

## **Klasyczne psychodeliki w psychiatrii – renesans zainteresowania i perspektywy terapeutyczne**

### **Classical psychedelics in psychiatry – renaissance of interest and therapeutic perspectives**

Askaniusz Jachimowski, Krzysztof Kucia

Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

#### **Summary**

Substances that change the states of consciousness have been used in the therapeutics of traditional cultures for hundreds of years. In the Western cultural circle, scientific curiosity and hope for a breakthrough in the treatment of various mental disorders constituted the basis of the first wave of research on humans with the use of psychedelics. After synthesizing LSD, psychedelic substances aroused intense but short-term interest among mental health specialists at the beginning of the second half of the 20<sup>th</sup> century. In the preliminary studies, substances such as psilocybin or LSD, used as a supplement to psychotherapy, showed promising therapeutic effects, however, due to legal and political reasons, all research work was stopped in the 1970s. The last two decades have been a period of renaissance in the interest in using psychedelic substances in psychiatry. Despite the early stage of work, the clinical research conducted so far has indicated the potential benefits of using psychedelics in the treatment of anxiety, affective disorders, or addictions. Moreover, so far, no serious side effects of this form of therapy have been reported. However, due to a number of barriers of both medical and legal nature, the creation of the first psychiatric drug with psychedelic properties appears to be extremely complicated. Further, precisely constructed studies on large groups of patients are needed to determine whether psychedelics can find practical applications in psychiatric therapy (or even become a long-awaited breakthrough in the treatment of mental disorders).

**Słowa kluczowe:** psychodeliki, farmakoterapia

**Key words:** psychedelics, pharmacotherapy

## Wstęp

### Terminologia

Terminem „psychodeliki” określamy grupę „objawiających duszę” (z greki: *psyche* – „dusza”, *delos* – „ujawnić, objawić”) substancji psychoaktywnych wywołujących zmiany percepcji, świadomości, sposobu myślenia i odczuwania emocji. Nazwy tej po raz pierwszy użył angielski psychiatra Humphry Osmond w korespondencji z Aldousem Huxleyem – w odpowiedzi na propozycję pisarza, aby LSD, meskalinę i podobne im substancje określać mianem „phanerothyme” [1]. Substancje z tej grupy często nazywane są również „halucynogenami” – określenie to nie w pełni oddaje ich działanie, ponieważ zmian w percepcji występujących po zażyciu psychodelików nie można określić wyłącznie mianem halucynacji. Aby można było zakwalifikować daną substancję jako psychodeliczną, efekty jej działania muszą odpowiadać określonej charakterystyce: dominacja zmian w percepcji, myśleniu i nastroju; nieobecne lub minimalne zaburzenia pamięci lub funkcji poznawczych; brak stuporu, utraty przytomności czy nadmiernego pobudzenia; niewielkie nasilenie objawów niepożądanych ze strony autonomicznego układu nerwowego; brak działania uzależniającego [2]. Kryteria te spełnia szereg substancji, w tym również wywołujących działania odmienne od „czysto” psychodelicznych. Są to między innymi MDMA (3,4-metylenodioksymetamfetamina), deksometorfan, salwinoryna A (zawarta w szalwii boskiej) czy ibogaina. Jednak na potrzeby niniejszego przeglądu termin „psychodelik” zostanie zawężony do „klasycznych” przedstawicieli tej grupy, oddziałujących głównie na receptor serotoninowy 5-HT<sub>2A</sub>: LSD (dietyloamidu kwasu D-lizergowego), psylocybiny (4-fosforyloksy-N,N-dimetylotryptaminy) i DMT (N,N-dimetylotryptaminy) i to właśnie „klasyczne psychodeliki” zostaną poddane analizie pod kątem potencjalnej przydatności w leczeniu psychiatrycznym. Wynika to zarówno z ilości oraz jakości dostępnych obecnie badań, jak i zbliżonych właściwości psychofarmakologicznych wyżej wymienionych związków.

### Psychodeliki w historii

Substancje zmieniające stany świadomości towarzyszyły ludzkości od setek lat. W rozmaitych kręgach kulturowych wykorzystywano je w celach leczniczych, religijnych oraz ceremonialnych. Najwcześniejsze bezpośrednie dowody na stosowanie substancji o właściwościach psychodelicznych pochodzą sprzed 5700 lat, z północno-wschodniej części Meksyku (czerwona fasola z dodatkiem pejotlu, kaktusa zawierającego meskalinę) [3]. Zażywanie bliżej nieokreślonego psychodeliku prawdopodobnie stanowiło również istotę misteriów eleuzyjskich w starożytnej Grecji [4]. Grzyby halucynogenne zawierające psylocybinę rosną na całym świecie, a ich spożywanie w celach odurzających w toku historii ludzkości wydaje się równie powszechne [5]. Współcześnie po meskalinę sięga się między innymi podczas ceremonii Rodzimego Kościoła Amerykańskiego, a po ayahuascę – napój zawierający N,N-dimetylotryptaminę (DMT) i pochodne beta-karboliny, które hamują aktywność

obwodowej monoaminooksydazy typu A (MAO-A) – w trakcie rytualnych praktyk leczniczych i duchowych w regionie dorzecza Amazonki [6, 7].

Pierwszy udokumentowany kontakt nowożytnej zachodniej cywilizacji z psychodelikami to eksperyment z 1897 roku, kiedy to Arthur Heffter wyizolował meskalinę z pejotlu. Jednak to zsyntetyzowanie w 1938 roku przez Alberta Hofmanna dietyloamidu kwasu D-lizergowego, szerzej znanego jako LSD, należy uznać za prawdziwy początek skomplikowanej relacji zachodniej kultury i nauki z substancjami psychodelicznymi. Jako pracownik szwajcarskiego laboratorium firmy Sandoz Hofmann był członkiem zespołu badającego pochodne sporyszu pod kątem potencjalnego zastosowania w medycynie. LSD, będąc jednym z wielu uzyskanych przez niego związków, początkowo nie zwrócił większej uwagi badaczy. W badaniach na zwierzętach nie wykazywał żadnych specyficznych właściwości, dlatego dalsze prace zostały zawieszono. Mimo to Hofmann w 1943 roku dokonał ponownej syntezy LSD, wiedziony „osobliwym przecuciem”, że działanie tej substancji wykracza dalece poza dotychczas poczynione obserwacje. Niedługo potem badacz przekonał się o tym osobiście, najpierw po przypadkowym, a następnie celowym jej zażyciu. Po wykazaniu jego bezpiecznego profilu farmakologicznego LSD wszedł na rynek w 1947 roku pod nazwą „Delysid”. W 1958 roku Albert Hofmann wyizolował psylocybinę z grzybów halucynogennych, którą firma Sandoz wprowadziła do sprzedaży jako „Indocybin”. Za wskazania do stosowania obu leków uznano wspomaganie procesu psychoterapii oraz wykorzystanie w eksperymentalnych badaniach nad patogenezą psychoz [8].

### Substancje psychodeliczne w psychiatrii

Początek XX wieku, moment odkrycia meskaliny, był okresem intensywnego rozwoju psychiatrii i psychologii. Pomimo jednak szybkiego rozwoju wiedzy z zakresu psychopatologii czy symptomatologii zakres oddziaływań terapeutycznych był mocno ograniczony. Początkowo badacze testowali meskalinę na sobie w celu lepszego zrozumienia mechanizmów powstawania psychopatologii i bezpośredniego doświadczenia stanów przypominających psychozę. Nie rozważano wszakże jej użyteczności w terapii zaburzeń psychicznych, prawdopodobnie ze względu na dominację teorii psychoanalitycznych w opisywanym okresie. Dopiero w latach 30. XX wieku Erich Guttman postanowił zbadać potencjał terapeutyczny meskaliny, podając substancję bliżej niesprecyzowanej grupie badanych, zarówno chorych psychicznie, jak i zdrowych. Guttman nie opublikował żadnych obiektywnych wyników swoich badań, ale stwierdził, że stan indukowany przez meskalinę może być użyteczny w psychoterapii oraz stanowić klucz do zrozumienia zjawiska psychozy [9].

Za początek fali intensywnego zainteresowania psychiatrii substancjami psychodelicznymi należy uznać lata 50. XX wieku. Był to czas wprowadzenia do terapii pierwszych leków psychotropowych oraz spopularyzowania wśród badaczy LSD, który to specyfik pod nazwą handlową Delysid otrzymywali za darmo, zachęceni do poszukiwania możliwych zastosowań tej substancji w medycynie. Po tym jak dowiedziono, że nawet wysokie dawki nie powodują istotnych fizjologicznych skutków ubocznych, LSD, psylocybinę i meskalinę zaczęto na szeroką skalę wykorzystywać do badań na

zróżnicowanych populacjach pacjentów ze schorzeniami psychicznymi. Psychodeliki podawano badanym cierpiącym m.in. na zaburzenia osobowości, afektywne, lękowe, obsesyjno-kompulsyjne, zaburzenie stresowe pourazowe (*Post-traumatic Stress Disorder* – PTSD), uzależnienie od alkoholu i innych substancji oraz na schizofrenię [8]. Ponadto psychologowie i psychiatrzy rozpatrywali je jako „narzędzie do skrócenia psychoterapii” [10]. Panowało coraz powszechniejsze przekonanie, że środki te mogą stanowić kolejny wielki przełom w psychiatrii. Szybko jednak zaobserwowano, że psychodeliki nie tylko nie poprawiają stanu pacjentów psychotycznych, ale też niejednokrotnie ich zażycie może prowadzić do zaostrzenia objawów choroby. Dużo bardziej obiecujące były wyniki testów w grupach pacjentów z objawami lękowymi i depresyjnymi. Niedawna metaanaliza 19 badań z wykorzystaniem psychodelików przeprowadzonych w latach 1949–1973 wykazała, że niemal u 80% pacjentów cierpiących na depresję jednobiegunową zaobserwowano kliniczną poprawę [11]. W innej metaanalizie stwierdzono potencjalnie korzystny wpływ użycia LSD w leczeniu uzależnienia od alkoholu [12].

Badania z tamtego okresu cechował szereg ograniczeń czy wręcz błędów metodologicznych, co istotnie rzutuje na wiarygodność uzyskanych wyników i ich przydatność dla współczesnych rozważań. Do najczęstszych problemów należy zaliczyć: nieadekwatny lub niekonsekwentny dobór grup badanych, niekonsekwentną aplikację leczenia pomiędzy grupami, częsty brak grup kontrolnych i prób ślepych, brak walidacji wyników, dokumentowanie wyników w sposób niepełny lub niekonsekwentny, częsty brak informacji o efektach ubocznych, brak analizy statystycznej uzyskanych wyników [13]. Niemniej jednak z pierwszej fali eksperymentów z wykorzystaniem psychodelików w psychiatrii wyłania się obraz substancji o bezpiecznym profilu farmakologicznym oraz potencjale leczniczym w zaburzeniach depresyjnych, lękowych i terapii uzależnień. Mimo to dalsze badania, niezbędne do ewentualnego włączenia substancji psychodelicznych do lecznictwa psychiatrycznego, nie mogły być kontynuowane i w drugiej połowie lat 70. XX wieku wszelkie znaczące prace nad tą tematyką ustały. Złożyło się na to kilka czynników.

Psychodeliki nie tylko wzbudziły zainteresowanie świata nauki, ale również szybko zyskały popularność w szerszych kręgach społeczeństwa jako rekreacyjne narkotyki, stając się istotną częścią ówczesnej popkultury. LSD, o reputacji narkotyku „otwierającego umysł”, zaczął być kojarzony z wieloma subkulturami, w tym rodzącą się kulturą hippisowską i psychodeliczną. Tendencje te wraz z ruchem praw obywatelskich, rewolucją seksualną czy sprzeciwem wobec wojny w Wietnamie wpisywały się w zjawisko kontrkultury, której skutkiem były gwałtowne przemiany społeczne wstrząsające społeczeństwami Zachodu w latach 60. i 70. XX wieku. Wpływały także na kraje po drugiej stronie żelaznej kurtyny. Wydarzenia te budziły ostry sprzeciw konserwatywnej części społeczeństwa, w tym wielu wpływowych polityków, decydentów medialnych i autorytetów medycznych. W mediach zaczęły pojawiać się alarmistyczne artykuły straszące opinię publiczną nowym, śmiertelnie niebezpiecznym zagrożeniem dla młodego pokolenia. Często wyolbrzymiano realne negatywne konsekwencje nadużywania substancji psychodelicznych u podatnych jednostek. Opisywane przypadki przetrwałych zmian w percepcji u osób w przeszłości używających LSD czy psylocy-

biny zaklasyfikowano jako „zaburzenie postrzegania spowodowane halucynogenami” (*Hallucinogen Persisting Perceptual Disorder*).

Do dalszej stygmatyzacji przyczyniły się doniesienia o przypadkach nieetycznych eksperymentów medycznych z użyciem psychodelików czy staraniach CIA, aby wykorzystać je jako „serum prawdy” lub broń biologiczną [14]. W konsekwencji substancje psychodeliczne zostały w 1967 roku wpisane do Wykazu I Jednolitej konwencji o środkach odurzających ONZ, co skutkowało zakazem ich wytwarzania, posiadania i użytkowania.

Gwoździem do trumny badań z zastosowaniem substancji psychodelicznych było zaostrożenie na skutek „tragedii talomidowej” regulacji dotyczących zasad wprowadzania nowych leków na rynek amerykański w 1962 roku [15]. Decyzja ta zbiegła się w czasie z utratą przez Sandoz patentu na Delysid, co w połączeniu z narastającymi kontrowersjami wokół tego tematu czyniło dalsze eksperymenty z psychodelikami coraz mniej opłacalnymi pod względem finansowym.

Gdy w 1971 roku prezydent USA Richard Nixon ogłaszał początek „wojny z narkotykami”, los badań nad wykorzystaniem psychodelików w medycynie wydawał się przesądzony.

### **Druga fala badań – aktualny stan wiedzy**

Renesans badań naukowych nad substancjami psychodelicznymi nastąpił w latach 90. XX wieku wraz z nowym pokoleniem badaczy i stopniową zmianą postaw społeczno-politycznych w stosunku do narkotyków, czego skutkiem było coraz wyraźniejsze kwestionowanie zasadności kontynuowania „wojny z narkotykami” [16]. W efekcie w trzech projektach sprawdzano wpływ psychodelików na zdrowych ochotników: meskaliny w Niemczech [17], dimetylotryptaminy w Stanach Zjednoczonych [18] i psylocybiny w Szwajcarii [19]. W kolejnych latach opublikowano prace badające stan psychodeliczny u ochotników nieobciążonych chorobami psychicznymi pod kątem neuroobrazowania [20, 21], psychofarmakologii [21, 22] i neuropsychologii [23].

Na potrzeby tego opracowania dokonano przeglądu piśmiennictwa dostępnego w bazie PubMed. Materiały wykorzystane w publikacji uzyskano, przeszukując ją w kierunku fraz: „psychedelics”, „hallucinogenes”, „psylocybine”, „LSD”, „Lysergic acid diethylamide”, „DMT”, „ayahuasca”, „N,N – dimethyltryptamine”, „mescaline”. Ogółem poddano analizie materiały opublikowane w latach 1936–2018. Biorąc pod uwagę ostatnie ćwierć wieku, analizowano recenzowane (*peer-reviewed*) artykuły opisujące wyłącznie badania kliniczne. Uczestnicy badań musieli spełniać kryteria diagnostyczne z grupy zaburzeń lękowych, depresyjnych lub uzależnień zgodnie z klasyfikacją DSM-IV. Wszystkie opisywane badania zakładały przyjmowanie substancji psychodelicznych jedynie w ściśle kontrolowanych warunkach eksperymentalnych. Różnice w zakresie nasilenia objawów były każdorazowo mierzone z użyciem wystandardyzowanych skal diagnostycznych.

### Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (*Obsessive-compulsive Disorder* – OCD)

W otwartym badaniu klinicznym z 2006 roku 9 pacjentom z rozpoznaniem OCD według DSM-IV, z wywiadem przynajmniej jednej nieskutecznej terapii lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), podano doustnie do 4 dawek psylocybiny. Wszyscy pacjenci otrzymali niską dawkę (100 µg/kg) związku w trakcie pierwszej sesji, w trakcie kolejnych dawka miała wzrastać do średniej (200 µg/kg), a następnie dużej (300 µg/kg). Poczynając jednak od drugiej sesji, pacjent mógł losowo otrzymać albo dawkę wzrastającą, albo bardzo niską (25 µg/kg). Sesje były oddalone od siebie w czasie o co najmniej tydzień. Nasilenie objawów OCD badano za pomocą *Skali obsesji i kompulsji Yale-Brown (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale – YBOCS)* bezpośrednio po zażyciu substancji oraz odpowiednio 4, 8 i 24 godziny później. Wszyscy badani otrzymali niskie dawki substancji, siedmiu bardzo niskie i średnie, a sześciu – wszystkie. Obserwowano zmniejszenie nasilenia objawów w YBOCS o 23–100% w trakcie jednej lub większej liczby sesji; 88,9% badanych utrzymało poprawę o co najmniej 25%, a 66,7% o co najmniej 50% w ciągu 24 godzin od przyjęcia przynajmniej jednej dawki psylocybiny. Dwóch uczestników badania deklarowało poprawę objawową po tygodniu od zażycia ostatniej dawki, jeden – po 6 miesiącach. Nie wykazano wszakże związku między skalą poprawy klinicznej a wielkością przyjętej dawki psylocybiny. Nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych [24].

### Zaburzenia lękowe i depresyjne związane z chorobami bepośrednio zagrażającymi życiu

W 2011 roku randomizowanemu badaniu klinicznemu w warunkach podwójnie ślepej próby poddano 12 osób cierpiących na nowotwór w zaawansowanym stadium oraz z jednym z następujących rozpoznań według DSM-IV: ostrą reakcją na stres, zaburzeniem lękowym uogólnionym, zaburzeniem lękowym spowodowanym nowotworem oraz zaburzeniami adaptacyjnymi z dominującym lękiem. Każdy z badanych otrzymał 200 µg/kg m.c. psylocybiny lub 250 mg niacyny podczas jednorazowej sesji. Do pomiaru nasilenia objawów użyto *Skali depresji Becka (Beck Depression Inventory – BDI)*, kwestionariusza Spielberga badającego lęk jako stan i cechę (*State – Trait Anxiety Inventory – STAI*) oraz *Profilu nastroju POMS (Profile of Mood States)*. Pierwszych ocen dokonano dzień przed sesją, dzień po oraz 2 tygodnie po sesji. Następnie pacjentów badano co miesiąc w ciągu 6-miesięcznej kontynuacji badania. Wszyscy uczestnicy brali udział w badaniu przez przynajmniej 3 miesiące, jedenastu – przez 4, a ośmiu ukończyło pełne 6 miesięcy obserwacji. W trakcie trwania eksperymentu 2 badanych zmarło z powodu nowotworu, a stan kolejnych 2 pogorszył się na tyle, że musieli się z niego wycofać. Obserwowano istotną poprawę według STAI po 1 i 3 miesiącach oraz w BDI po 6 miesiącach od zakończenia badania. Nie stwierdzono zmian w skali POMS. Psylocybina była dobrze tolerowana przez wszystkich uczestników eksperymentu [25].

Podobne badanie na grupie 12 pacjentów z wykorzystaniem LSD przeprowadzono w 2014 roku. Poza nowotworami badani cierpieli na przewlekłe choroby zapalne

lub dotyczące układu ruchu. Ponadto w tej grupie rozpoznawano duże zaburzenie depresyjne, depresję reaktywną, dystymię, zespół stresu pourazowego, zespół lęku napadowego lub fobię społeczną według kryteriów DSM-IV. Eksperyment składał się ze standardowych sesji psychoterapeutycznych oraz dwóch sesji psychoterapii wspomaganej LSD. Badani początkowo otrzymali 200 µg LSD lub aktywne placebo – rodzaj placebo wywołujący odczuwalne skutki uboczne, mające przekonać osobę badaną, że otrzymuje substancję będącą przedmiotem eksperymentu. W opisywanym przypadku była to bardzo mała dawka LSD – 20 µg. Po 2–3 tygodniach pacjentom, którzy otrzymali placebo, zaproponowano eksperymentalną dawkę LSD (200 µg). Nasilenie objawów lękowych mierzono z użyciem kwestionariusza STAI tydzień po sesji z LSD oraz po 2 i 12 miesiącach. Po 2 miesiącach stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia lęku jako stanu i trend w kierunku redukcji nasilenia lęku jako cechy. Niższe w stosunku do stanu wyjściowego wyniki w kwestionariuszu STAI utrzymywały się po 12 miesiącach od sesji z LSD. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych [26].

Dwa kolejne badania z wykorzystaniem psylocybiny na grupie pacjentów cierpiących na zaburzenia lękowe i depresyjne związane z chorobą nowotworową zrealizowano w 2016 roku. Oba miały formę randomizowanego badania skrzyżowanego. W pierwszym z nich, przeprowadzonym na grupie 51 badanych, pacjenci odbywali dwie sesje z psylocybiną, otrzymując wysoką (22 mg/70 kg lub 30 mg/70 kg) bądź niską (1 mg/70 kg lub 3 mg/70 kg) dawkę związku (będącą aktywnym placebo). W zależności od przyjętej w danej sesji dawki psylocybiny pacjenci stanowili grupę badaną lub kontrolną. Po 6 miesiącach u 78% badanych stwierdzono istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia objawów, a u 65% – remisję objawów depresyjnych mierzonych *Skalą depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D)*. Pomiarzy wykonane za pomocą *Skali oceny lęku Hamiltona (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A)* wykazały zmniejszenie nasilenia objawów u 82,5% badanych i remisję objawów u 56,5% pacjentów biorących udział w eksperymencie. Różnica w uzyskanych wynikach przy zastosowaniu niskiej i wysokiej dawki psylocybiny była istotna statystycznie. Zaobserwowano również istotną statystycznie poprawę w dziedzinach takich jak ogólna jakość i sens życia, poziom optymizmu czy lęku przed śmiercią.

W drugim badaniu 29 pacjentów podczas dwóch dwugodzinnych psychoterapeutycznych sesji otrzymywało psylocybinę w dawce 0,3 mg/kg lub 250 mg niacyny odgrywającej rolę aktywnego placebo. W ciągu 4 miesięcy – przed otrzymaniem substancji, po jej otrzymaniu i pomiędzy tymi punktami – pacjenci odbyli również 3 dwugodzinne sesje konwencjonalnej psychoterapii (w sumie 18 godzin), a następnie kilka sesji terapii wspierającej podczas 6,5-miesięcznej kontynuacji badania. Zmiany w nasileniu objawów oceniano za pomocą skal BDI, STAI oraz *Szpitalnej skali niepokoju i depresji (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS)* 1 dzień przed pierwszą dawką oraz poniej, 2 i 6 tygodni po pierwszej dawce, 7 tygodni po pierwszej dawce (= 1 dzień przed drugą dawką) oraz 1 dzień, 6 i 26 tygodni po drugiej dawce. Po 7 tygodniach od pierwszej dawki psylocybiny wyniki uzyskiwane w BDI zmniejszyły się co najmniej o połowę u 83% badanych, a nasilenie objawów lękowych mierzone HADS – u 58%. Poprawy nie odnotowano po zażyciu wyłącznie niacyny, przed przy-

jęciem psylocybiny w trakcie kolejnej sesji. Ogółem po 6,5 miesiąca trwania badania u 60–80% pacjentów obserwowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych lub lękowych.

W obu badaniach występowanie przeżyć mistycznych mierzonych *Kwestionariuszem doznań mistycznych (Mystical Experience Questionnaire – MEQ30)* dodatnio korelowało z pozytywnymi efektami terapeutycznymi. U badanych nie odnotowano istotnych działań niepożądanych [27, 28].

### Uzależnienia

W 2014 roku przeprowadzono otwarte badanie kliniczne z wykorzystaniem psylocybiny na grupie 15 pacjentów uzależnionych od nikotyny, bez innych towarzyszących zaburzeń psychicznych. Ochotnicy średnio palili przez 31 lat po 19 papierosów dziennie i mieli za sobą po 6 prób zaprzestania palenia. Każdy z nich uczestniczył w 15-tygodniowej terapii leczenia uzależnienia od tytoniu (w nurcie poznawczo-behawioralnym, CBT). Badani otrzymali psylocybinę w 5., 7. i 13. tygodniu terapii. Podczas pierwszej sesji z psylocybiną każdy uczestnik badania otrzymał umiarkowaną dawkę substancji (20 mg/70 kg), w trakcie kolejnych dwóch sesji badani mogli wybrać, czy pozostaną przy dawce umiarkowanej, czy zażyją wysoką dawkę psylocybiny (30 mg/70 kg). Przez 6 miesięcy od zażycia psychodeliku zarówno deklaracje pacjentów, jak i badania markerów biologicznych były oceniane cotygodniowo. Na koniec badania wykazano utrzymanie abstynencji u 80% uczestników. Ponadto przez cały okres badania obserwowano znacząco zmniejszony głód nikotyny i chęć powrotu do palenia, a przekonanie badanych o możliwości utrzymania abstynencji stopniowo spadało po osiągnięciu szczytu tydzień po pierwszej sesji z psylocybiną. Istotnych działań niepożądanych nie stwierdzono [29].

W innym otwartym badaniu klinicznym grupę 10 pacjentów z wywiadem średnio 15-letniego uzależnienia od alkoholu poddano standardowej terapii polegającej na wzmocnieniu motywacyjnym (*Motivational Enhancement Therapy – MET*) przez 12 tygodni. Dodatkowo każdy z ochotników w odstępach 4 tygodni przeszedł 2 sesje wspomagane psylocybiną (0,3 mg/kg lub 0,4 mg/kg). Stan pacjentów był oceniany przed pierwszą sesją terapeutyczną i po 36 tygodniach od rozpoczęcia badania. Wykazano znaczne, istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni, w których badani spożywali duże ilości alkoholu (*heavy drinking days*: codzienne spożycie 4 lub więcej porcji napojów alkoholowych zawierających po 14 g alkoholu etylowego). Obserwowano dodatnią korelację między skalą klinicznej poprawy a siłą działania psychodeliku w trakcie sesji. Psylocybina była dobrze tolerowana przez badanych [30].

### Zaburzenia depresyjne

W ostatnich latach podjęto również próbę wykorzystania substancji psychodelicznych w leczeniu dużego zaburzenia depresyjnego. W badaniu pilotażowym z 2015 roku 6 osobom podano 2,2 ml/kg ayahuaski zawierającej 0,8 ml/kg DMT i 0,21 ml/kg harmaliny (inhibitor MAO, który hamuje rozkład na obwodzie doustnie

zażytej DMT, pozwalając na jej działanie ośrodkowe). Wszyscy badani cierpieli na zaburzenia depresyjne nawracające i nigdy wcześniej nie zażywali ayahuaski. Nasilenie objawów depresyjnych zostało ocenione za pomocą HAM-D i *Skali depresji Montgomery-Asberg* (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRAS*) przed podaniem substancji oraz 1 dzień, a potem 1, 2 i 3 tygodnie po zażyciu psychodeliku. Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów we wszystkich pomiarach, z wyjątkiem badania przeprowadzonego po 2 tygodniach od sesji z DMT.

Eksperyment rozszerzono rok później i przeprowadzono go w formie otwartego badania klicznego na grupie 17 ochotników, o takiej samej charakterystyce jak poprzednio. Badani otrzymali identyczną dawkę ayahuaski, a 3-tygodniowa obserwacja potwierdziła wcześniej uzyskane wyniki – istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych ocenianych skalami HAM-D i MADRAS. Na żadnym etapie badania nie stwierdzono występowania poważnych działań niepożądanych [31, 32].

Inne otwarte badanie kliniczne, przeprowadzone w 2016 roku, testowało potencjalne zastosowanie psylocybiny w leczeniu przeciwdepresyjnym. Grupa badana składała się z 20 ochotników z rozpoznaniem depresji lekoopornej, w chwili badania o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, bez objawów psychotycznych. Każdy z nich w odstępie jednego tygodnia otrzymał 2 dawki psylocybiny („dawkę testową” – 10 mg i „dawkę terapeutyczną” – 25 mg), każdorazowo ze wsparciem psychologicznym przed doświadczeniem i po doświadczeniu z psychodelikiem. Pacjenci dokonali samooceny nasilenia objawów depresyjnych, używając skali QIDS (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology*), przed zażyciem pierwszej dawki substancji i tydzień po drugiej sesji z psylocybiną, a następnie przez kolejne pół roku. Znaczące zmniejszenie nasilenia objawów obserwowano po 1, 2, 3 i 5 tygodniach (maksymalny efekt), a także po 3 i 6 miesiącach od ostatniej sesji. Pięciu pacjentów na własną prośbę otrzymało dodatkową dawkę psychodeliku, co może mieć wpływ na wyniki uzyskane w 3. i 6. miesiącu badania. Nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych w trakcie trwania ekperymentu [33, 34].

W 2018 roku grupa brazylijskich badaczy opublikowała wyniki kolejnego badania oceniającego właściwości przeciwdepresyjne ayahuaski. Był to pierwszy eksperyment z wykorzystaniem psychodeliku spełniający kryteria randomizowanego badania klinicznego z próbą podwójnie ślepą. Kryteria włączenia do badania obejmowały rozpoznanie większego zaburzenia depresyjnego według DSM-IV (średni czas trwania choroby – 11 lat), stwierdzoną lekooporność (średnio niespełna 4 nieskuteczne terapie lekami), nasilenie obecnego epizodu na poziomie od umiarkowanego do ciężkiego, brak objawów psychotycznych, brak wywiadu w kierunku używania ayahuaski w przeszłości. Ostatecznie zakwalifikowano 29 osób, podzielonych na grupę badaną ( $n = 14$ ) i kontrolną ( $n = 15$ ). Jako placebo wykorzystano roztwór wody, drożdży, kwasu cytrynowego, siarczanu cynku i karmelowego barwnika, który imitował kolor i smak ayahuaski oraz powodował dolegliwości gastryczno-jelitowe charakterystyczne dla doustnego zażycia tego psychodeliku. Dwa tygodnie przed podaniem substancji wszystkim uczestnikom eksperymentu odstawiono przyjmowane dotychczas przez nich leki przeciwdepresyjne. Pacjenci w grupie badanej otrzymali ayahuaskę zawie-

rającą średnio 0,36 mg/ml DMT oraz inhibitory MAO: 0,11 mg/ml harminy, 0,24 mg/ml harmaliny i 1,20 mg/ml tetrahydroharminy. Objętość roztworu dostosowano tak, aby każdy ochotnik z tej grupy przyjął 0,36 mg/kg DMT. W grupie kontrolnej każdy z pacjentów otrzymał 1 ml/kg placebo. Nasilenie objawów depresyjnych oceniano skalą MADRAS przed sesją, a potem 1, 2 i 7 dni po sesji z ayahuaską oraz HAM-D przed zażyciem i 7 dni po zażyciu psychodeliku. W obu skalach stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów choroby. Różnica między zakresem poprawy między grupą badaną a kontrolną również była istotna statystycznie i zwiększała się wraz z upływem czasu. Ayahuasca była dobrze tolerowana przez ochotników [35].

### Ograniczenia i problemy do rozwiązania

Pomimo obiecujących wyników eksperymentalnych badań klinicznych perspektywa wykorzystania psychodelików jako leków w leczeniu psychiatrycznym pozostaje odległa. Poza ograniczeniami typowymi dla większości substancji będących na wczesnym etapie testów (m.in. niewielkie, mało zróżnicowane demograficznie grupy badanych, ryzyko nadmiernie optymistycznej interpretacji wyników) istnieje szereg problemów specyficznych dla tej grupy substancji. Do najistotniejszych z nich można zaliczyć:

- zróżnicowany i nie do końca wyjaśniony molekularny mechanizm działania – wszystkie „klasyczne” psychodeliki są agonistami receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2A</sub>, jednak różnią się istotnie w zakresie oddziaływania na inne układy neuroprzekaźników. Ponadto obserwuje się dużą zmienność w sile i czasie trwania działania identycznych dawek poszczególnych substancji u różnych użytkowników;
- specyfika i subiektywność doznań – intensywność oraz niepowtarzalność doświadczenia psychodelicznego zdecydowanie ogranicza możliwości stworzenia wiarygodnych kryteriów pomiarowych. Dotychczasowe próby określenia zależności między siłą „doznań mistycznych” a efektem terapeutycznym dawały niejednoznaczne lub sprzeczne rezultaty. Co więcej, przeżycie to dla niektórych użytkowników bywa zbyt przytłaczające (tzw. *bad trip*), dlatego rozsądne wydaje się, aby każdej sesji z psychodelikiem towarzyszył przeszkolony asystent/opiekun zapewniający pacjentom niezbędne wsparcie psychologiczne;
- trudności z uzyskaniem próby ślepej – sposób działania psychodelików oraz powszechność wyobrażeń o ich działaniu w popkulturze znacząco utrudniają dobór wiarygodnego placebo. Częściowym rozwiązaniem może być wykorzystanie w tej roli bardzo małych dawek badanej substancji
- ryzyko wywołania lub zaostrzenia zaburzeń psychotycznych – badania sprzed okresu prohibicji wykazały, że substancje psychodeliczne mogą zaostrzyć objawy u pacjentów cierpiących na zaburzenia z kręgu psychoz. Wprawdzie w trakcie współczesnych testów nie odnotowano przypadków wystąpienia przedłużonych stanów psychotycznych czy zaburzenia postrzegania spowo-

dowanego halucynogenami, jednak pacjenci z wywiadem psychozy (osobistym lub rodzinnym) byli z nich wykluczeni. Negatywna selekcja ochotników obciążonych podwyższonym ryzykiem psychozy wydaje się niezbędnym ograniczeniem wszelkich dalszych badań klinicznych;

- bezpieczeństwo – w trakcie dotychczasowych badań nie stwierdzono występowania poważnych działań niepożądanych po zażyciu substancji psychodelicznych. Jednak do stosunkowo często występujących efektów ubocznych należy zaliczyć: wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardię, zaburzenia rytmu serca, wzrost temperatury ciała, bóle głowy i mdłości. Może to ograniczać potencjalne grono beneficjentów terapii psychodelikami;
- wpływ psychoterapii – w części badań drugiej fali sesjom z substancjami psychodelicznymi towarzyszyła jakaś forma psychoterapii. Kwestią do rozstrzygnięcia pozostaje, w jakim stopniu oddziaływania psychoterapeutyczne odpowiadają za pozytywne efekty kliniczne psychodelików i czy substancje te mogą znaleźć zastosowanie jako samodzielna forma terapii;
- ograniczenia prawne i potencjał komercyjny – substancje psychodeliczne nadal znajdują się w Wykazie I Jednolitej konwencji o środkach odurzających ONZ, co w większości krajów świata skutkuje zakazem ich wytwarzania, posiadania i użytkowania. Ten fakt w oczywisty sposób ogranicza możliwości prowadzenia badań klinicznych na szeroką skalę i ewentualnego zastosowania psychodelików w farmakoterapii. Opisane trudności mogą negatywnie wpływać na zainteresowanie firm farmaceutycznych inwestowaniem w dalsze badania – po wygaśnięciu patentów na LSD i psylocybinę koszty uzyskania ich ponownej rejestracji mogą przewyższać potencjalne korzyści. Lecz dostrzegalne już obecnie zmiany nastawienia opinii publicznej i środowiska naukowo-medycznego w stosunku do substancji psychoaktywnych dają nadzieję na zmianę tych niekorzystnych okoliczności w przyszłości [36].

## Wnioski

Skutki zdrowotne, społeczne oraz ekonomiczne chorób oraz zaburzeń psychicznych stają się coraz większym ciężarem dla współczesnych społeczeństw. Skala i nasilenie problemu bez cienia przesady pozwalają mówić o kryzysie, który prawdopodobnie w przyszłości będzie wciąż narastał. Dostępne strategie terapeutyczne wydają się niewystarczające, a rozwój nowych leków w psychiatrii od pewnego czasu uległ wyhamowaniu [37]. Poszukiwanie alternatywnych podejść i rozwiązań staje się koniecznością.

Dotychczas przeprowadzone badania wskazują, że substancje psychodeliczne mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń depresyjnych, lękowych, uzależnień czy trudności psychologicznych w obliczu umierania i śmierci. Co więcej, istnieją doniesienia sugerujące możliwość wykorzystania psychodelików do ułatwienia procesu psychoterapii [38] czy ich korzystnego wpływu na zmniejszenie ryzyka zachowań suicydalnych i przestępczych [39, 40].

Oczywiście obecnie dysponujemy jedynie wstępnymi wynikami. Bez wiarygodnych testów na dużą skalę nie sposób zweryfikować rzeczywistego potencjału zastosowania substancji psychodelicznych w psychiatrii. Ponadto liczba i złożoność problemów do rozwiązania może budzić uzasadnione wątpliwości co do opłacalności prowadzenia dalszych badań w tym kierunku. Niemniej jednak w obliczu globalnego kryzysu w zakresie zdrowia psychicznego koszty pochopnego odrzucenia tej perspektywy mogą okazać się nieporównywalnie wyższe.

### Piśmiennictwo

1. Tanne JH. *Humphry Osmond*. BMJ 2004; 328(7441): 713–713.
2. Hollister LE. *Chemical psychoses*. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1968.
3. Bruhn JG, De Smet PA, El-Seedi HR, Beck O. *Mescaline use for 5700 years*. Lancet 2002; 359(9320): 1866.
4. Wasson RG, Hofmann A, Ruck CAP, Smith H. *The Road to Eleusis*. Berkeley: North Atlantic Books; 2008.
5. Letcher A. *Shroom*. New York: Harper Collins; 2008.
6. Stewart OC. *Peyote religion*. Chicago: Norman, University of Oklahoma Press; 1987.
7. Schultes RE, Hofmann A. *Plants of the Gods: Origins of hallucinogenic use*. New York: McGraw-Hill Companies; 1979.
8. Hofmann A. *LSD: My problem child*. Oxford: Oxford University Press; 2013.
9. Guttmann E. *Artificial psychoses produced by mescaline*. Br. J. Psychiatry 1936; 82(338): 203–221.
10. Busch AK, Johnson WC. *L.S.D. 25 as an aid in psychotherapy; preliminary report of a new drug*. Dis. Nerv. Syst. 1950; 11(8): 241–243.
11. Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. *Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: A systematic review*. J. Psychopharmacol. 2016; 30(12): 1220–1229.
12. Krebs TS, Johansen PØ. *Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: Meta-analysis of randomized controlled trials*. J. Psychopharmacol. 2012; 26(7): 994–1002.
13. Rucker JJ, Iliff J, Nutt D. *Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future*. Neuropharmacology 2018; 142: 200–218.
14. Lee M, Shlain B. *Acid dreams*. New York, NY: Grove/Atlantic, Inc.; 2007.
15. Chhabra R, Kremzner ME, Kiliany BJ. *FDA policy on unapproved drug products: Past, present, and future*. Ann. Pharmacother. 2005; 39(7–8): 1260–1264.
16. Godlee F, Hurley R. *The war on drugs has failed: Doctors should lead calls for drug policy reform*. BMJ 2016; 355: i6067.
17. Hermle L, Gouzoulis-Mayfrank E, Spitzer M. *Blood flow and cerebral laterality in the mescaline model of psychosis*. Pharmacopsychiatry 1998; 31(Suppl 2): 85–91.
18. Strassman RJ, Qualls CR. *Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects*. Arch. Gen. Psychiatry 1994; 51(2): 85–97.
19. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. *Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action*. Neuroreport 1998; 9(17): 3897–3902.

20. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K i wsp. *Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2016; 113(17): 4853–4858.
21. Preller KH, Herdener M, Pokorny T, Planzer A, Kraehenmann R, Stämpfli P i wsp. *The fabric of meaning and subjective effects in LSD-induced states depend on serotonin 2A receptor activation*. Curr. Biol. 2017; 27(3): 451–457.
22. Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider FX. *Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors*. Biol. Psychiatry 2012; 72(11): 898–906.
23. Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Obradovic M i wsp. *Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): A double-blind, cross-over study in healthy volunteers*. Pharmacopsychiatry 2005; 38(6): 301–311.
24. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. *Safety, tolerability and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder*. J. Clin. Psychiatry 2016; 67(11): 1735–1740.
25. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL i wsp. *Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer*. Arch. Gen. Psychiatry 2011; 68(1): 71–78.
26. Gasser P, Kirchner K, Passie T. *LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects*. J. Psychopharmacol. 2015; 29(1): 57–68.
27. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD i wsp. *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial*. J. Psychopharmacol. 2016; 30(12): 1181–1197.
28. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B i wsp. *Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial*. J. Psychopharmacol. 2016; 30(12): 1165–1180.
29. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. *Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction*. J. Psychopharmacol. 2014; 28(11): 983–992.
30. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. *Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study*. J. Psychopharmacol. 2015; 29(3): 289–299.
31. Osório de Lima F, Sanches RF, Macedo LR, Dos Santos RG, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L i wsp. *Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A preliminary report*. Braz. J. Psychiatry 2015; 37(1): 13–20.
32. Sanches RF, Osório de Lima F, Dos Santos RG, Macedo LRH, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L i wsp. *Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A SPECT study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2016; 36(1): 77–81.
33. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe DE, Kaelen M i wsp. *Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: An open-label feasibility study*. Lancet Psychiatry 2016; 3(7): 619–627.
34. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE i wsp. *Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: Six-month follow-up*. Psychopharmacology (Berl.). 2018; 235(2): 399–408.

35. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA i wsp. *Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial*. Psychol. ed. 2019; 49(4): 655–663.
36. Sellers EM, Romach MK, Leiderman DB. *Studies with psychedelic drugs in human volunteers*. Neuropharmacology 2018; 142: 116–134.
37. Miller G. *Is pharma running out of brainy ideas?* Science 2010; 329(5991): 502–504.
38. Walsh Z, Thiessen MS. *Psychedelics and the new behaviourism: Considering the integration of third-wave behaviour therapies with psychedelic-assisted therapy*. Int. Rev. Psychiatry 2018; 30(4): 343–349.
39. Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. *Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population*. J. Psychopharmacol. 2015; 29(3): 280–288.
40. Hendricks PS, Crawford MS, Cropsey KL, Copes H, Sweat NW, Walsh Z i wsp. *The relationships of classic psychedelic use with criminal behavior in the United States adult population*. J. Psychopharmacol. 2018; 32(1): 37–48.

Adres: Askaniusz Jachimowski  
e-mail: asek@wp.pl

Otrzymano: 27.03.2019  
Zrecenzowano: 11.10.2020  
Otrzymano po poprawie: 9.04.2022  
Przyjęto do druku: 14.05.2022