopharm Ther* 2004; 102: 131-138.
- Halpern JH, Pope HG Jr. Hallucinogens on the Internet: a vast new source of underground drug information. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 481-483.
- Hooker JM, Patel V, Kothari S, Schiffer WK. Metabolic changes in the rodent brain after acute administration of salvinorin A. *Mol Imaging Biol* 2009; 11: 137-143.
- Hooker JM, Xu Y, Schiffer W, Shea C, Carter P, Fowler JS. Pharmacokinetics of the potent hallucinogen, salvinorin A in primates parallels the rapid onset, short duration of effects in humans. *Neuroimage* 2008; 41: 1044-1050.
- Hoover V, Marlowe DB, Patapis NS, Festinger DS, Forman RF. Internet access to *Salvia divinorum*: Implications for policy, prevention, and treatment. *J Subst Abuse Treat* 2008; 35: 22-27.
- <http://www.drugsabuse.gov>. NIDA. *Salvia*, 2009; December.
- <http://www.sagewisdom.com>
- Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. The pharmacological effect of *Salvia* species on the central nervous system. *Phytother Res* 2006; 20: 427-437.
- Jermain JD, Evans H K. Analyzing *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A utilizing thin layer chromatography and gas chromatography/mass spectrometry. *J Forensic Sci* 2009; 54: 612-616.
- John TF, French LG, Erlichman JS. The antinociceptive effect of Salvinorin A in mice. *Eur J Pharmacol* 2006; 545: 129-133.
- Lange JE, Reed MB, Croff JM, Clapp JD. College student use of *Salvia divinorum*. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94: 263-266.
- Lange JE, Daniel J, Homer K, Reed MB, Clapp JD. *Salvia divinorum*: Effects and use among YouTube users. *Drug Alcohol Depend* 2010; 108: 138-140.
- Lee DY, Ma Z, Liu-Chen LY, Wang Y, Chen Y, Carlezon WA Jr, Cohen B. New neoclerodane diterpenoids isolated from the leaves of *Salvia divinorum* and their binding affinities for human kappa opioid receptors. *Bioorg Med Chem* 2005; 13: 5635-5639.
- McCurdy CR, Sufka KJ, Smith GH, Warnick JE, Nieto MJ. Antinociceptive profile of salvinorin A, a structurally unique kappa opioid receptor agonist. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 83: 109-113.
- McDonough PC, Holler JM, Vorce SP, Bosy TZ, Magluilo J Jr, Past MR. The detection and quantitative analysis of the psychoactive component of *Salvia divinorum*, salvinorin A, in human biological fluids using liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal Toxicol* 2008; 32: 417-421.
- Munro TA, Rizzacasa MA, Roth BL, Toth BA, Yan F. Studies toward the pharmacophore of salvinorin A, a potent kappa opioid receptor agonist. *J Med Chem* 2005; 48: 345-348.
- Nemeth CL, Paine TA, Rittiner JE, Béguin C, Carroll FI, Roth BL i wsp. Role of kappa-opioid receptors in the effects of salvinorin A and ketamine on attention in rats. *Psychopharmacology* 2010; 210: 263-274.

38. Ortega A, Blount JF, Manchand P S. Salvinorin, a new *trans*-neoclerodane diterpene from *Salvia divinorum* (Labiatae) J Chem Soc Perkins Trans 1982; 1: 2505–2508.
39. Paulzen M, Grunder G. Toxic psychosis after intake of hallucinogen salvinorin A. J Clin Psychiatry 2008, 69, 1501.
40. Pavarin RM. Substance use and related problem: a study on the abuse of recreational and not recreational drugs in Northern Italy. Ann Ist Super Sanita 2006; 42: 477-484.
41. Peckys D, Landwehrmeyer GB. Expression of mu, kappa, and delta opioid receptor messenger in human CNS: a 33P in situ hybridization study. Neuroscience 1999; 88: 1093-1135.
42. Pichini S, Abanades S, Farré M, Pellegrini M, Marchei E, Pacifici R. Quantification of the plant-derived hallucinogen Salvinorin A in conventional and non-conventional biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry after *Salvia divinorum* smoking. Rapid Commun Mass Spectrom 2005; 19: 1649-1656.
43. Przekop P, Lee T. Persistent psychosis associated with *Salvia divinorum* use. Am J Psychiatry 2009, 166: 832.
44. Przewłocka B, Przewłocki R. Receptory opioidowe. W: Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału. Nowak JZ, Zawilska JB, red. PWN, Warszawa, 2004, 451-463
45. Roth BL, Baner K, Westkaemper R, Siebert D, Rice KC, Steinberg S. Salvinorin A: A potent naturally occurring nonnitrogenous κ opioid selective agonist. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2002; 99: 11934-11939.
46. Schmidt MS, Prinszano TE, Tidgewell W, Harding W, Butelman ER, Kreek MJ, Murry DJ. Determination of salvinorin A in body fluids by high performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization. J Chromatogr B 2005; 818: 221-225.
47. Schmidt MD, Schmidt MS, Butelman ER, Harding WW, Tidgewell K, Murry DJ i wsp. Pharmacokinetics of the plant derived κ -opioid hallucinogen salvinorin A in nonhuman primates. Synapse 2005; 58: 208-210.
48. Schmidt MM, Sharma A., Schifano F, Feinmann C: "Legal highs" on the net – Evaluation of UK-based Websites, products and product information. Forensic Sci Int 2010, doi: 10.1016/j.forsciint.2010.06.030.
49. Schultes RE, Hofmann A., Ratsch C. Plants of the Gods: Their Sacred Healing, and Hallucinogenic Powers. Healing Arts Press, Lucerne, Switzerland, 2001.
50. Sheffler DJ, Roth BL Salvinorin A: the "magic mint" hallucinogen finds a molecular target in the kappa opioid receptor. Trends Pharmacol Sci 2003; 24:107-109.
51. Shirota O, Nagamatsu K, Sekita S. Neo-clerodane diterpens from the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. J Nat Prod 2006; 69: 1782-1786.
52. Siebert DJ. *Salvia divinorum* and salvinorin A: new pharmacological findings. J Ethnopharmacol 1994; 43: 53-56.
53. Singh S. Adolescent salvia substance abuse. Addiction 2007; 102: 823-824.
54. Teksin ZS, Lee IJ, Nemieboka NN, Othman AA, Upreti VV, Hassan HE. Evaluation of the transport, in vitro metabolism and pharmacokinetics of Salvinorin A, a potent hallucinogen. Eur J Pharm Biopharm 2009; 72: 471-477.
55. Tsujikawa K, Kuwayama K, Miyaguchi H, Kanamori T, Iwata YT, Yoshida T, Inoue H. Determination of salvinorin A and salvinorin B in *Salvia divinorum*-related products circulated in Japan. Forensic Sci Int 2008; 180: 105-109.
56. Turner DM. Salvinorin - The Psychedelic Essence of Salvia Divinorum. Panther Press, USA, 1996.
57. USA Today. Powerful but legal hallucinogenic under scrutiny. www.usatoday.com/news/nation/2006-04-02-salvia_x.
58. Valdes III LJ, *Salvia divinorum* and the unique diterpene hallucinogen, salvinorin (divinorin) A. J Psychoactive Drugs 1994; 26: 277–283.
59. Valdes III LJ, Díaz JL, Paul AG. Ethnopharmacology of Ska Maria Pastora (*Salvia divinorum* Epling and Játiva-M). J Ethnopharmacol 1983; 7: 287-312.
60. Valdes III LJ, Butler WM, Hatfield GM, Paul AG, Koreeda M. Divinorin A, a psychotropic terpenoid, and divinorin B from the hallucinogenic Mexican mint *Salvia divinorum*. J Org Chem 1984; 49: 4716–4720.
61. Vohra R, Seefeld A, Cantrell FL, Clark RF. *Salvia divinorum*: Exposures reported to a statewide poison control system over 10 years. J Emerg Med 2009; doi:10.1016/j.jemermed.2009.05.019.
62. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN i wsp. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. Nature 1997; 386: 827–830.
63. Vortherms TA, Roth BL. Salvinorin A: from natural product to human therapeutics. Mol Interventions 2006; 6: 257-265.
64. Yan F, Roth BL. Salvinorin A: A novel and highly selective κ -opioid receptor agonist. Life Sci 2004; 75: 2615-2619.
65. Yan F, Mosier PD, Westkaemper RB, Stewart J, Zjawiony JK, Vortherms TA. Identification of the molecular mechanisms by which the diterpenoid salvinorin A binds to kappa-opioid receptors. Biochemistry 2005; 44: 8643-8651.
66. Zhang Y, Butelman ER, Schlussman SD, Ho A, Kreek MJ. Effects of the plant-derived hallucinogen salvinorin A on basal dopamine levels in the caudate putamen and in conditioned place aversion assay in mice: agonist actions at kappa opioid receptors. Psychopharmacology 2005; 179: 551-558.
67. Zöllner C, Stein C. Opioids. Handb Exp Pharmacol 2007; 177 :31-63.

Adres korespondencyjny:

Jolanta B. Zawilska

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Muszyńskiego 1

90-151 Łódź

tel: (42) 677-9294, e-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl
