

Anna Kowalczyk<sup>1</sup>, Anna Łozak<sup>1</sup>, Zbigniew E. Fijałek<sup>1,2</sup>

## **Aktywność biologiczna surowców roślinnych objętych Ustawą o przeciwdziałaniu narkomanii**

### **Biological activity of plant raw materials subject to the counter drug addiction act**

<sup>1</sup> Z Narodowego Instytutu Leków, Zakład Leków Pochodzenia Naturalnego,  
Zakład Chemii Farmaceutycznej

<sup>2</sup> Z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Zakład Bioanalizy i Analizy Leków

#### **STRESZCZENIE**

Rośliny psychoaktywne towarzyszą człowiekowi od tysięcy lat. Początkowo używane przez kapłanów i medyków w celach rytualnych i leczniczych, dzisiaj stanowią problem społeczny, prowadząc do uzależnienia i śmierci wielu ludzi. W Polsce zasady i tryb postępowania w zakresie przeciwdziałania narkomanii określa ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii wraz z późniejszymi zmianami. Obejmuje ona substancje otrzymywane na drodze syntezy chemicznej, kilkanaście roślin, w tym od dawna znany mak lekarski i konopie siewne, ich przetwory oraz związki wyizolowane z roślin. Substancje roślinne wprowadzone do ustawy podczas nowelizacji 20 marca 2009 roku nie były dotychczas znane w Polsce. Problem ich dostępności w naszym kraju pojawił się od roku 2008, kiedy wchodziły jeszcze w skład legalnie rozprowadzanych tzw. „dopalaczy”. Stan wiedzy odnośnie efektów biologicznych wywoływanych przez włączone do ustawy rośliny jest niewielki. Brakuje informacji na temat mechanizmów działania związków czynnych, a niekiedy nie są znane związki odpowiedzialne za efekt psychoaktywny. Brak świadomości konsekwencji zdrowotnych w perspektywie dłuższego zażywania tych substancji powoduje, że stanowią one duże zagrożenie dla młodych ludzi, chętnie eksperymentujących z nowymi narkotykami. W pracy opisano 16 roślin psychoaktywnych wprowadzonych do ustawy: *Argyrea nervosa*, *Banisteriopsis caapi*, *Calea zacatechichi*, *Catha edulis*, *Echinopsis pachanoi*, *Kava kava*, *Leonotis leonurus*, *Mimosa tenuiflora*, *Mitragyna speciosa*, *Nymphaea caerulea*, *Peganum harmala*, *Psychotria*

#### **ABSTRACT**

Psychoactive plants have been a part of human life for ages. Used by priests and healers for ritual and medical purposes in the past, at present, psychoactive plants pose a social problem leading to addiction and death of many people. In Poland a July 29, 2005 act and alterations of thereof define the principles and the course of action in counteracting drug addiction. The act concerns substances obtained in the process of chemical synthesis, a dozen or so plants, including opium poppy and marihuana, opium poppy and marihuana products, and compounds isolated from plants. Plant substances included in an alteration to a March 20, 2009 act had not been known in Poland before. Problems with the availability of those substances occurred in Poland in 2008, when those substances, called then “designer drugs” or “legal highs,” were considered to be legal. Little is known about the biological effects caused by the plants included in the act. There is a lack of information about the mechanisms of actions of effectual compounds and about compounds responsible for psychoactive influence. A lack of awareness of health consequences stemming from taking those substances for a longer time poses a threat to young people willing to experiment with new narcotics. This essay will describe 16 psychoactive plants included in the act: *Argyrea nervosa*, *Banisteriopsis caapi*, *Calea zacatechichi*, *Catha edulis*, *Echinopsis pachanoi*, *Kava kava*, *Leonotis leonurus*, *Mimosa tenuiflora*, *Mitragyna speciosa*, *Nymphaea caerulea*, *Peganum harmala*, *Psychotria viridis*, *Rivea corymbosa*, *Salvia divinorum*, *Tabernanthe iboga*, *Trichocereus peruvianus*.

viridis, *Rivea corymbosa*, *Salvia divinorum*, *Tabernanthe iboga*, *Trichocereus peruvianus*.

**Słowa kluczowe:** etnobotanika, rośliny, halucynogeny pochodzenia naturalnego

Ludzie od tysięcy lat znali i stosowali narkotyki, jednak wiedza o ich otrzymywaniu i działaniu była zarezerwowana dla wąskiej grupy wtajemniczonych kapłanów i medyków. Wykorzystywali oni narkotyczne działanie roślin do uzdrawiania chorych, np. uśmierzenia bólu oraz w celach rytualnych. Obecnie, w czasach zanikania barier geograficznych, kulturowych i społecznych, wiedza na temat narkotyków jest powszechnie dostępna, a ich pozyskiwanie, pomimo wprowadzonych prawnych ograniczeń, coraz łatwiejsze. Świadczy o tym narastający problem narkomanii na świecie i w Polsce.

Według szacunków Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA) ponad 1 mln osób w Unii Europejskiej rocznie poddawanych jest jakiejś formie leczenia związanego z problemami narkotykowymi. W Europie co roku z powodu używania narkotyków umiera co najmniej 7–8 tys. osób, a przedawkowanie narkotyków jest jedną z głównych przyczyn śmierci ludzi młodych. W latach 2004–2008 r. zgony spowodowane przez narkotyki stanowiły 4% wszystkich zgonów Europejczyków w wieku od 15 do 39 lat, przy czym około trzech czwartych tych przypadków związanych było z opiatami [1].

W Polsce zasady i tryb postępowania w zakresie przeciwdziałania narkomanii określa ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii [2]. Substancje odurzające objęte ustawą zostały określone w załączniku nr 1 do ustawy, a substancje psychotropowe w załączniku nr 2. Podziału środków odurzających na grupy I-N, II-N, III-N i IV-N oraz substancji psychotropowych na grupy I-P, II-P, III-P i IV-P, dokonano w zależności od stopnia ryzyka powstania uzależnienia w przypadku używania w celach innych niż medyczne oraz zakresu stosowania w celach medycznych. Ustawa obejmuje substancje otrzymywane na drodze syntezy chemicznej, kilkanaście roślin, ich przetwory oraz substancje wyizolowane z roślin. Do najbardziej znanych i rozpowszechnionych w Polsce roślin z załącznika I-N należą mak lekarski i konopie siewne.

Mak lekarski (*Papaver somniferum* L.) jest gatunkiem jednorocznej rośliny z rodziny Makowatych (*Papaveraceae*). W łodygach i torebkach (makówkach) maku lekarskiego zawarty jest specyficzny sok mleczny, opium (syn. Laudanum). Zawartość opium w torebkach maku zależy od warunków klimatycznych i odmiany hodowlanej maku. Opium otrzymywane jest głównie z maku uprawianego w Afganistanie, Iranie, Indiach, Tajlandii, Chinach, Rosji, Meksyku. W Polsce zasady uprawy maku,

**Key words:** ethnobotany, plants, hallucinogens of natural origin

People have known and taken narcotics for ages, yet only a small circle of initiated priests and healers had the knowledge how to obtain and use them. They used the plants to heal the sick, e.g. to relieve pain and to carry out rituals. At times of vanishing geographical, cultural and social barriers, the knowledge about narcotics is universally accessible and the ways of obtaining them are easier and easier. And a growing problem of drug addiction all over the world and in Poland is a proof of that.

The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) has estimated that every year over one million of European Union citizens are treated for drug condition. About seven to eight thousand Europeans die because of drug use every year and drug overdose is one of the main causes of death among young people. Between 2004 and 2008 drug death rate accounted for four percent of all deaths of Europeans aged between 15 and 39, where three fourths of deaths were opiate-related [1].

In Poland a July 29, 2005 act defines the principles and the course of action in counteracting drug addiction [2]. Intoxicants and psychotropic drugs included in the act were defined in the first and second annexes to the act respectively. Intoxicants and psychotropic drugs were divided into groups I-N, II-N, III-N and IV-N, and I-P, II-P, III-P and IV-P, respectively. The division was made considering both the level of the risk of developing addictions caused by the use of drugs for other than medical purposes and the scope of the medical use. The act concerns synthesized substances, a dozen or so plants, plant products, and compounds isolated from plants. Opium poppy and marihuana are the best-known and popular plants in Poland included in the I-N annex to the act.

Opium poppy (*Papaver somniferum* L.) is an annual species of the *Papaveraceae* family. Its stem and boll (poppy head) contain specific milk juice – opium (Laudanum). The amount of opium in the bolls depends on the climatic conditions and the variety of the poppy breed. Opium is mainly obtained from poppy grown in Afghanistan, Iran, India, Thailand, China, Russia, and Mexico. The act regulates poppy growing in Poland. Low-morphine poppy (a plant which contains under 0,06 percent of morphine in the boll without seeds with a seven-centimetre stem adjacent to it) is grown for food and seeds, while poppy, except low-morphine poppy, is grown for seeds and pharmaceutical industry. Opium has been a well-known narcotic for a long time. The written

reguluje ustawa. Uprawy maku niskomorfinowego (roślina w torebce bez nasion, wraz z przylegającą łodygą o długości 7 cm, zawiera poniżej 0,06% morfiny) prowadzone są na cele spożywcze i nasiennictwa, natomiast uprawa maku, z wyłączeniem maku niskomorfinowego, prowadzona jest wyłącznie dla przemysłu farmaceutycznego i nasiennictwa. Opium to od dawna znany narkotyk. Dowody w postaci pisanych przekazów, świadczące o znajomości otrzymywania z maku produktu narkotycznego pochodzą z VIII w p.n.e. [3]. Opium to również alkaloidowy surowiec farmaceutyczny, zawierający około 40 różnych alkaloidów, głównie: morfinę (8-14%), kodeinę (0,7-3%), noskapinę (narkotyne 2-8%), papawerynę (0,5-1,3%), tebainę (0,2-1%) [4]. Alkaloidy obecne są w soku mlecznym we wszystkich organach rośliny z wyjątkiem nasion, które praktycznie ich nie zawierają. Wśród polskich narkomanów popularne są głównie 2 przetwory. Przyjmowana doustnie zupa makowa, tzw. „makiwara”, wywar ze słomy makowej, który zawiera alkaloidy i części roślin oraz „kompot” (hera, heroína polska, heroína brudna), domowy produkt acetylacji alkaloidów maku, wprowadzany do organizmu drogą dożylną. Produkty rodzimej, prymitywnej obróbki słomy makowej zawierają alkaloidy w zmiennych ilościach i proporcjach, co sprawia, że przyjmowana dawka może być za każdym razem inna, a efekty jej działania nieprzewidywalne i zagrażające życiu. Morfina i jej pochodne wywierają działanie, łącząc się z receptorami opioidowymi, głównie typu  $\mu$ . Działa uspokajająco i przeciwlękowo, poprawia samopoczucie, zmniejsza zdolność odczuwania bólu, może działać euforyzująco [5]. W medycynie stosowana jest jako lek przeciwbólowy o bardzo silnym działaniu. Maksymalna dawka dobową morfiny dla podania doustnego lub dożylnego wynosi 0,1 g, a dla podania parenteralnego 0,06 g w zaawansowanej chorobie nowotworowej [6]. W zatruciu ostrym morfina wywołuje depresję ośrodkowego oddechowego i porażenie oddechu, co jest najczęstszą przyczyną zgonów. Inne objawy to nudności, wymioty, bledź skóry, skurcz mięśni gładkich przewodu pokarmowego, zaparcia, szpilkowate źrenice. Opioidy mogą powodować uwalnianie histaminy, co może wywołać skurcz oskrzeli. Podstawowym niebezpieczeństwem podawania morfiny jest rozwój tolerancji, a następnie uzależnienie. Silniejszym środkiem uzależniającym od morfiny jest diacetylmorfina (heroína). Powoduje szybsze wyniszczenie organizmu i uszkodzenia narządów wewnętrznych niż morfina, a zażywana w formie donosowej, wywołuje martwicę błony śluzowej nosa. Obecnie używanie heroíny, a zwłaszcza jej wstrzykiwanie, wciąż stanowi przyczynę największej zachorowalności i śmiertelności związanej z używaniem narkotyków w Unii Europejskiej. Problemowe używanie opioidów dotyczy od 1,2 do 1,5 mln Europejczyków, a większość osób rozpoczynających leczenie deklaruje opioidy jako swój główny narkotyk. W wielu państwach wschodniej

tradition shows evidence that people knew how to obtain a narcotic product from poppy in the eighth century B.C. [3]. Opium is also alkaloid pharmaceutical material, containing about 40 different alkaloids, mainly: morphine (8-14 percent), codeine (0,7-3 percent), noscapine (narcotine 2-8 percent), papaverine (0,5-1,3 percent), and thebaine (0,2-1 percent) [4]. There are alkaloids in milk juice of all plant organs, excluding seeds. Two most popular products among Polish drug addicts are: poppy soup, called “poppy tea,” decoction of poppy straw, which contains alkaloids and plant parts, administered orally, and “black tar” (junk, Polish heroin, dirty heroin), a home-made product of acetylated poppy alkaloids, administered intravenously. Products of poppy straw of native primitive processing contain different amounts and proportions of alkaloids, which means taking variable doses of the substance each time and running unpredictable and life-threatening risks. Morphine and its derivatives have effect when they combine with opioid receptors, mainly of type  $\mu$ . Morphine has a soothing and anxiolytic effect, improves recipient’s physical and mental state, decreases the ability to feel pain, may also have a euphoric effect [5]. It is used in medicine as a very strong painkiller. A maximum daily dose of morphine is 0,1 gram administered orally or per rectum and 0,06 gram given parenterally to patients suffering from advanced cancer [6]. Morphine overdose causes respiratory center depression and respiratory paralysis, the latter being the most common cause of deaths. Other symptoms include nausea, vomiting, paleness, contractions of smooth muscles of the gastro-intestinal tract, constipation, and pin-point pupils. Opioids may also release histamine which may cause contraction of the bronchia. Developing a tolerance followed by an addiction to morphine are the most basic dangers of administering the substance. Diacetylmorphine (heroin) is even a stronger addictive substance. It ravages the body and damages internal organs faster than morphine. It causes necrosis of nasal mucous membrane, if taken nasally. Nowadays using heroin, injecting it in particular, is the cause of the highest drug-related incidence and death rates in the European Union. Problematic use of opioids concerns 1,2 to 1,5 million of Europeans, and a majority of people who start treatment report that opioids are their main narcotic. In many countries of Eastern Europe opioids are still frequently administered intravenously. Opioid-related problems in the region are the cause of a significant percentage of HIV infections and drug-related deaths [1].

Cannabis sativa has also been known in Poland for a long time. It is an annual herbaceous plant of the Cannabinaceae family. It comes from Asia and it is grown for industrial purposes all over the world, including Europe. The seeds and stems of hemp provide oil, used for

Europy nadal najczęstszą drogą używania opioidów jest podanie dożylnie. Problemy związane z opioidami w tym regionie obejmują wysoki odsetek zakażeń wirusem HIV oraz zgonów wywołanych używaniem narkotyków [1].

Drugim surowcem roślinnym znanym od dawna w Polsce są konopie siewne *Cannabis sativa*. Jest to roślina zielna, jednoroczna, z rodziny Cannabinaceae. Pochodzi z Azji, a uprawia się ją w wielu krajach, również w Europie, w celach przemysłowych. Nasiona konopi dostarczają oleju tłustego, stosowanego do wyrobu farb i pokostów, a łodygi – włókien, służących do sporządzania sznurów i powrozków. Konopie siewne nie wykazują właściwości halucynogennych, ze względu na niewielkie ilości kanabinoidów w liściach i kwiatostanach żeńskich. Surowiec narkotyczny pochodzi z ziela konopi odmiany indyjskiej (marihuany) *Cannabis sativa* var. *Indica*. Roślina występuje w Indiach, Iranie, Afganistanie, Meksyku, uprawiana jest (najczęściej nielegalnie) w strefach tropikalnych, subtropikalnych i umiarkowanych. Jest to roślina dwupienna. Niepozorne kwiaty żeńskie i górne liście rośliny są silnie ogruczołone. W gruczołach występują związki o charakterze żywic, tzw. kanabinoidy. Kanabinoidy o działaniu halucynogennym (kanabinole), obecne w konopiach, to: tetrahydrokanabinol (THC), kanabinol (CBN), kanabidiol (CBD), kwas kanabidiolowy (CBDA). Najwięcej THC występuje w oleju haszysowym (do 50%), otrzymywanym z haszyszu, czyli żywicy wydzielanej przez żeńskie kwiatostany w okresie kwitnienia. Haszysz zawiera do 12% THC, a marihuana (mieszanka suchych, górnych liści i kwitnących szczytów żeńskich roślin konopi indyjskich) 2-6% THC [7]. Zawartość THC w produktach kanabis waha się w szerokich granicach, w zależności od surowca roślinnego i metod jego obróbki [8]. Głównym sposobem stosowania konopi w celu narkotycznym jest ich palenie. W jednym papierosie (skręcie „joints”) jest około 300-400 mg ziela, stąd wypalenie papierosa zawierającego 1-30 mg THC wystarczy, aby wchłonąć dawkę progową wynoszącą około 2 mg i osiągnąć efekt narkotyczny. Na organizm działa około 20% dawki zawartej w papierosie, z czego tylko 1%, czyli około 0,1 mg przechodzi przez barierę krew-mózg. Wynika z tego, że THC należy do grupy substancji o wysokiej aktywności farmakologicznej. THC oddziałuje na receptory kanabinoidowe CB<sub>1</sub> (obecne w mózgu) i CB<sub>2</sub> (występują głównie w tkankach obwodowych, natomiast w mózgu są w bardzo małych ilościach) [4]. W 1. fazie występuje euforia, zadowolenie, napadowy śmiech, gadulstwo, w 2. fazie halucynacje, zmiana percepcji czasu i odległości, wyostrenie zmysłów (wzroku, słuchu), doznań seksualnych. W zatruciu rozwija się psychoza z depersonalizacją, urojeniami, goniąwą myślową. Występuje przyspieszenie tętna, podrażnienie błon śluzowych dróg oddechowych, ból głowy, częstomocz, bledność skóry. Dochodzi do wysuszenia błony śluzowej jamy ustnej i przekrwienia

producing paint and varnish, and fibres, used for making strings and ropes, respectively. *Cannabis sativa* does not have hallucinogenic properties because of small amounts of cannabinoids in its leaves and female inflorescence. Narcotic material comes from *Cannabis sativa* var. *Indica* (marijuana). This plant can be found in India, Iran, Afghanistan, and Mexico. It is grown in tropical, subtropical and moderate climates (usually illegally). It is a dioecious plant. Inconspicuous female flowers and upper plant leaves have glands and resin containing compounds called cannabinoids. Cannabinoids which have a hallucinogenic effect (cannabinols) and occur in *Cannabis sativa* include: tetrahydrocannabinol (THC), cannabinol (CBN), cannabidiol (CBD), and cannabidiol acid (CBDA). Most of THC can be found in hashish oil (up to 50 percent), obtained from hashish – resin secreted by female inflorescence during blooming. Hashish contains up to 12 percent of THC, and marijuana (a mixture of dry, upper leaves and blooming tops of female *Cannabis sativa* var. *Indica*) contains from two to six percent of THC [7]. The amount of THC in the products of cannabis varies according to the plant material and the methods of processing [8]. *Cannabis sativa* is mostly used for smoking for narcotic effect. There is about 300-400 milligrams of herb in one cigarette (joint), hence smoking one cigarette containing one to 30 milligrams of THC is enough to absorb a threshold dose of about two milligrams and to feel the narcotic effect. About 20 percent of dose included in one cigarette affects the system, out of which one percent, about 0,1 milligram, crosses the blood-brain barrier. It appears that THC belongs to a group of substances of high pharmacological activity. THC affects cannabinoid receptors CB<sub>1</sub> (found in the brain) and CB<sub>2</sub> (usually found in peripheral tissues and in the brain in greater amounts) [4]. Euphoria, satisfaction, bursts of laughter, garrulousness appear in phase one. Hallucinations, a change in the perception of time and distance, sharpening of senses (eyesight, hearing) and of sexual sensation occur in phase two. Psychosis with depersonalization, delusions, and racing thoughts develops in poisoning. Quickened pulse, irritation of the mucous membrane of the respiratory track, headaches, pollakisuria, paleness, drying out of the mucous membrane of the mouth, and conjunctival hyperaemia can also be observed. The addiction is the cause of lowering of the intellect and disappearance of higher emotions. It is a psychological addiction.

The alterations to the March 20, 2009 act on countering drug addiction introduced 16 plants, which had not been known in Poland before [2]. Problems with the availability of those substances occurred in Poland in 2008, when those substances, called then “designer drugs” or “legal highs,” were considered to be legal. Little is known about the biological effects caused by the plants included in the act. There is a lack of information about



spojówek. Nałóg prowadzi do obniżenia intelektu i zaniku uczuć wyższych. Uzależnienie ma charakter psychiczny.

Podczas nowelizacji 20 marca 2009 r. do ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii wprowadzono 16 roślin, które nie były dotychczas znane w Polsce [2]. Problem ich dostępności w naszym kraju pojawił się od roku 2008, kiedy wchodziły jeszcze w skład legalnie rozprowadzanych tzw. „dopalaczy”. Stan wiedzy odnośnie efektów biologicznych wywoływanych przez włączone do ustawy rośliny jest niewielki. Brakuje informacji na temat mechanizmów działania związków czynnych, a niekiedy nie są znane związki odpowiedzialne za efekt psychoaktywny. Brak świadomości konsekwencji zdrowotnych w perspektywie dłuższego zażywania tych substancji powoduje, że stanowią one duże zagrożenie dla młodych ludzi, chętnie eksperymentujących z nowymi narkotykami.

W pracy opisano 16 roślin wprowadzonych do wykazu środków odurzających grupy I-N Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii. Ustawą objęte są rośliny żywe, susz, nasiona, wyciągi oraz ekstrakty.

*Argyreia nervosa* (powój hawajski) i *Rivea corymbosa* (syn. *Turbina corymbosa*) z rodziny Convolvulaceae, występują w południowej Azji, Afryce i Ameryce Środkowej. Nasiona tych roślin zawierają alkaloid ergolinowy, erginę (amid kwasu lizergowego, LSA) [9, 10], który jest analogiem strukturalnym halucynogennego LSD (dietylamidu kwasu lizergowego). Ziarna powoju zawierają również inne alkaloidy, m.in. izoerginę, lizergol, izolizergol, które nie wykazują działania halucynogennego. W celu wywołania efektu halucynogennego zjadane są całe lub zmielone nasiona, lub stosowany jest napój otrzymany po namoczeniu nasion w wodzie. W przypadku powoju hawajskiego 5-10 nasion dostarcza 2-5 mg LSA, co jest dawką wystarczającą do wywołania halucynacji. Efekt odurzenia trwający 4-8 h jest porównywalny do doznań występujących po LSD. Osoby przyjmujące LSA odczuwały mdłości, jądłowstręt, niepokój, skłonności samobójcze, strach przed obłąkaniem, wypaczone poczucie czasu oraz zaniki pamięci. U niektórych występowały takie objawy, jak tachykardia, nadciśnienie, rozszerzenie źrenic, rumień i wielomocz [9].

*Banisteriopsis caapi* to winorośl z rodziny Malpighiaceae, występująca w Ameryce Południowej, głównie w Brazylii, Boliwii, Kolumbii, Ekwadorze i Peru. Główne związki aktywne rośliny to alkaloidy  $\beta$ -karbolinowe (banistenozyd A, banistenozyd B, harmina, tetrahydroharmina THH, harmol, tetrahydronorharmina THNH, harmalina), które są inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) oraz proantocjanidyny (epikatechina i procjanidyna B2) o działaniu antyoksydacyjnym. Największą zawartość głównych chemicznych i bioaktywnych markerów stwierdzono w wysuszonej korze dużych gałęzi [11]. Roślina tradycyjnie używana jest przez miejscową ludność

the mechanisms of actions of effectual compounds and about compounds responsible for psychoactive influence. A lack of awareness of health consequences following from taking those substances for a longer time poses a threat to young people willing to experiment with new narcotics.

This essay will describe 16 psychoactive plants included in the list of intoxicants in group I-N of the act on countering drug addiction. The act concerns live plants, dried fruit, seeds, and extracts.

*Argyreia nervosa* (Hawaiian Baby Woodrose) and *Rivea corymbosa* (*Turbina corymbosa*) of the Convolvulaceae family are native to Southern Asia, Africa, and Central America. The seeds of those plants contain ergoline alkaloid, ergine (d-lysergic acid amide, LSA) [9, 10], which is a structural analogue of hallucinogenic LSD (lysergic acid diethylamide). Bindweed seeds also contain other alkaloids, among others: isoergine, lysergol, izolizergol, which do not cause hallucinogenic effect. In order to cause hallucinogenic effect either whole or ground seeds have to be eaten or a drink obtained from soaking seeds in water has to be drunk. In case of Hawaiian Baby Woodrose, five to 10 seeds provide two to five milligrams of LSA, a dose big enough to cause hallucinations. The intoxication effect lasts from four to eight hours and is comparable to sensations occurring after LSD. LSD users felt nausea, fear of madness, had anorexia nervosa, anxiety, suicidal tendencies, distorted sense of time, and memory lapses. Tachycardia, hypertension, pupil dilation, erythema, and polyuria were also observed [9].

*Banisteriopsis caapi* is a vine of the Malpighiaceae family native to South America, mainly to Brazil, Bolivia, Columbia, Ecuador, and Peru. The main active compounds of the plant are  $\beta$ -carboline alkaloids (banistenoside A, banistenoside B, harmine, tetrahydroharmine THH, harmol, tetrahydronorharmine THNH, harmaline), which are inhibitors of monoamine oxidases (MAO) and proanthocyanidin (epicatechins and procyanidin B2) and have an antioxidant effect. The greatest amount of main chemical and bioactive indices has been located in dried bark of big branches [11]. Traditionally the plant has been used by the local population for preparing a psychoactive drink called ayahuasca, also known as caapi, hoasca, natema or yage. The drink is obtained by cooking *Banisteriopsis caapi* with *Psychotria viridis* or *Mimosa tenuiflora*, which contain dimethyltryptamine (DMT). MAO indices which can be found in *Banisteriopsis caapi* prevent psychoactive DMT from decaying when administered orally [12]. Considering the fact that catecholamines affect metabolism and have antioxidant properties, research is being conducted if *Banisteriopsis caapi* can be used to alleviate symptoms of neurological distortions, mainly in Parkinson's disease [13].

do przygotowania psychoaktywnego napoju ayahuasca, znanego również jako caapi, hoasca, natema czy yage. Napój otrzymuje się przez gotowanie *Banisteriopsis caapi* z *Psychotria viridis* lub *Mimosa tenuiflora*, które zawierają dimetylotryptaminę (DMT). Obecność inhibitorów MAO w *Banisteriopsis caapi* zapobiega rozkładowi psychoaktywnej DMT po podaniu doustnym [12]. Ze względu na wpływ na metabolizm amin katecholowych, a także na właściwości antyoksydacyjne, prowadzone są badania nad możliwością wykorzystania *Banisteriopsis caapi* do łagodzenia objawów zaburzeń neurologicznych, głównie w chorobie Parkinsona [13].

*Calea zacatechichi* (*Calea ternifolia*) z rodziny Asteraceae, występuje w suchych lasach od centralnego Meksyku do Kostaryki. Roślina cieszy się popularnością jako remedium medycyny meksykańskiej. „Zacatechichi” w języku Nahuatl oznacza gorzka trawa. Inne nazwy Calei to „zioło snu”, „psia trawa”, „boski liść”. Napary wodne sporządzone z liści Calei podaje się pacjentom w szpitalu jako środek o działaniu przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym, a tradycyjnie Indianie Mixe używają odwarów do tamowania krwotoków, w malarii, przywrzycy i biegunkach [14, 15]. Z rośliny wyizolowano głównie laktony seskwiterpenowe z grupy germakranolidów, które wykazują aktywność przeciwpierwotniakową [16] oraz flawonoidy. Dotychczas nie wykazano oddziaływania rośliny na żadne receptory OUN. Wpływ Calei dotyczy wydłużenia czasu trwania fazy REM snu. W wyniku badań prowadzonych na ochotnikach, podanie ekstraktu z rośliny powodowało zwiększenie liczby spontanicznych wybudzeń w fazie REM oraz zwiększenie częstości występowania lunatyzmu [17].

*Catha edulis* jest krzewem lub małym drzewem z rodziny Celastraceae uprawianym w Jemenie, Etiopii i Somalii. Świeże liście i pędy, nazywane potocznie khat, stosowane są jako naturalny środek pobudzający OUN. Na rynku dostępne są 2 rodzaje khatu: „shrub drug”, czyli liście oraz „tree drug” - pędy z małymi listkami. Pędem przypisuje się silniejsze właściwości stymulujące oraz dłuższą trwałość. Główną substancję psychoaktywną khatu jest katynon (S(-)- $\alpha$ -aminopropiofenon). Inne mniej aktywne alkaloidy to katyna (S,S-(+)-norpseudoefedryna) i R,S(-)-norefedryna. Katynon i katyna występują zazwyczaj w stężeniu 1% w liściach oraz 2-5% w pędach w przeliczeniu na suchą masę. Największą ilość katynonu zawierają młode, bezlistne pędy, gdzie związek stanowi około 50% wszystkich fenylpropyloamin oraz świeże liście [18]. Zawartość katynonu w liściach zmniejsza się w miarę ich wysychania, kiedy katynon przekształca się w mniej aktywną katynę. Dlatego, chociaż roślinę można kupić na całym świecie, najczęściej stosuje się ją w miejscach, w których występuje naturalnie. W trakcie żucia świeżych liści około 90% zawartego w roślinie

*Calea zacatechichi* (*Calea ternifolia*) of the Asteraceae family is native to dry forests in the areas stretching from Central Mexico to Costa Rica. The plant is considered to be a remedy in Mexican medicine. “Zacatechichi” in Nahuatl language means bitter grass. It is also known under the name of Calei which means “Dream Herb,” “Bitter Grass,” and “Leaf of God.” Water infusions prepared from Calei leaves are administered to patients in hospitals as an anti-inflammatory and a febrifuge, and traditionally Mixe Indians use decoctions for stemming bleeding, in malaria, distomiasis, and diarrhea [14, 15]. Sesquiterpene lactones of the germacranolid group which show antiprotozoal activity [16] and flavonoids have been isolated from the plant. It has not been proved yet that the plant affects OUN receptors. The effect of Calei refers to the lengthening of the REM sleep. Research conducted on a group of volunteers has shown that administering the plant extract increased the number of spontaneous awakenings during the REM sleep and the incidence of sleepwalking [17].

*Catha edulis* is a shrub or a small tree of the Celastraceae family native to Yemen, Ethiopia, and Somalia. Fresh leaves and shoots, popularly called khat, are used as a natural OUN stimulant. There are two kinds of khat available on the market: “shrub drug” – the leaves and “tree drug” – the shoots with small leaves. Shoots are said to be stronger and longer-lasting stimulants. The main psychoactive substance of khat is cathinone (S(-)- $\alpha$ -aminopropiofenon). Cathine (S,S-(+)-norpseudoefedryna) and R,S(-)-norepinephrine are considered to be less active alkaloids. Cathinone and cathine usually occur in concentration one per mil in leaves and two to five per mil in shoots calculated on a dry-matter basis. Young, leafless shoots in which the compound constitutes about 50 percent of all phenylpropylamines and fresh leaves contain the largest amount of cathinone [18].

The amount of cathinone in leaves decreases as they get dry and as it changes into a less active cathine. Although the plant is available all over the world, it is most often used in its native areas. Chewing fresh leaves releases about 90 percent of cathinone from the plant material into the mouth [19]. Alkaloids are released from the plant material very quickly. They increase heart beat and blood pressure and decrease appetite and metabolism, leading to losing body weight. Because of its effects, *Catha edulis* is used as an effective, though dangerous and usually illegal, appetite suppressant [20]. It has been proved that khat has an induced effect on the development of free radicals in keratinocytes and fibroblasts of the mouth, on the induction of apoptosis, on the adrenotropic function, and on low fertility in men [21].

katynonu ulega uwolnieniu z materiału roślinnego do jamy ustnej [19]. Alkaloidy uwalniają się z materiału roślinnego bardzo szybko. Działając ośrodkowo, powodują przyspieszenie akcji serca i podwyższenie ciśnienia krwi oraz spadek apetytu i pobudzenie metabolizmu, prowadząc w konsekwencji do obniżenia masy ciała. Z tego powodu *Catha edulis* stosowana jest jako skuteczny, choć niebezpieczny i najczęściej nielegalny środek odchudzający [20]. Wykazano indukujący wpływ khatu na powstawanie wolnych rodników w keratynocytach i fibroblastach jamy ustnej, indukcję apoptozy, wpływ na funkcję adrenokortykotropową, obniżenie płodności u mężczyzn [21].

Kava-Kava (*Piper methysticum*) jest krzewem z rodziny Piperaceae, rosnącym na Fidżi i innych wyspach południowego Pacyfiku. Wyspiarze od tysięcy lat sporządzali tradycyjny napój z kłączy kava, spożywany podczas wydarzeń towarzyskich i religijnych. Nazwa *Piper methysticum* znaczy „odurzający pieprz” i stanowi jednocześnie opis właściwości rośliny, stosowanej w zwalczaniu stresu, niepokoju oraz trudności z zasypianiem [22]. Ze względu na antyseptyczne właściwości pieprzu metystynowego, w medycynie ludowej był on stosowany w leczeniu ostrej i przewlekłej biegunki, chorobach dróg rodnych, chorobach wenerycznych, nocnym nietrzymaniu moczu i innych schorzeniach układu moczowo-płciowego. Działanie bakteriobójcze Kava kava wykorzystywano w leczeniu gruźlicy i innych chorób układu oddechowego, a także zgorzeli [23]. Napój otrzymywany z kłączy rośliny przez ekstrakcję wodą lub mleczkiem kokosowym, posiada wiele lokalnych nazw, takich jak kawa-kawa, ava ava, awa awa, yati, yagona czy yangona. Substancjami czynnymi odpowiedzialnymi za aktywność biologiczną rośliny są kavalaktony, w tym sześć głównych związków kawaina, metystycyna, jangonina, dihydrometystycyna, dihydrokawaina oraz dihydrojanganonina. W kłączach rośliny występują głównie kawaina i metystycyna, podczas gdy w częściach naziemnych rośliny dominują dihydrometystycyna i dihydrokawaina. Zawartość kavalaktonów w suszonym surowcu zależy od wieku rośliny oraz warunków jej wzrostu [23, 24]. Pieprz metystynowy wykazuje działanie uspokajające, miorelaksacyjne, przeciwbólowe, przeciwdrgawkowe, znieczulające, antyarytmiczne, przeciwwzkrzepowe, neuroprotektoryjne oraz rozkurczające, co przyczyniło się do jego popularności w krajach zachodnich. Stosowano głównie ekstrakty o zawartości 30-70% kavalaktonów w postaci napoju, tabletek lub kapsułek [25]. Działanie przeciwlękowe ekstraktów z kłączy kava-kava określono jako porównywalne z efektywnością buspironu lub opipramolu. Kłącze Kava-Kava wprowadzone zostało w 1914 roku do Farmakopei Brytyjskiej, a w 1950 r. do Farmakopei Amerykańskiej. Surowiec stanowią wysuszone kłącza pozbawione korzeni, zawierające nie

Kava-Kava (*Piper methysticum*) is a shrub of the Piperaceae family native to Fiji and other islands of the southern Pacific. Islanders have prepared a traditional drink from kava rhizomes and served it during social and religious events. *Piper methysticum* means “intoxicating pepper” and describes the properties of the plant which is used to eliminate stress, anxiety, and difficulties in falling asleep [22]. Because of the antiseptic properties of intoxicating pepper, it was used in folk medicine for treating acute and chronic diarrhea, genital tract diseases, venereal diseases, lack of bladder control at night and other diseases of the urinary-sexual system. The antibacterial effect of Kava-Kava was used for treating tuberculosis and other diseases of the respiratory tract, including gangrene [23]. A drink obtained from plant rhizomes in the process of water or coconut milk extraction is called kava-kava, ava ava, awa awa, yati, yagona or yangona. Kavalactones, including six major compounds kavain, methysticin, yangonin, dihydromethysticin, dihydrokawain, and dihydrojanganonin, are active substances responsible for biological activity of the plant. While kavain and methysticin are mainly in the rhizomes of the plant, dihydromethysticin and dihydrokawain dominate in the terrestrial parts of the plant. The amount of kavalactones in dry material depends on the age of the plant and the conditions of its growth [23, 24]. A soothing, myorelaxing, painkilling, anticonvulsant, anesthetic, antiarrhythmic, anticoagulant, neuroprotective, diastolic effect of intoxicating pepper increased its popularity in western countries. Extracts containing from 30 to 70 percent of kavalactones in liquid, pills or capsules were used [25]. The efficiency of the treatment of anxiety with the extracts from the rhizomes of kava-kava was compared to the efficiency of buspirone or opipramol. The rhizome of Kava-Kava was introduced to the British Pharmacopoeia in 1914 and to the American Pharmacopoeia in 1950. Dry rhizomes without roots contain no less than three and a half percent of kavalactones calculated on a kavain basis. Because of a possible hepatotoxic effect of kava-kava, its products have been withdrawn or their use limited in many countries in Europe, Canada and Australia. Research is being done on the hepatotoxicity of kavalactones. Other compounds of the extracts of kava-kava, e.g. *piper methysticum*, which comes from the additives of the terrestrial parts of the plant, or the composition of the product dependent on the methods of obtaining the extract might be responsible for this toxic effect [26-28].

*Leonotis leonurus* of the Lamiaceae family is a shrub native to southern Africa. It is also called “Wild dagga,” “Umunyane,” “Lebake,” or “Umhlahlampetu.” Lion’s Ear” or “Lions Tail” reached Europe as an ornamental plant. In the African tradition, it was smoked as a hemp substitute



mniej niż 3,5% kawalaktanów w przeliczeniu na kawainę. Pomimo tego, ze względu na prawdopodobne działanie hepatotoksyczne, produkty z kawa-kawa zostały wycofane lub ograniczono ich stosowanie w wielu krajach Europy, w Kanadzie i Australii. Aktualnie prowadzone są badania nad hepatotoksycznością kawalaktanów. Być może za działanie toksyczne odpowiedzialne są inne związki zawarte w ekstraktach z kawa-kawa, np. pipermetystycyna, pochodząca z domieszek naziemnych części rośliny lub różny skład produktu uzależniony od metody otrzymania ekstraktu [26-28].

*Leonotis leonurus* to krzew z rodziny *Lamiaceae*, występujący na dużym obszarze południowej Afryki. Nazywany na tych terenach „Wild dagga”, „umunyane”, „lebake” czy „umhlahlampetu”. Do Europy „lwie ucho” („lwi ogon”) sprowadzono jako roślinę ozdobną. W afrykańskiej tradycji palono liście jako substytut konopi, o słabszych właściwościach psychoaktywnych. Głównymi związkami *Leonotis leonurus* są laktony diterpenowe o charakterze żywic: leonuryna, marrubina, leonityna oraz taniny, chinony, saponiny i triterpeny [29, 30]. W wodnych i alkoholowych ekstraktach z liści stwierdzono obecność znacznych ilości polifenoli i flawonoidów [31]. Napary i odwary z liści i kwiatów używane były w medycynie tradycyjnej jako lek na epilepsję [32], w przeziębieniu, zapaleniu oskrzeli, kaszlu, nadciśnieniu, bólach głowy, bólach miesiączkowych oraz jako środek przeczyszczający i przeciworobaczy. Zewnętrznie odwary stosowano w owrzodzeniu i egzemie skóry oraz po ukąszeniu przez węże, skorpiony, pająki czy pszczoły. Zastosowanie *Leonotis leonurus* w medycynie tradycyjnej znajduje obecnie potwierdzenie w badaniach. Przeprowadzone badania *in vitro*, wskazują na właściwości przeciworobacze, szczególnie przeciw nicieniom [33] oraz przeciwbakteryjne i działanie przeciwzapalne, poprzez hamowanie COX-1 [34].

*Mimosa tenuiflora* z rodziny *Mimosaceae*, występuje na terenie Ameryki Południowej i Środkowej. W medycynie ludowej kora korzeni stosowana była w leczeniu chorób skóry, poparzeń, ran oraz jako środek przeciwzapalny. Jako remedium używa się wysuszonej, sproszkowanej kory, przykładanej bezpośrednio na obrażenia lub w postaci ekstraktów wodnych. Za działanie gojące, przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe odpowiadają saponiny steroidowe (mimonosydy A, B i C), taniny oraz arabinogalaktany zawarte w korze pozyskiwanej z pnia rośliny [35, 36]. Kora korzeni *Mimosa tenuiflora*, zawierająca N,N-dimetylotryptaminę (DMT) jest jednym z głównych składników psychoaktywnego napoju „jurema wine” („cudowny napój”), sporządzanego przez rdzenną ludność północno-wschodniej Brazylii. W skład napoju wchodzi również roślina zawierająca inhibitory MAO, co zapobiega metabolizmowi DMT po podaniu doustnym [37].

for weaker psychoactive properties. The main compounds of *Leonotis leonurus* are diterpenoid resin lactones: leonurus, marrubiin, leonotis and tannins, quinones, saponins, triterpene [29, 30]. Significant amounts of polyphenols and flavonoids have been found in water and spirituous extracts made from leaves [31]. Brews and decoctions made from leaves and flowers were used in traditional medicine for treating epilepsy [32], cold, bronchitis, cough, hypertension, headaches, period pains as well as a laxative and an anthelmintic. Decoctions were also used externally for treating ulceration and eczematous dermatitis as well as snake and spider bites, scorpion and bee stings. Current research confirms the use of *Leonotis leonurus* in traditional medicine. *In vitro* research has indicated anthelmintic, anti-nematode and antibacterial [33] properties and anti-inflammatory effect in particular, by inhibiting COX-1 [34].

*Mimosa tenuiflora* of the *Mimosaceae* family is native to Southern and Central Americas. In folk medicine, the bark of the roots was used for treating dermatopathies, burns, and wounds and was used as an anti-inflammatory. As a remedy, dry, powdered bark or water extracts are used for treating injuries. Steroidal saponins (mimonoside A, B and C), tannins and arabinogalactans contained in the bark obtained from the plant trunk have healing, anti-inflammatory and antimicrobial effect [35, 36]. *Mimosa tenuiflora*, the bark of the roots, containing N,N-dimethyltryptamine (DMT), is one of the main ingredients of psychoactive drink “jurema wine” (“miracle drink”) prepared by indigenous population of Northeast Brazil. The drink is composed of plants containing MAO inhibitors, which prevents metabolism of DMT when administered orally [37].

*Mitragyna speciosa* of the *Rubiaceae* family is an endemic species native to Southeast Asia. Its leaves, known as “kratom”, “ketum”, or “biak-biak”, were used as a substitute for opium in Thailand and Malaysia. Because of their opioid and cocaine-like properties, they were used by workers in sun-drenched areas to build up stamina and combat fatigue. Kratom was also used in traditional medicine for treating cough, diarrhea, muscle pains, hypertension, and morphine addiction [38]. Indole alkaloids, mainly mitragynine and 7-hydroxymitragynine, paynantheine, speciogynine, and speciociliatine are active substances contained in the plant [39]. Because of its psycho-stimulating and euphoria-inducing properties, kratom was overused in addiction treatment and was made illegal in Thailand and Australia. Thanks to online retailing, the plant became available to recipients all over the world as a substitute for illegal opioids [40]. Mitragynine binds with opioid receptors to various degrees. Mitragynine has a close binding affinity towards  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -, receptors. 7-hydroxymitragynine has an anti-



Mitragyna speciosa z rodziny Rubiaceae, to gatunek endemiczny regionów południowo-wschodniej Azji. Liście rośliny znane są pod nazwą „kratom”, „ketum” lub „biak-biak”. W Tajlandii i Malesji tradycyjnie używane były jako substytut opium. Ze względu na właściwości opioidowe i kokainopodobne, stosowane były przez ciężko pracujących robotników w miejscach silnie nasłonecznionych, w celu podniesienia wytrzymałości i zwalczania zmęczenia. Ponadto kratom był używany w medycynie tradycyjnej w kaszlu, biegunkach, bólach mięśniowych, nadciśnieniu oraz w leczeniu uzależnienia morfinowego [38]. Substancje aktywne zawarte w roślinie to alkaloidy indolowe głównie mitragynina oraz 7-hydroksymitragynina, pajnanteina, speciogynina, speciocyliatyna [39]. Z powodu właściwości psychostymulujących oraz euforyzujących, kratom był nadużywany w leczeniu uzależnień, przez co został uznany w Tajlandii i Australii za roślinę nielegalną. Możliwość handlu przez Internet spowodowała zaś, że roślina trafiła do odbiorców na całym świecie, stanowiąc substytut nielegalnych opioidów [40]. Mitragynina wiąże się z receptorami opioidowymi w różnym stopniu. Największe powinowactwo wykazuje do receptorów  $\mu$ , następnie  $\kappa$  i  $\delta$ . 7-hydroksymitragynina wykazuje działanie antynociceptywne [41]. Długotrwałe przyjmowanie kratomu może prowadzić do uzależnienia z typowymi objawami zespołu abstynencyjnego, jak: wrogość, agresja, niezdolność do pracy, bóle mięśni i kości, gwałtowne ruchy kończyn, zaparcia, jadłowstręt, utrata masy ciała, bezsenność [42]. W ostatnim czasie w sprzedaży pojawiła się nowa postać kratomu, tzw. Krypton. Stanowi on mieszaninę liści Mitragyna speciosa z innym agonistą receptorów opioidowych O-demetyltramadolem (ODT) [38].

Nymphaea caerulea należy do rodziny roślin wodnych Nymphaeaceae, która obejmuje 35 gatunków rozpowszechnionych na całym świecie. Te wodne byliny mają różnobarwne kwiaty, w kolorach od białego, żółtego, do czerwonego czy niebieskiego. Rozróżnienie między poszczególnymi gatunkami opiera się o identyfikację antocyjanu nadającego barwę płatkom. Nymphaea caerulea znana jest pod nazwą niebieski lotos, lotos egipski czy niebieska lilia wodna. W medycynie ludowej stosowana była jako środek uspokajający oraz jako afrodyzjak. Przypisywano jej też właściwości odtruwające, diuretyczne oraz ściągające. Obecnie Ajurweda zaleca leczenie błękitnym lotosem w przypadku niestrawności, zapalenia jelit, biegunki, chorób układu moczowego, gorączki, a nawet palpacji serca. Dotychczasowe prace nad kwiatami Nymphaea caerulea przyniosły izolację kilku glikozydów flawonolowych oraz acylowanych antocyjanów [43]. Ponadto błękitny lotos zawiera nucyferinę i aporfina o działaniu psychoaktywnym. Ze względu na te właściwości lilia używana była w starożytnym Egipcie, podczas obrzędów religijnych [44].

nociceptive effect [41]. Taking kratom for a long time may lead to addiction with typical withdrawal symptoms such as: hostility, aggression, inability to work, muscle and bone pains, rapid limb movement, constipation, anorexia nervosa, weight loss and insomnia [42]. Krypton, a new type of kratom, has recently been introduced in the market. Krypton is a mixture of Mitragynine speciosa leaves with O-demethyltramadol (ODT) opioid receptor agonist [38].

Nymphaea caerulea is a water lily in the genus Nymphaea. There are 35 species Nymphaea caerulea all over the world. Its flowers come in many colours, including white, yellow, red and blue. Identification of the anthocyanin determining the petal coloration helps to tell the difference between the species. Nymphaea caerulea is known as blue lotus, Egyptian lotus or blue water lily. It was used in folk medicine as a sedative and aphrodisiac. It was also said to have detoxication, diuretic and astringent properties. Ajurveda recommends using blue lotus to treat indigestions, inflammatory bowel diseases, diarrhea, urinary system diseases, fevers, and cardiopalmus. Research on flowers of Nymphaea caerulea has resulted in isolating several flavonol glycosides and acylated anthocyanins [43]. What is more, blue lotus contains nucifera and aporphine which have a psychoactive effect. Because of their properties, lilies were used in ancient Egypt for religious rituals [44].

Peganum harmala called Syrian rue, harmal, harmel is a succulent of the Zygophyllaceae family native to dry areas of Northern Africa, the Middle East, Pakistan, and India. Harmal has been commonly and traditionally used in its native areas since ancient times. Its seeds and roots were used for preparing brews and dry seed pods for smoking. Its seeds are known for having a hallucinogenic and stimulating effect on the central nervous system (CNS). They are also used as incense, spices and a therapeutic agent. Its main ingredients are  $\beta$ -carboline alkaloids, harmine, and harmaline. Because of different profiles and alkaloid contents, Peganum harmala may produce different pharmacological and toxicological outcome from the effects Banisteriopsis caapi produces. Harmal seeds contain mainly harmine and harmaline and its roots harmine and harmol [45, 46]. They cross the blood-brain barrier easily and cause many neurophysiologic and toxic effects such as hypothermia, convulsions, act as an antidepressant or have vasodilating effect. Its wide range pharmacological effect results from binding with the GABA<sub>A</sub>, imidazoline, serotonin, and opioid receptors and reacting with monoamine oxidases (MAO) and with P450 Cytochrome [47, 48]. Chinazoline alkaloids vasicine and vasicinone used in treating the symptoms of asthma are the second significant group of compounds in Peganum harmala [49]. In traditional medicine harmal has been used as a pyrantel and an antibacterial agent as well as for treating flesh wounds

*Peganum harmala* nazywana Rutą syryjską, harmal, harmel jest sukulentem z rodziny *Zygophyllaceae*. Występuje w stanie naturalnym na suchych terenach północnej Afryki, Środkowego Wschodu, Pakistanu i Indii. Harmal jest powszechnie, tradycyjnie stosowany w rejonach naturalnego występowania od czasów starożytnych. Przyjmowany w formie naparów sporządzanych z nasion i korzeni, a w Iranie jako wysuszone torebki nasienne do palenia. Nasiona znane są ze względu na właściwości halucynogenne i pobudzające ośrodkowy układ nerwowy (OUN), ponadto używane są jako kadzidło oraz przyprawa, a także jako środek leczniczy. Podobnie do *Banisteriopsis caapi* głównymi składnikami czynnymi są alkaloidy  $\beta$ -karbolinowe, harmina i harmalina. Ze względu na odmienny profil i różnice w zawartości alkaloidów, *Peganum harmala* może dawać inne efekty farmakologiczne i toksykologiczne aniżeli *Banisteriopsis caapi*. Nasiona harmalu zawierają głównie harminę i harmalinę, a korzenie harminę i harmol [45, 46]. Łatwo przenikają przez barierę krew-mózg i wywierają szereg działań neurofizjologicznych i toksycznych, jak hypotermia, drgawki, działanie antydepresyjne, wazodilatacyjne. Szerokie spektrum oddziaływania farmakologicznego wynika z wiązania z receptorami benzodiazepinowymi, imidazolowymi, serotoninowymi i opioidowymi oraz oddziaływaniem z monoaminooksydazą (MAO) i cytochromem P450 [47, 48]. Drugą znaczącą grupę związków w *Peganum harmala* stanowią alkaloidy chinazolinowe wazycyna i wazycynon, stosowane w leczeniu objawów astmy [49]. W medycynie tradycyjnej harmal stosowany jest jako środek przeciwpasożytniczy i przeciwbakteryjny, w leczeniu ran powierzchniowych [50, 51]. Przedawkowanie *Peganum harmala* może być toksyczne. Odnotowano kilka przypadków zatrucia rośliną z objawami paraliżu, euforii, drgawek, halucynacji, hipotermii, bradykardii oraz objawami ze strony przewodu pokarmowego, jak nudności i wymioty [52]. Ponadto, może dochodzić do interakcji z pokarmem bogatym w wazoaktywne aminy, szczególnie tyraminę, prowadzącej do przelomu nadciśnieniowego. Małe dawki (25–50 mg) powodują delikatną stymulację mózgu, czasem prowadzą do senności utrzymującej się 1–2 h. Większe, sięgające 750 mg mogą wywoływać halucynacje, których intensywność zależy od cech osobniczych [45]. Obecnie prowadzone są badania na zwierzętach nad zastosowaniem etanolowego wyciągu z nasion w leczeniu cukrzycy [53] i objawów choroby Parkinsona [54].

*Psychotria viridis* to roślina z rodziny *Rubiaceae*. Występuje w Amazonii (Kolumbia, Peru i Brazylia). Składnikiem czynnym jest zawarta w liściach dimetylotryptamina (DMT), odpowiadająca za właściwości psychotyczne rośliny [55, 56]. DMT spożywana per os nie wykazuje działania, rozkładana jest bowiem w przewodzie pokarmowym przez monoaminooksygenazę (MAO) i nie dociera do mózgu [57]. Dlatego *Psychotria*

[50, 51]. *Peganum* overdose may be toxic. Several cases of plant poisoning manifested by paralysis, euphoria, convulsions, hallucinations, hypothermia, bradycardia, nausea, and vomiting have been reported [52]. A possible interaction with food rich in vasoactive amines, tyramine in particular, may lead to a hypertensive crisis. Small doses (25–50 milligrams) gently stimulate the brain, sometimes leading to sleepiness which may last for an hour or two. Larger doses, up to 750 milligrams, may cause hallucinations, whose intensity depends on individual features [45]. Research on animals is being conducted to find out more about the role of the ethanolic seed extract in treating diabetes [53] and the symptoms of Parkinson's disease [54].

*Psychotria viridis* of the *Rubiaceae* family is native to Amazon (Columbia, Peru, and Brasil). Dimethyltryptamine (DMT) contained in the leaves is an active agent responsible for psychoactive properties of the plant [55, 56]. DMT administered per os does not have any effect because monoamine oxidases (MAO) decomposes it in the gastro-intestinal tract and prevents it from reaching the brain [57]. This is also why it usually combines with *Banisteriopsis caapi*, plant characteristic for the Amazon Region. Both plants are used to prepare Ayahuasca drink [58], which literally means “vine of the soul.” The drink is used for religious rituals. Pharmacokinetic interactions occur between the ingredients of *Banisteriopsis*, i.e. harmal alkaloids such as harmine or tetrahydroharmine, and of DMT. Harmal alkaloids are short-term reversible inhibitors of MAO. They stop metabolism of DMT and let its psychoactive properties affect the brain. They, too, have psychoactive properties. Ayahuasca acts similarly to other substances from the group, i.e. LSD or psilocybin. It takes effect after about 30 or 40 minutes, lasts about two hours and loses effect after six hours. It gently stimulates the circulatory system, increases heart beat, and blood pressure. Its users have also reported: eyesight and hearing stimulation, synesthesia, psychological introspection, and dispersion of feelings from sporadic sadness to euphoria, illumination, and appreciation. Although the drink has a bitter taste, vomiting involved is considered to be a sign of spiritual and physical catharsis. Little is known about the consequences of drinking Ayahuasca for a long time. Clergymen drinking Ayahuasca have not reported any negative effects. What is more, the drink is said to have positive effects on preventing depression and panic attacks [59, 60].

Relatively unpopular *Salvia divinorum* of the *Labiata* family has recently aroused much interest among pharmacologists and consumers [61]. It is native to Mexico, to the Sierra Madre Mountains, where local shamans use it for ritual and medical purposes, e.g. to ease headaches. In Mexico, they either drink juice obtained from crushed leaves or chew whole leaves. Outside Mexico, the plant matter is smoked more often

najczęściej występuje w połączeniu z drugą charakterystyczną dla regionu Amazonii rośliną, *Banisteriopsis caapi*. Z obu roślin przygotowywany jest napój Ayahuasca [58], co w dosłownym tłumaczeniu oznacza „wino duszy”. Napój stosowany jest jako element obrzędów religijnych. Pomiędzy składnikami *Banisteriopsis*, tj. alkaloidami harmala, takimi jak harmina czy tetrahydroharmina a DMT istnieje wyraźna interakcja farmakokinetyczna. Alkaloidy harmala są krótko działającymi, odwracalnymi inhibitorami MAO. Blokują metabolizm DMT, umożliwiając psychoaktywny wpływ na mózg, same również posiadają właściwości psychoaktywne. Działanie Ayahuasca jest podobne do innych substancji z tej grupy, tj. LSD czy psylocybiny. Rozpoczyna się po 30-40 minutach od zażycia, osiąga maksimum po około 2 godzinach i zanika po 6 godzinach. Powoduje umiarkowane pobudzenie układu krążenia, przyspieszenie akcji serca oraz wzrost ciśnienia krwi. Efektami opisanymi przez zażywających napój były: pobudzenie wzrokowe i słuchowe, synestezja, psychologiczna introspekcja, a także duży rozrzut w uczuciach, od sporadycznego smutku do euforii, poczucia oświecenia i wdzięczności. Napój ma mocno gorzki smak, lecz wymioty pojawiające się w wyniku jego spożywania traktowane są jako przejaw duchowego i fizycznego oczyszczenia. Skutki długotrwałego przyjmowania napoju nie są do końca poznane. Istnieją jednak badania wskazujące na brak negatywnych efektów u duchownych stosujących Ayahuasce przez długi czas, a nawet mówi się o pozytywnym wpływie w zapobieganiu depresji i napadów paniki [59, 60].

Stosunkowo słabo znana do tej pory *Salvia divinorum* (Szałwia wieszczka) z rodziny *Labiatae* wzbudza w ostatnim czasie duże zainteresowanie wśród farmakologów oraz konsumentów [61]. Rozpowszechniona jest na terenie Meksyku, w regionie gór Sierra Madre, gdzie lokalni szamani Mazatec stosują ją w rytuałach i celach leczniczych, np. bólu głowy. Szałwię przyjmują w postaci soku otrzymanego ze zmiażdżonych liści lub żują całe liście. Poza Meksykiem materiał roślinny jest raczej palony, rzadziej żuty. W przypadku żucia liści substancje czynne wchłaniają się przez błonę śluzową w jamie ustnej, jednak ostatnie badania wskazują na bardzo niski stopień absorpcji w przypadku podania podjęzykowego [62]. Głównym składnikiem nadającym roślinie właściwości halucynogenne jest salwinoryna A, której bogatym surowcem są suszone liście i ekstrakty. Przyjmuje się je paląc jako fajkę wodną lub wdychając opary. Palenie czystej salwinoryny A w dawce 200–500 µg powoduje wystąpienie efektów po 30 s, które ustępują w czasie 15-30 minut [63]. W przypadku żucia liści pierwsze efekty występują po 15 min. Efekty związane z zażywaniem szałwi są bardzo zróżnicowane. Opisano psychodeliczne zmiany w percepcji wzrokowej, odczuciach dotykowych, postrzeganiu rzeczywistości i siebie, wzrost poczucia relaksu, utratę

than chewed. When leaves are chewed, active substances are absorbed by the mucous membrane of the mouth, though recent research has shown that the level of absorption is very low when administered sublingually [62]. Salvinorin A, which can be found in dry leaves and extracts, is the ingredient which imparts hallucinogenic properties. Leaves and extracts can be administered either by smoking water pipe or inhaling vapours. Smoking 200-500 micrograms of pure salvinorin A brings effect after 30 seconds and loses effect after about 15 to 30 minutes [63]. Chewing leaves brings effect after 15 minutes. Effects of taking salvia are diverse. Psychedelic changes in visual perception, in sense of touch, in the perception of reality and oneself, as well as an increased sense of relaxation, loss of consciousness, uncontrolled laughter have been reported. When four micrograms of salvinorin A are administered orally, there is a lack of hallucinogenic effect, which is related to low bioavailability. When the whole plant is taken, the hallucinogenic effect is stronger, despite the fact that salvinorin A is considered to be the only compound affecting the central nervous system. It is likely that other ingredients contained in the plant increase absorption of the compound. Unlike classic psychedelic drugs, salvinorin A does not interact with serotonin 5HT-2A receptor and its psychedelic effect results from the activation of  $\kappa$ -opioid receptors (KOR) [64-67]. Research on animals shows that agonists of  $\kappa$ -opioid receptors (KOR) may play a role in treating mental breakdowns and depression, as well as in decreasing the level of dopamine in the brain. Agonists of  $\kappa$ -receptors are also examined as drugs helpful in the treatment of cocaine addiction [68]. *Salvia* and extracts fortified with salvinorin A are popular products sold online, where they are a substitute for illegal hallucinogens [69, 70]. *Salvia* may disturb a sense of balance, motor coordination, and awareness of surrounding objects, which leads to motor difficulties. Walking down the stairs or driving a car may be mortally dangerous. No research has been conducted to determine the influence of a long-term use of salvia on health and the human body. Yet, considering the similarities between salvia and hemp, it has been suggested that there is a big risk of developing mental disorders in people who started smoking hemp as teenagers. Because there are still things left to find out about the properties of salvia, it is impossible to state with complete certainty who runs the biggest risk of developing post-narcotic psychoses [71, 72].

*Tabernanthe iboga* of the *Apocynaceae* family is a shrub native to the Central and Western Africa, mainly to Gabon, Cameroon, and Congo. Small pieces of roots are chewed in order to eliminate hunger and fatigue, larger doses cause psychoactive effect manifested by excitement, rapture, orientation disorder, and hallucinations. The bark of the roots is used as a water suspension, among others, in rituals of the Christina



świadomości oraz niekontrolowany śmiech. Po podaniu doustnym salwinoryny A w dawce 4 µg, brak jest działania halucynogennego, co związane jest z jej niską biodostępnością po podaniu doustnym. Silniejsze działanie halucynogenne występuje po spożyciu całej rośliny, pomimo iż jedynie salwinoryna A uznawana jest za związek oddziałujący na układ nerwowy. Prawdopodobnie inne składniki obecne w roślinie zwiększają wchłanianie salwinoryny A. W odróżnieniu od klasycznych psychodelików nie wchodzi w reakcje z receptorem serotoninowym 5HT-2A, a jej efekt psychotropowy wynika z aktywacji receptorów opioidowych  $\kappa$  (KOR) [64-67]. Badania na zwierzętach wskazują, że agoniści receptorów opioidowych  $\kappa$  (KOR) mogą odgrywać rolę w leczeniu załamań nerwowych i depresji, oraz obniżać poziom dopaminy w mózgu. Agonistów receptorów  $\kappa$  rozpatruje się również jako leki w leczeniu uzależnienia od kokainy [68]. Szałwia oraz ekstrakty fortyfikowane salwinoryną A są szeroko rozpowszechnione w sprzedaży internetowej, gdzie stanowią alternatywę dla nielegalnych halucynogenów [69, 70]. Szałwia może zaburzać poczucie równowagi, koordynację ruchową oraz świadomość o otaczających przedmiotach, co z kolei prowadzi do utrudnień ruchowych. Czynności takie jak zejście po schodach czy prowadzenie samochodu mogą być śmiertelnie niebezpieczne. Nie ma badań na temat wpływu długotrwałego stosowania szalwi na zdrowie człowieka. Ze względu na analogię do konopi, przyjęto hipotezę, że istnieje duże ryzyko zapadalności na choroby umysłowe wśród ludzi, którzy zaczęli palić konopie będąc nastolatkami. Niemożliwe jest stwierdzenie z całą pewnością, kto spośród stosujących roślinę jest najbardziej narażony na ponarkotykowe psychozy, gdyż właściwości szalwi nie są jeszcze w pełni poznane [71, 72].

Tabernanthe iboga z rodziny Apocynaceae, jest krzewem występującym naturalnie w centralno-zachodniej Afryce, głównie w Gabonie, Kamerunie i Kongo. Małe kawałki korzeni są żute w celu wyeliminowania uczucia głodu i zmęczenia, wywołując w większych dawkach działanie psychoaktywne objawiające się podekscytowaniem, upojeniem, zaburzeniami orientacji oraz halucynacjami. Kora korzenia Ibogi używana jest w postaci wodnej zawiesiny, m.in. w obrzędach chrześcijańskiego kultu Bwiti w Gabonie oraz do leczenia infekcji układu moczowo-płciowego [73]. Kora korzenia zawiera około 6% alkaloidów indolowych, głównie: ibogainę, tabernantynę, ibogalinę, ibogaminę [74]. Działanie ibogainy jest kompleksowe i obejmuje równoczesny wpływ na kilka neurotransmitterów [75-77]. Za efekty halucynogenne odpowiada prawdopodobnie agonizm wobec receptora serotoninowego 5HT<sub>2A</sub>. Ibogaina metabolizowana jest w organizmie do bardziej aktywnej pochodnej noribogainy, która jest silniejszym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotonininy. Posiada właściwości całkowitego agonisty receptorów  $\kappa$ - i  $\mu$ -opioidowych, o sile podobnej

Bwiti cult in Gabon and for treating infections of the urinary-sexual system [73]. The bark of the roots contains about six percent of indole alkaloids, mainly ibogaine, tabernanthine, ibogaline, ibogamine [74]. Ibogaine has a complex use and affects many different neurotransmitters simultaneously [75-77]. Serotonin 5HT-2A receptor agonist is probably responsible for hallucinogenic effect. Ibogaine metabolises in human body, taking a form of a more active derivative noribogaine, which is a stronger serotonin re-uptake inhibitor. It has the properties of  $\kappa$ - and  $\mu$ -opioid receptor agonist and has the strength of methadone. The possibility of using ibogaine in treating addictions and consequences of discontinuing opiates, cocaine, amphetamine, nicotine, and alcohol is being considered as long as the use is safe and efficient [78, 79]. Heavy toxic symptoms of using even therapeutic doses of iboga alkaloids can be observed during treatment. These are mainly cardiological problems, such as arrhythmia, heart-failure, drop of pressure, and respiratory arrest [80].

Columnar cacti *Trichocereus pachanoi* (San Pedro) and *Trichocereus peruvianus* of *Trichocereus* type (*Echinopsis*) are native to the sides of the Andes in Ecuador, Peru, Northern Chile, and Bolivia. Considering their psychoactive properties, they were used by indigenous population in folk medicine. Mescaline (3,4,5-trimethoxyphenethylamine), five percent of which can be found in *T. pachanoi* in parenchyma calculated on dry material basis and 0,8 percent of which can be found in the whole plant, is the main hallucinogenic substance contained in the stems of the cacti [81]. It is a serotonin receptor agonist, affects dopaminergic and norepinephric systems, though little is known about this mechanism. Because it hardly dissolves in lipids, which is connected with the polar molecular structure, mescaline hardly crosses the blood-brain barrier. Large doses of the substance are needed to cause a hallucinogenic effect. Four milligrams of mescaline per one kilogram of body weight induce psychoactive effect. Peak effect occurs within two to four hours and ends after four or six hours [82]. Because large doses of mescaline are needed, its production is unprofitable. It is hardly available on the Polish narcotic market and it is one of the least popular psychoactive substances in the West.

Each European country has its own controlled substances laws. Unlike in Poland, most countries control active substances contained in the plants rather than the plants themselves. The act on countering drug addiction concerns only a few active substances contained in the plants described in this essay. These are morphine (I-N), codeine (I-N), thebaine (I-N), cannabinoids: delta-9-tetrahydrocannabinol (II-P) and synthetic tetrahydrocannabinols (I-P), dimethyltryptamine (I-P),

do metadonu. Rozpatrywana jest możliwość zastosowania ibogainy w leczeniu uzależnienia oraz efektów odstawienia opiatów, kokainy, amfetaminy, nikotyny czy alkoholu, pod warunkiem pozytywnej oceny bezpieczeństwa i skuteczności [78, 79]. Podczas terapii obserwowane są bowiem ciężkie objawy toksyczne stosowania alkaloidów Iboga nawet w dawkach terapeutycznych. Są to głównie problemy kardiologiczne, takie jak arytmia, niewydolność serca, spadek ciśnienia krwi, zatrzymanie oddechu [80].

Kaktusy kolumnowe *Trichocereus pachanoi* (San Pedro) i *Trichocereus peruvianus* z rodzaju *Trichocereus* (*Echinopsis*) wchodzi w skład naturalnej flory zboczy Andów w Ekwadorze, Peru, północnym Chile i Boliwii. Ze względu na właściwości psychoaktywne stosowane były przez rdzennych mieszkańców w medycynie ludowej. Główną halucynogenną substancją, zawartą w łodygach kaktusów jest meskalina ( $\beta$ -3,4,5-trimetoksyfenetyloamina), której zawartość w *T. pachanoi* w parenchymie w przeliczeniu na surowiec wysuszony wynosi do 5%, a w *T. peruvianus* do 0,8% w całej roślinie [81]. Jest agonistą receptorów serotoninowych, wpływa również na układ dopaminergiczny i noradrenergiczny, jednak mechanizm ten nie jest dokładnie poznany. Ze względu na małą rozpuszczalność w lipidach, związaną z polarną budową cząstki, meskalina dość trudno przenika przez barierę krew-mózg, dlatego aby uzyskać działanie halucynogenne potrzebne są duże dawki substancji. Meskalina w dawce 4 mg/kg masy ciała wywołuje efekt psychoaktywny, którego maksimum przypada na 2-4 godzinę, a kończy się po 4-6 godzinach [82]. Ze względu na potrzebę stosowania wysokich dawek produkcja meskaliny jest mało opłacalna. W Polsce praktycznie nie występuje na rynku narkotykowym, a na zachodzie jest jedną z mniej popularnych substancji psychoaktywnych.

W Unii Europejskiej każde państwo posiada własne akty prawne dotyczące substancji kontrolowanych. W większości z nich kontroli podlegają substancje aktywne zawarte w roślinach, a nie same rośliny, jak ma to miejsce w Polsce. Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii obejmuje jedynie kilka substancji aktywnych zawartych w roślinach opisanych w pracy. Są to morfina (I-N), kodeina (I-N), tebaina (I-N), kannabinoidy: delta-9-tetrahydrokannabinol (II-P) oraz syntetyczne tetrahydrokannabinole (I-P), dimetylotryptamina (I-P), katynon (I-P), katyna (III-P) i meskalina (I-P). Brak pozostałych substancji aktywnych roślin zawartych w ustawie sprawia, że same substancje oraz inne gatunki roślin zawierające te substancje nie podlegają kontroli.

cathinone (I-P), cathine (III-P), and mescaline (I-P). The fact that other active substances of the plants are not included in the act means that the substances and other plant species containing those substances are not subject to control.

## Piśmiennictwo

1. Stan problemu narkotykowego w Europie. Sprawozdanie roczne 2010. Europejskie Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii. Urząd Publikacji Unii Europejskiej. Luksemburg, 2010.
2. Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii. DzU 2005 nr 179 poz. 1485 z późniejszymi zmianami.
3. Brzeziński T. *Historia medycyny*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995.

4. Szukalski B. *Narkotyki. Kompendium wiedzy o środkach uzależniających*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2005.
5. Seńczuk W. *Toksykologia współczesna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
6. Farmakopea Polska Wydanie VIII, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2008.
7. Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J. *Fitoterapia i leki roślinne*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
8. Baker PB, Gough TA, Johncock SIM, Taylor BJ, Wyles LT. *Variation in the THC content in illicitly imported Cannabis products – Part II*. United Office on Drugs and Crime, 1982.
9. Klinke HB, Müller IB, Steffenrud S, Dahl-Sørensen R. *Two cases of lysergamide intoxication by ingestion of seeds from Hawaiian Baby Woodrose*. *Forensic Sci Int*. 2010; 197, e1–e5.
10. Tofern B, Kaloga M, Wutte L, Hartmann T, Eich E. *Occurrence of loline alkaloids in *Argyrea mollis* (Convolvulaceae)*. *Phytochemistry*. 1999; 51, 1177–1180.
11. Wang YH, Samoylenko V, Tekwani BL, Khan IA, Miller LS, Chaurasiya ND. *Composition, standardization and chemical profiling of *Banisteriopsis caapi*, a plant for the treatment of neurodegenerative disorders relevant to Parkinson's disease*. *J Ethnopharmacol*. 2010; 128, 662–671.
12. Schwarz MJ, Haughton PJ, Rose S, Jenner P, Lees AD. *Activities of extract and constituents of *Banisteriopsis caapi* relevant to parkinsonizm*. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 75, 627–633.
13. Samoylenko V, Rahman MdM, Tekwani BL, Tripathi LM, Wang YH, Khan SI. **Banisteriopsis caapi*, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease*. *J Ethnopharmacol*. 2010; 127, 357–367.
14. Köhler I, Jenet-Siems K, Siems K, Hernández MA, Ibarra R, Berendsohn W. *In vitro Antiplasmodial Investigation of Medicinal Plants from El Salvador*. *Z Naturforsch*. 2002; 57 c, 277–281.
15. Vengas-Flores H, Segura-Cobos D, Vazquez-Cruz B. *Antiinflammatory Activity of the Aqueous Extract of *Calea zacatechichi**, *Proc West Pharmacol Soc*. 2002; 45, 110–111.
16. Wu H, Fronczek F, Burandt C, Zjawiony J. *Antileishmanial Germacranolides from *Calea zacatechichi**. *Planta Med*. 2011; 77, 749–753.
17. Mayagoitia L, Díaz JL, Contreras C. *Psychopharmacologic analysis of an alleged oneirogenic plant: *Calea zacatechichi**; *J Ethnopharmacol*. 1986; 18, 229–243.
18. Laussman T, Meier-Giebing S. *Forensic analysis of hallucinogenic mushrooms and khat (*Catha edulis* Forsk) using cation-exchange liquid chromatography*. *Forensic Sci Int*. 2010; 195, 160–164.
19. Toennes SW, Harder S, Schramm M, Niess C, Kauert GF. *Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves*. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56, 125–130.
20. Murray ChDR, Le Roux CW, Emmanuel AV, Halket JM, Przyborowska AM, Kamm MA. *The effect of Khat (*Catha edulis*) as an appetite suppressant is independent of ghrelin and PYY secretion*. *Appetite*. 2008; 51, 747–750.
21. Al-Akwa AA, Shafer M, Al-Akwa S, Aleryani SL. *Free radicals are present in human serum of *Catha edulis* Forsk (*Khat*) abusers*. *J Ethnopharmacol*. 2009; 125, 471–473.
22. Bilia AR, Scalise L, Bergonzi MC, Vincieri FF. *Analysis of kavalactones from *Piper methysticum* (kava-kava)*. *J Chromatogr B*. 2004; 812, 203–214.
23. Xuan TD, Fukuta M, Wei ACh, Elzaawely AA, Khanh TD, Tawata S. *Efficacy of extracting solvents to chemical components of kava (*Piper methysticum*) roots*. *J Nat Med*. 2008; 62, 188–194.
24. Dharmaratne HRW, Nanayakkara NPD, Khan IA. *Kavalactones from *Piper methysticum*, and their <sup>13</sup>C NMR spectroscopic analyses*. *Phytochemistry*. 2002; 59, 429–433.
25. Whittaker P, Clarke JJ, San RHC, Betz JM, Seifried HE, de Jager LS. *Evaluation of commercial kava extracts and kavalactone standards for mutagenicity and toxicity using the mammalian cell gene mutation assay in L5178Y mouse lymphoma cells*. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46, 168–174.
26. Yamazaki Y, Hashida H, Arita A, Hamaguchi K, Shimura F. *High dose of commercial products of kava (*Piper methysticum*) markedly enhanced hepatic cytochrome P450 1A1 mRNA expression with liver enlargement in rats*. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46, 3732–3738.
27. Lüde S, Török M, Dieterle S, Jäggi R, Büter KB, Krähenbühl S. *Hepatocellular toxicity of kava leaf and root extracts*. *Phytomedicine*. 2008; 15, 120–131.
28. Teschke R, Genthner A, Wolff A. *Kava hepatotoxicity: Comparison of aqueous, ethanolic, acetic kava extracts and kava – herbs mixtures*. *J Ethnopharmacol*. 2009; 123, 378–384.
29. Naidoo D, Maharaj V, Crouch NR, Ngwane A. *New labdane-type diterpenoids from *Leonotis leonurus* support circumscription of *Lamiaceae* s.l.*. *Biochem Syst Ecol*. 2011; 39, 216–21.
30. McKenzie JM, Greenb IR, Mugabo P. *Leonurun, a novel labdane diterpenoid from *Leonotis leonurus**. *S Afr J Chem*. 2006; 59, 114–116.
31. Jimoh FO, Adedapo AA, Afolayan AJ. *Comparison of the nutritional value and biological activities of the acetone, methanol and water extracts of the leaves of *Solanum nigrum* and *Leonotis leonurus**. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48, 964–971.
32. Bienvenu E, Amabeoku GJ, Eagles PK, Scott G, Springfield EP. *Anticonvulsant activity of aqueous extract of *Leonotis leonurus**. *Phytomedicine*. 2002; 9, 217–223.
33. Maphosa V, Masika PJ, Bizimenyera ES, Eloff JN. *In-vitro anthelmintic activity of crude aqueous extracts of *Aloe ferox*, *Leonotis leonurus* and *Elephantorrhiza elephantia* against *Haemonchus contortus**. *Trop Anim Health Prod*. 2010; 42, 301–307.



34. Stafford GI, Jäger AK, van Staden J. *Effect of storage on the chemical composition and biological activity of several popular South African medicinal plants*. J Ethnopharmacol. 2005; 97, 107-115.
35. Zippel J, Deters A, Hensel A. *Arabinogalactans from Mimosa tenuiflora (Willd.) Poir bark as active principles for wound-healing properties: Specific enhancement of dermal fibroblast activity and minor influence on HaCaT keratinocytes*. J Ethnopharmacol. 2009; 124, 391-396.
36. Rivera-Arce E, Chavez-Soto MA, Herrera-Arellano A, Arzate S, Agüero J, Feria-Romero IA. *Therapeutic effectiveness of a Mimosa tenuiflora cortex extract in venous leg ulceration treatment*. J Ethnopharmacol. 2007; 109, 523-528.
37. de Souza RSO, de Albuquerque UP, Monteiro JM, de Amorim ELC. *Jurema-Preta (mimosa tenuiflora [Willd.] Poir.): a review of its traditional use, phytochemistry and pharmacology*. Braz Arch Biol Technol. 2008; 51, 937-947.
38. Philipp AA, Meyer MR, Wissenbach DK, Weber AA, Zornlein SW, Zweipfenning PGM. *Monitoring of kratom or Krypton intake in urine using GC-MS in clinical and forensic toxicology*. Anal Bioanal Chem. 2011; 400, 127-135.
39. Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Maruyama T, Kitajima M, Takayama H, Goda Y. *Simultaneous analysis of mitragynine, 7-hydroxymitragynine, and other alkaloids in the psychotropic plant „kratom” (Mitragyna speciosa) by LC-ESI-MS*. Forensic Toxicol. 2009; 27, 67-74.
40. Babu KM, McCurdy CR, Boyer EW. *Opioid receptors and legal highs: Salvia divinorum and Kratom*. Clin Toxicol. 2008; 46, 146-152.
41. Matsumoto K, Horie S, Ishikawa H, Takayama H, Aimi N, Ponglux D. *Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice: Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb Mitragyna speciosa*. Life Sci. 2004; 74, 2143-2155.
42. Chan KB, Pakiam C, Rahim RA. *Psychoactive plant abuse: the identification of mitragynine in ketum and in ketum preparations*. Bull Narc. 2005; 57, 249-256.
43. Agnihotri VK, ElSohly HN, Khan SI, Smillie TJ, Khan IA, Walker LA. *Antioxidant constituents of Nymphaea caerulea flowers*. Phytochemistry. 2008; 69, 2061-2066.
44. Berlant SR. *The entheomycological origin of Egyptian crowns and the esoteric underpinnings of Egyptian religion*. J Ethnopharmacol. 2005; 102, 275-288.
45. Kartal M, Altun ML, Kurucu S. *HPLC method for the analysis of harmol, harmalol, harmine and harmaline in the seeds of Peganum harmala L.* J Pharm Biomed Anal. 2003; 31, 263-269.
46. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H.  *$\beta$ -Carboline alkaloids in Peganum harmala and inhibition of human monoamine oxidase (MAO)*. Food Chem Toxicol. 2010, 48, 839-845.
47. Astulla A, Zaima K, Matsuno Y, Hirasava Y, Ekasari W, Widaywaruyanti A. *Alkaloids from the seeds of Peganum harmala showing antiplasmodial and vasorelaxant activities*. J Nat Med. 2008; 62, 470-472.
48. Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, Benharref A, Chait A. *Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of Peganum harmala L.: Possible mechanisms involved*. J Ethnopharmacol. 2008; 115, 449-454.
49. Agedilova MT, Turmukhambetov AZh, Kazantsev AV, Shul'ts EE, Shakirov MM, Adekenov SM. *Isolation and chemical transformations of vasicinone*. Chem Nat Compounds. 2004; 40, 273-275.
50. Derakhshanfar A, Oloumi MM, Mirzaie M. *Study on the effect of Peganum harmala extract on experimental skin wound healing in rat: pathological and biomechanical findings*. Comp Clin Pathol. 2010; 19, 169-172.
51. Nenaah G. *Antibacterial and antifungal activities of (beta)-carboline alkaloids of Peganum harmala (L) seeds and their combination effects*. Fitoterapia. 2010; 81, 779-782.
52. Frison G, Favretto D, Zancanaro F, Fazzin G, Ferrara SD. *A case of  $\beta$ -carboline alkaloid intoxication following ingestion of Peganum harmala seed extract*. Forensic Sci Int. 2008; 179, 37-43.
53. Singh AB, Chaturvedi JP, Narender T, Srivastava AK. *Preliminary studies on the hypoglycemic effect of Peganum harmala L. Seeds ethanol extract on normal and streptozotocin induced diabetic rats*. Indian J Clin Biochem. 2008; 23 (4), 391-393.
54. Yalcin D, Bayraktar O. *Inhibition of catechol-O-methyltransferase (COMT) by some plant-derived alkaloids and phenolics*. J Mol Catalysis B: Enzymatic. 2010; 64, 162-166.
55. McKenna DJ, Towers GHN, Abbott FS. *Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and  $\beta$ -carboline constituents of ayahuasca*. J Ethnopharmacol. 1984; 10, 195-223.
56. Rivier L, Lindgren J. *Ayahuasca, the South American hallucinogenic drink: Ethnobotanical and chemical investigations*. Economic Botany. 1972; 29, 101-129.
57. Shulgin AT. *Profiles of psychedelic drugs: DMT*. J Psychodelic Drugs. 1976; 8, 167-168.
58. McKenna DJ, Callaway JC, Grob CS. *The scientific investigation of Ayahuasca. A review of past and current research*. The Heffter review of psychedelic research, vol.1, 1998.
59. Tupper KW. *The globalization of ayahuasca: Harm reduction or benefit maximization?* Int J Drug Policy. 2008; 19, 297-303.
60. Cacic V, Potkonyak J, Marshall A. *Dimethyltryptamine (DMT): Subjective effects and patterns of use among Australian recreation users*. Drug Alcohol Depend. 2010; 111, 30-37.
61. Appel J, Kim-Appel D. *The rise of a new psychoactive agent: Salvia divinorum*. Int J Ment Health Addiction. 2007; 5, 248-253.
62. Mendelson JE, Coyle JR, Lopez JC, Baggott MJ, Flower K, Everhart ET. *Lack of effect of sublingual salvinorin A, a naturally occurring kappa opioid, in humans: a placebo-controlled trial*. Psychopharmacol. 2011; 214, 933-939.
63. 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.
64. Walentiny DM, Vann RE, Warner JA, King LS, Seltzman HH, Navarro HA. *Kappa opioid mediation of cannabinoid effects of the potent hallucinogen, salvinorin A, in rodents.* Psychopharmacol. 2010; 210, 275-284.
65. Ma Z, Deng G, Dai R, Xu W, Liu-Chen LY, Lee DYW. *Thermal degradation products derived from the smoke.* Tetrahedron Lett. 2010; 51, 5480-5482.
66. Lee D.Y.W, Yang L, Xu W, Deng G, Guo L, Liu-Chen LY. *Synthesis and biological evaluation of C-2 halogenated analogs of salvinorin A.* Bioorg Med Chem Lett. 2010; 20, 5749-5752.
67. Fontana G, Savona G, Rodriguez B, Dersch ChM, Rothman RB, Prisinzano TE. *Synthetic studiem of neoclerodane diterpenoids from Salvia splendens and evaluation of opioid receptor affinity.* Tetrahedron. 2008; 64, 10041-10048.
68. Carroll FI, Harris LS, Aceto MD. *Effects of JD1c, a selective  $\kappa$ -opioid receptor antagonist, on the development and expression of physical dependence on morphine using a rat continuous-infusion model.* Eur J Pharmacol. 2005; 524, 89-94.
69. Schmidt MM, Sharma A, Schifano F, Feinmann Ch. *"Legal highs" on the net—Evaluation of UK-based Websites, products and product information.* Forensic Sci Int. 2011; 206, 92-97.
70. Miller BL, Griffin OH, Gibson ChL, Khey DN. *Trippin' on Sally D: Exploring predictors of Salvia divinorum experimentation.* J Crim Just. 2009; 37, 396-403.
71. 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; 111, 250-256.
72. 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.
73. Alper KR, Lotsof HS, Kaplan CD. *The ibogaine medical subculture.* J Ethnopharmacol. 2008; 115, 9-24.
74. Chéze M, Lenoan A, Deveaux M, Pépin G. *Determination of ibogaine and noribogaine in biological fluids and hair by LC-MS/MS after Tabernanthe iboga abuse: Iboga alkaloids distribution in a drowning death case.* Forensic Sci Int. 2008; 176, 58-66.
75. Alper KR. *Ibogaine: a review. Chapter 1.* The Alkaloids. 2001; 56, 1-38.
76. Alburges ME, Ramos BP, Bush L, Hanson GR. *Responses of the extrapyramidal and limbic substance P systems to ibogaine and cocaine treatment.* Eur J Pharmacol. 2000; 390, 119-126.
77. Bhargava NH, Cao YJ, Zhao GM. *Effects of ibogaine and noribogaine on the antinociceptive action of  $\mu$ -,  $\delta$ - and  $\kappa$ -opioid receptor agonists in mice.* Brain Res. 1997; 752, 234-238.
78. Kontrimavičūtė V, Breton H, Mathieu O, Mathieu-Daudé JC, Bressolle FMM. *Liquid chromatography-electrospray mass spectrometry determination of ibogaine and noribogaine in human plasma and whole blood Application to a poisoning involving Tabernanthe iboga root.* J Chromatogr B. 2006; 843, 131-141.
79. Rezvani AH, Overstreet DH, Perfumi M, Massi M. *Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency.* Pharmacol Biochem Behav. 2003; 75, 593-606.
80. Maas U, Strubelt S. *Fatalities after taking ibogaine in addiction treatment could be related to sudden cardiac death caused by autonomic dysfunction.* Med Hypotheses. 2006; 67, 960-964.
81. Ogunbodede O, McCombs D, Trout K, Daley P, Terry M. *New mescaline concentrations from 14 taxa/cultivars of Echinopsis spp. (Cactaceae) ("San Pedro") and their relevance to shamanic practice.* J Ethnopharmacol. 2010; 131, 356-362.
82. Halpern JH, Sewell RA. *Hallucinogenic botanicals of America: A growing need for focused drug education and research.* Life Sci. 2005; 78, 519 - 526.
83. Páleníček T, Balíková M, Bubeníková-Valešá V, Horáček J. *Mescaline effects on rat behavior and its time profile in serum and brain tissue after a single subcutaneous dose.* Psychopharmacol. 2008; 196, 51-62.

**Adres do korespondencji / Mailing address:**

Anna Łozak  
Narodowy Instytut Leków  
Zakład Leków Pochodzenia Naturalnego  
ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa  
tel. 22-841-06-23 wew. 383  
e-mail: alozak@il.waw.pl