

Bartosz Król¹, Bogumiła Szewczak¹, Emil Bartosz Rozenek¹, Karolina Wilczyńska²,
Napoleon Waszkiewicz²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Terapeutyczne zastosowanie wybranych substancji psychoaktywnych

The therapeutic use of selected psychoactive substances

Abstract

Most substances with high abuse potential are not available in legal circulation. According to current medical knowledge, many of them may be therapeutic options in the treatment of common diseases in the future, the treatment of which despite the enormous progress of medicine in the last few decades does not always bring satisfactory results. This work is a review of the most important scientific reports on the possibilities of using psychoactive substances as medicaments. In order to better content understanding, the review also includes description of the included substances effects in terms of possible therapeutic potential in relation to the symptoms of various disorders.

Psychiatry 2019; 16, 3: 154–162

Key words: psychoactive agents, cannabidiol, psilocybin, THC, MDMA, LSD

Wstęp

Amerykański akt o substancjach kontrolowanych (*Controlled Substances Act*) dzieli substancje o potencjale uzależniającym na pięć kategorii. Kategoria I obejmuje substancje o dużym ryzyku nadużywania i braku uznanego zastosowania medycznego, które są niedostępne w legalnym obrocie. Należą do nich między innymi heroina, dietyloamid kwasu lizergowego (LSD), marihuana (kannabinoidy), 3,4-metylenodioksymetamfetamina (MDMA, *ecstasy*) [1]. Analiza dostępnego piśmiennictwa pokazuje jednak, że większość substancji z tej grupy posiada potencjalne zastosowanie medyczne.

Celem pracy jest przedstawienie informacji na temat wybranych substancji psychoaktywnych, wyników badań na temat możliwości ich zastosowania w niektórych zaburzeniach oraz aspektów związanych z bezpieczeństwem ich stosowania.

Praca została napisana na podstawie wybranych publikacji z bazy MEDLINE i doniesień ze stron internetowych

z uwzględnieniem publikacji do daty 10.05.2019 roku. Wyszukiwano słowa kluczowe związane z popularnymi substancjami psychoaktywnymi, takimi jak: „cannabidiol”, „THC”, „MDMA”, „LSD”, „psilocybin”. Wybrano publikacje traktujące o potencjale medycznego ich wykorzystywania i na podstawie wybranych dokonano przeglądu.

Kannabinoidy

Cannabis sativa, czyli konopia siewna, zawiera ponad 100 związków oddziałujących na receptory kannabinoidowe. Najważniejsze z nich to delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) mający działanie psychoaktywne oraz cannabidiol (CBD) niewykazujący takiego działania [2]. Stosunek ich stężenia determinuje terapeutyczne bądź psychoaktywne działanie preparatów. Wyróżnia się dwa typy receptorów kannabinoidowych — CB1 i CB2. Typ 1 występuje głównie w neuronach centralnego i obwodowego układu nerwowego, a jego funkcją jest hamowanie wydzielania neurotransmitterów. Receptory CB2 występują przede wszystkim na komórkach układu immunologicznego, modulując proces uwalniania cytokin [3].

W 17 krajach europejskich cannabidiol legalnie używa się do celów leczniczych (stan na 25.06.2018 roku) [4].

Adres do korespondencji:

Emil Bartosz Rozenek
Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Pl. Brodowicza 1, 16-070 Chorocz
e-mail: e.rozenek@o2.pl

Substancja ta jest wykorzystywana w leczeniu padaczek lekoopornych (zaledwie 66% pacjentów z napadami epilepsji jest skutecznie leczonych farmakologicznie), jednak w tym zaburzeniu dokładny mechanizm działania kannabidiolu nie został jeszcze wyjaśniony [5]. Właściwości kannabinoidów są wykorzystywane z dobrym efektem w leczeniu bólu neuropatycznego oraz spastyczności w stwardnieniu rozsianym [6].

Marihuana występuje w trzech gatunkach: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* i *Cannabis ruderalis* [7]. Różnią się one siłą działania psychoaktywnego prawdopodobnie ze względu na różnice w stężeniu dwóch głównych kannabinoidów. Stosunek stężenia CBD do THC w *C. indica* jest wyższy w porównaniu z *C. sativa* [8]. W celu zbadania subiektywnie postrzeganego działania gatunków marihuany Pearce i wsp. [9] przeanalizowali 14 witryn internetowych (w tym Wikipedię), które zawierały komentarze dotyczące efektów działania *C. sativa* i *C. indica*. Wyłoniono grupę 95 użytkowników marihuany. Badanych poproszono o wypełnienie ankiety oceniającej w pięciostopniowej skali (0 — brak efektu, 4 — bardzo duży efekt) dziewięciu objawów intoksykacji, oddzielnie dla każdego gatunku (*C. sativa*, *C. indica*). Konopia indyjska była wybierana istotnie statystycznie częściej w celu zmniejszenia bólu, uzyskania sedacji, poprawy jakości snu. Konopia siewna była natomiast preferowana w celu zwiększenia energii i euforii. *Cannabis indica* była natomiast wybierana istotnie statystycznie częściej w leczeniu: niemigrenowych bólów głowy, neuropatii, spastyczności, drgawek, jaskry i bólów stawów. W przypadku *Cannabis sativa* nie osiągnięto istotności statystycznej dla żadnej z jednostek chorobowej [9].

Właściwości immunomodulujące

Cytokiny są białkami, których funkcją jest między innymi modulowanie odpowiedzi odpornościowej organizmu. Wyróżnia się cytokiny prozapalne tj. IL-1 β (IL, interleukina), IL-6, czynnik martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*) i przeciwzapalne, takie jak IL-10 [10]. Cytokiny prozapalne wpływają na wydzielanie dopaminy, serotoniny i glutaminy [11–13]. Jest to szczególnie ważne w związku z zachowaniami związanymi z układem nagrody w kontekście uzależnień [14–17]. Zostało udowodnione, że określone obszary mózgu tj. kora przedczołowa (PFC, *prefrontal cortex*) i hipokamp odgrywają rolę w nawrocie uzależnienia. Aktywacja dopaminergicznych neuronów w polu brzuszny nakrywki (VTA, *ventral tegmental area*) powoduje uwolnienie dopaminy do jądra półleżącego (NAC, *nucleus accumbens*), PFC i hipokampa. Powoduje to powstawanie efektu wzmocnienia związanego z przyjmowaniem substancji psychostymulujących [10].

Wykazano, że CBD ma znaczący wpływ na wydzielanie mediatorów prozapalnych, modulujących rozwijanie odpowiedzi komórkowej z udziałem limfocytów T. W badaniu Li i wsp. [18] myszy po urazie rdzenia kręgowego podzielono na dwie grupy, z których tylko jedna otrzymywała kannabidiol. Okazało się, że grupa przyjmująca CBD miała istotnie mniejsze stężenie cytokin prozapalnych odpowiadających za proces różnicowania limfocytów T. Kannabinoidy opóźniały także osiągnięcie progu czucia termicznego ocenianego w teście wrażliwości termicznej (czas, po którym mysz cofa tylną łapę po przyłożeniu bodźca termicznego).

Częstym problemem po urazie rdzenia kręgowego jest allodynia — obniżenie progu odczuwania bólu, i hiperalgeza — nasilenie reakcji na bodziec bólowy [19]. Można więc przypuszczać, że właściwość kannabinoidów przedstawiona w powyższym badaniu może być z powodzeniem wykorzystywana w leczeniu bólu wynikającego z uszkodzenia centralnego układu nerwowego.

Terapia uzależnień

Zwiększone stężenie cytokin prozapalnych w określonych rejonach mózgu wiąże się z podwyższonym ryzykiem nawrotu uzależnienia. W 2018 roku zbadano zależność między kannabidiolem i czynnikami prozapalnymi w zwierzęcym modelu uzależnienia od metamfetaminy. Pod wpływem stresu (niedoboru snu) i metamfetaminy wzrasta ekspresja mRNA IL-1 β , IL-6, IL-10 i TNF- α w hipokampie i korze przedczołowej. Udowodniono, że kannabidiol zmniejsza ekspresję mRNA wymienionych cytokin prozapalnych [10].

Ekspozycja na sygnały środowiskowe ponownie aktywuje wspomnienia związane z przyjmowaniem substancji psychoaktywnej mogące ulegać rekonsolidacji, czyli wzmocnieniu. Dowiedziono, że kannabidiol zaburza rekonsolidację pamięci związanej z substancjami psychoaktywnymi (w badaniu użyto morfiny i kokainy w zwierzęcym modelu uzależnień). Jednocześnie podkreśla się jego rolę w zmniejszeniu ryzyka nawrotu w terapii uzależnień [20].

Spastyczność i ból

Preparaty kannabinoidów, użyte w przedstawionych poniżej badaniach różnią się postacią farmaceutyczną i składem. Należą do nich preparaty doustne zawierające jedynie THC (Marinol[®]), THC i CBD (Cannador[®]), a także spray aplikowany na błonę śluzową jamy ustnej zawierający zarówno THC, jak i CBD (Sativex[®]) [2].

Jednym z największych przeprowadzonych badań na temat wpływu kannabinoidów doustnych na natężenie spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego jest badanie *Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS)* [21].

Sześciuset trzydziestu pacjentów podzielono na cztery grupy, z których dwie przyjmowały Marinol® lub Cannador®, a dwie pozostałe placebo przez 15 tygodni. Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy między badanymi grupami na podstawie punktacji w skali Ashwortha, jednak subiektywna ocena nasilenia, spastyczności i bólu przez badanych wskazywała, że pacjenci przyjmujący Marinol® czy Cannador® odczuwali większą poprawę w zakresie spastyczności niż grupa przyjmująca placebo. Co ciekawe, wynik kontynuacji powyższego badania trwającego 12 miesięcy wykazał poprawę ocenianego parametru w skali Ashwortha u pacjentów leczonych preparatem Marinol® w stosunku do pozostałych grup [22]. W badaniu *MS and Extract of Cannabis* w grupie 279 chorych na stwardnienie rozsiane oceniono wpływ samego preparatu Cannador® na sztywność mięśni (ocenianą przez pacjentów). Badani zostali podzieleni na grupę przyjmującą Cannador® i placebo przez okres 12 tygodni — 29,4% pacjentów przyjmujących Cannador® odczuwało poprawę w porównaniu z 15,7% pacjentów przyjmujących placebo. Wykazano istotną statystycznie różnicę w nasileniu sztywności mięśni (29,4% vs. 15,7%; $p = 0,004$) [23]. Warto przytoczyć także badanie Wade'a i wsp. [24]. Autorzy ocenili wpływ preparatu Sativex® w postaci aerozolu doustnego na objawy SM w porównaniu z placebo. Chorzy byli kwalifikowani do badania, jeśli występował przynajmniej jeden z objawów: spastyczność, skurcze, problemy z pęcherzem moczowym (kontrola oddawania moczu), drżenia lub ból. Pacjenci byli poinstruowani, aby dawkować lek w sposób umożliwiający osiągnięcie optymalnego balansu między uczuciem ulgi a skutkami niepożądanymi. Maksymalna dawka wynosiła 120 mg THC/CBD dziennie (preparat łączony). Objawy choroby oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*). Okazało się, że najczęściej odnotowywaną przez pacjentów dawką optymalną było około 40 mg THC/CBD (15 aplikacji sprayu). Po zakończeniu badania (6. tydzień) okazało się, że pacjenci, u których głównym objawem była spastyczność, wykazywali znaczną redukcję tego objawu w skali VAS.

Epilepsja u dzieci

Kannabinoidy znajdują zastosowanie w leczeniu epilepsji u dzieci. W 2015 roku Hussain i wsp. [25] analizowali pod kątem częstości występowania napadów padaczkowych 117 dzieci chorych między innymi na zespół Westa czy zespół Lennox-Gastauta, u których stosowano kannabinoidy. Uzyskane wyniki pokazują, że u 85% dzieci częstość drgawek zmniejszyła się, a u 14% dzieci napady padaczkowe ustąpiły [25]. Zespoły Westa i Lennox-Gastauta są ciężkimi schorzeniami wczesnego okresu dziecięcego przebiegającymi

między innymi z padaczką, upośledzeniem umysłowym, współwystępowaniem innych chorób neurologicznych, nieprawidłowościami w badaniu EEG, niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie i niekorzystnym rokowaniem [26]. Kolejnym rodzajem epilepsji podatnym na leczenie kannabinoidami u dzieci jest zespół Draveta. Polska nazwa tej jednostki chorobowej to ciężka padaczka miokloniczna noworodków. Przyczyną jest mutacja genu *SCN1A*, kodującego podjednostkę $\alpha 1$ kanału sodowego neuronów [27, 28]. Zespół ujawnia się w około 6. miesiącu życia w postaci nawracającego hemiklonicznego lub uogólnionego stanu padaczkowego związanego z gorączką. Tempo rozwoju psychoruchowego zwalnia po pierwszym roku życia. Padaczka jest często oporna na leczenie; zgon w wieku dziecięcym nie należy do rzadkości [29].

W 2018 roku przebadano 225 osób chorych na zespół Lennox-Gastauta. Badana grupa została podzielona na 3 podgrupy: 76 pacjentów przyjmujących 20 mg kannabidiolu, kolejne 73 pacjentów — 10 mg kannabidiolu, natomiast pozostałe 76 pacjentów przyjmowało placebo. Wykazano średnie zmniejszenie liczby napadów o 41,9% w grupie przyjmującej 20 mg CBD, a także o 37,2% w grupie z dawką 10 mg. W grupie otrzymującej placebo redukcja wynosiła zaledwie 17,2%. Czternastu pacjentów otrzymujących kannabidiol (9%) miało podwyższone stężenie aminotransferaz [30].

W czerwcu 2018 roku Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaakceptowała leczenie kannabidiolem (Epidiolex®) lekoopornych padaczek w przebiegu zespołów Lennox-Gastauta i Draveta [31].

MDMA

3,4-metylenodioksymetamfetamina jest substancją wyjątkową. Pomimo swojego strukturalnego podobieństwa do amfetaminy prezentuje unikalne, niespotykane przy innych środkach empatogenne (indukuje uczucie empatii) i prosocialne właściwości przy słabo wyrażonych właściwościach halucynogennych. Właśnie dlatego już od początku była obiektem szerokiego zainteresowania ze strony psychiatrów jako związek wzmacniający efekty psychoterapii w chorobach takich jak autyzm, schizofrenia, zaburzenia lękowe czy zespół stresu pourazowego (PTSD, *posttraumatic stress disorder*) [32]. Ze względu na brak rzetelnych, randomizowanych badań, MDMA nigdy nie była zatwierdzona do legalnego użycia i zarejestrowana jako lek. W Polsce znajduje się w „Wykazie środków odurzających i substancji psychotropowych” w kategorii I-P — substancji niemających zastosowania farmaceutycznego, których użycie jest możliwe tylko po uzyskaniu stosownych pozwoleń, wyłącznie w celach naukowych i badawczych [33, 34]. Czy możliwa jest zmiana tej klasyfikacji? Wszystko wskazuje na to, że tak, co potwierdza przeprowadzone

badanie nad wykorzystaniem MDMA w łagodzeniu objawów PTSD [35]. Podczas badań klinicznych nad MDMA okazało się, że substancja ta, dzięki swoim właściwościom obniżających uczucie lęku, pozwala na opanowanie emocji i spokojne „przepracowanie” problemu u chorych cierpiących z powodu PTSD [36].

MDMA w zespole stresu pourazowego

Zespół stresu pourazowego jest zaburzeniem pojawiającym się po traumatycznym wydarzeniu. Występuje często między innymi wśród żołnierzy. Jak podaje „The Guardian”, w 2012 roku więcej żołnierzy umarło na skutek samobójstwa niż na polu walki. Jedną z głównych form leczenia jest psychoterapia, jednak ze względu na zaburzoną zdolność wytwarzania więzi i obdarzania zaufaniem, często bywa przerywana przez pacjenta i nie przynosi pożądanych efektów [37]. Często również psychoterapia opiera się na terapii ekspozycyjnej, podczas której pacjent musi zmierzyć się ze swoimi lękami. Podstawowymi lekami w leczeniu tego zaburzenia są selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*). Jedynie 20–30% pacjentów odpowiada pozytywnie na farmakoterapię [38].

Potrzeba dalszych badań na temat leczenia zespołu stresu pourazowego jest podkreślana przez wielu autorów [39], ponieważ obecnie stosowane metody leczenia PTSD są nieskuteczne u 25–50% pacjentów. W próbach klinicznych przeprowadzonych w latach 80. i 90. ubiegłego wieku wykazano, że MDMA w dawkach niewywołujących objawów psychotycznych redukuje nasilenie objawów depresyjnych i lękowych. Zwiększa się poziom euforii, szczęścia, przy jednoczesnym uczuciu błogości, uspokojenia i relaksu [40, 41]. 3,4-metylenodioksymetamfetamina ułatwia osiągnięcie stanu zwiększonej introspekcji i poczucia intymności, stanu zwiększonej wrażliwości emocjonalnej i poczucia bliskości z innymi osobami, nie powodując jednocześnie zaburzeń percepcji i obrazu własnej osoby [42]. Badani ochotnicy wyzbywali się lęku związanego z odrzuceniem, agresją i ocenianiem przez innych. Okazało się, że prospołeczne zachowania i większa odwaga w kontaktach międzyludzkich prawdopodobnie bardziej wiążą się z obniżoną percepcją negatywnych emocji, jak złość czy strach, niż ze zwiększoną wrażliwością na emocje pozytywne [43, 44]. Potwierdzenie tego przypuszczenia znalazło swoje odzwierciedlenie w badaniu czynnościowym mózgu, podczas wykonywania funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*). Uwidoczniło się, że po podaniu MDMA znacząco spada odpowiedź układu limbicznego (ciała migdałowego) na uczucie lęku i strachu [45].

W ostatnich latach pojawiają się doniesienia sugerujące możliwość zwiększenia skuteczności psychoterapii w le-

czeniu zespołu stresu pourazowego poprzez zastosowanie MDMA [46]. W 2011 roku Mithoefer i wsp. [47] badali zastosowanie MDMA jako środka wspomagającego przebieg psychoterapii u pacjentów z PTSD. Pierwsza faza badania składała się z grupy przyjmującej 125 mg MDMA (z możliwością dodatkowej dawki 62,5 mg po 2 godz.) podczas dwóch 8-godzinnych sesji psychoterapii i grupy otrzymującej placebo. W II fazie badania (*open-label crossover*) pacjenci otrzymujący dotychczas placebo zaczęli otrzymywać MDMA. Za pomocą *Clinician-Administered PTSD Scale* (CAPS) dowiedziono, że u pacjentów, którzy przyjmowali MDMA, nastąpiła istotna redukcja objawów w I fazie badania. Odpowiedź na leczenie wynosiła 83% w grupie aktywnie leczonej i 25% w grupie otrzymującej placebo [47]. W drugiej fazie badania (*open-label crossover*) pacjenci, którzy podczas I fazy otrzymywali placebo po otrzymaniu MDMA, również wykazywali redukcję objawów. Średnia wartość w skali CAPS u tych pacjentów wynosiła 65,6, a 4–6 tygodni po terapii MDMA 33,9. Odpowiedź na leczenie wykazało 100% badanych podczas II fazy badania (n = 7). Po 17–74 miesiącach od zastosowania MDMA badani zostali ponownie ocenieni skalami klinicznymi. Pacjenci uzyskiwali istotne statystycznie i klinicznie złagodzenie dolegliwości, chociaż u 2 z 16 badanych nastąpił nawrót choroby. W obu tych badaniach nie odnotowano istotnych klinicznie skutków ubocznych leczenia [48]. Na potencjalną przydatność MDMA w augmentacji psychoterapii PTSD wskazują także wyniki badania Hake i wsp. [49] na szczurach. Autorzy wykazali, że podanie substancji zwierzętom eksponowanym na bodźce lękorodne powodowało hamowanie rekonsolidacji pamięci stresujących doświadczeń.

Bezpieczeństwo stosowania MDMA

Psychiatrzy i psychoterapeuci w USA (1970–1985) i Szwajcarii (1988–1993) używali MDMA jako leku na receptę w celu wzmocnienia efektu psychoterapii [50]. W piśmiennictwie odnaleźć można wiele negatywnych efektów zażywania MDMA, między innymi przejściowe zaburzenia krótko- i długotrwałej pamięci oraz funkcji poznawczych [51, 52]. Osoby zażywające regularnie MDMA wykazywały większą skłonność do depresji i nerwowości. Sporadycznie notuje się występowanie halucynacji, jednak nie są one aż tak silnie wyrażone jak podczas zażywania amfetaminy [53]. 3,4-metylenodioksymetamfetamina wywiera silny wpływ na procesy fizjologiczne i funkcjonowanie poszczególnych organów. Pobudza układ sympatykomimetyczny, co przejawia się zwiększoną czynnością serca, wzrostem ciśnienia czy intensywnym poceniem [54]. Powoduje uogólnioną hipertermię, która nieleczona, prowadzi do śmierci w mechanizmie niewydolności wielonarządowej [55].

Pierwszą próbą oszacowania bezpieczeństwa sesji psychoterapii łączonej z MDMA było badanie Bouso i wsp. [56], przeprowadzone w grupie zaledwie 6 pacjentek z PTSD. Wyniki wskazywały na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania substancji w tym wskazaniu. Kolejnymi próbami było wspomniane w poprzednim akapicie badanie Mithoefera i wsp. [47] i bardzo do niego podobne badanie Oehena [35]. W I fazie tego badania pacjenci zostali podzieleni na grupę otrzymującą dawkę 125 mg, a po 2,5 h dawkę uzupełniającą — 62,5 mg i grupę z „aktywnym placebo” — 25 + 12,5 mg MDMA. W II fazie pacjenci otrzymujący „aktywne placebo” zaczęli przyjmować pełną dawkę (125 + 62,5 mg). Pacjenci z niepełną odpowiedzią terapeutyczną kwalifikowali się III fazy, w którym podczas sesji psychoterapii przyjmowali 150 + 75 mg MDMA. Nie stwierdzono występowania skutków ubocznych związanych z leczeniem. Nie występowała istotnie statystyczna różnica w ocenie skali CAPS, a w ocenianych przez pacjentów wynikach niedowiedziano istotnej poprawy objawów PTSD. Poprawę w skali CAPS zaobserwowano podczas wizyt kontrolnych po roku od zakończenia leczenia MDMA.

LSD

Dietyloamid kwasu lizergowego (LSD) powstaje z kwasu lizergowego, naturalnej substancji występującej w grzybie — butawince czerwonej *Claviceps purpurea*. Został zsyntezowany po raz pierwszy w 1938 roku, a psychoaktywne działanie LSD odkrył Albert Hofmann w 1943 roku. Użycie psychodelików z pobudek religijnych, a także w celach leczniczych było znane od tysięcy lat [57, 58]. Dietyloamid kwasu lizergowego działa w bardzo małych dawkach (100–250 μg p.o.). Może mieć potencjalne zastosowanie terapeutyczne ze względu na działanie entaktogenne, poprawiające nastrój i ograniczanie percepcji bodźców związanych z przykrymi skojarzeniami. Wyniki badań czynnościowych rezonansem magnetycznym wykazały, że LSD zmniejsza integralność funkcjonalnych sieci mózgowych i zwiększa połączenia pomiędzy sieciami, które w normalnych warunkach są bardziej zdysocjowane. Zwiększa funkcjonalne połączenia wzgórzowo-korowe oraz pomiędzy pierwszorzędowną korą wzrokową a innymi obszarami mózgu. Ten drugi efekt jest skorelowany z halucynacjami. Wyżej wymienione działanie wiąże się z oddziaływaniem na receptory 5-HT_{2A} [59].

Wykorzystywanie agonistycznych właściwości LSD względem receptorów 5-HT_{2A}, stwarza możliwość wykorzystania tych substancji w terapii uzależnienia od alkoholu, a także w leczeniu depresji [60].

Pierwszymi badaniami nad zastosowaniem LSD w celach leczniczych były próby leczenia alkoholizmu za pomocą

tej substancji. Osmond (twórca słowa „psychodeliczny”) chciał udowodnić, że sukces leczenia alkoholizmu w ujęciu biochemicznym dowiedzie, że jest to choroba, a nie wyraz słabości [61]. Zaobserwował, że alkoholicy odpowiadali na duże dawki LSD z 40–50-procentową skutecznością leczenia. Niektórzy byli w stanie wytrzymać bez alkoholu 6 miesięcy [62].

Krebs [63] przeprowadził w 2012 roku metaanalizę sześciu randomizowanych, kontrolowanych badań wpływu LSD na terapię uzależnienia od alkoholu. Obejmowała ona łącznie 536 pacjentów. W owych badaniach pojedyncza dawka LSD wynosiła od 210 mcg do 800 mcg (średnio 500 mcg). Grupy kontrolne otrzymywały małe dawki LSD (25 mcg lub 50 mcg), d-amfetaminę (60 mg), siarczan efedryny (60 mg) lub nie otrzymywały substancji psychoaktywnych. Stosowano różne metody leczenia — sesje indywidualne, grupowe, psychoedukację na temat choroby i jej skutków ubocznych. Czas trwania oddziaływań terapeutycznych wynosił 7–90 dni. Podczas sesji pacjenci przyjmowali LSD lub inne środki. We włączonych do metaanalizy badaniach stosowano odmienne metody oceny — skale oceny spożycia alkoholu, skale oceny przystosowania społecznego, zachowanie abstynencji, procentową zmianę w czasie abstynencji. Pacjenci na podstawie powyższych kryteriów zostali zakwalifikowani do grupy wykazującej poprawę lub nie (skala dychotomiczna). Oceniono różnicę korzyści (*benefit difference*), definiowaną jako różnica wartości procentowej pacjentów z poprawą w grupie z LSD i grupie z poprawą w grupie kontrolnej. Poprawę zaobserwowano 59% pacjentów przyjmujących i 38% pacjentów nieprzyjmujących LSD. Pozytywny efekt terapii odnotowano w krótko- i średnio długo trwającej terapii (2–3 i 6 miesięcy po terapii). Różnica w długim *follow-up* (12 mies.) między grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie [63].

Wykazano również, że skuteczność pojedynczej dawki LSD jest porównywalna ze skutecznością leków zarejestrowanych do leczenia uzależnień: naltreksonu, akamprozatu, disulfiramu [63–66].

Substancja LSD znajduje zastosowanie w leczeniu zaburzeń lękowych. Szwajcarski psychiatra Peter Gasser stosował LSD z pozytywnym efektem między innymi u chorych na nowotwory (osoby pod wpływem lęku o własne życie). Pacjenci z objawami lękowymi przeszli 3-miesięczną terapię (6–8 sesji psychoterapeutycznych). Każdy pacjent w czasie terapii odbył dwie sesje (w 4–6-tygodniowych odstępach) wspomagane farmakologicznie, czyli pod wpływem wcześniej zażytego LSD. Pacjenci zostali badani pod kątem odczuwania lęku za pomocą skali *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI). Żaden z nie zgłaszał skutków ubocznych. Znaczące korzyści utrzymywały się przez

12 miesięcy. U 77,8% pacjentów wykazano zmniejszenie lęku, a u 66,7% poprawę jakości życia [67].

Psylocybina

Psylocybina została wyizolowana w 1957 roku przez Alberta Hofmanna z grzyba *Psilocybe mexicana*. Rok później otrzymano ją drogą syntezy [68]. Psylocybina i LSD mają podobny mechanizm działania na receptory serotonergiczne 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} i 5-HT_{2C}. Wiązanie psylocyny (aktywnego metabolitu psylocybiny) z receptorami 5-HT_{2A} jest bezpośrednio związane z efektem psychodelicznym i ściśle skorelowane ze stężeniem w osoczu. Aktywacja 5-HT_{2AR} we wzgórzu, strukturze odpowiedzialnej za przetwarzanie bodźców zmysłowych, zmniejsza aktywność wzgórza, co prowadzi do powstania halucynacji [69–71]. Efekt działania rozpoczyna się się po 20–40 minutach i może trwać do 3–6 godzin.

Psylocybina w leczeniu depresji

Okazuje się, że substancje, które oddziałują na receptor 5-HT_{2A}, wpływają na odpowiedź w terapii przeciwdepresyjnej [72, 73].

W badaniu Carhart-Harris i wsp. [74] u wszystkich badanych pacjentów (n = 19) tydzień po otrzymaniu psylocybiny (dwóch dawek w tygodniowym odstępie) wykazywano zmniejszenie objawów depresji ocenianych w skali *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS-SR16), a po 5 tygodniach 47% badanych spełniało kryteria odpowiedzi na leczenie (redukcja o co najmniej 50% w skali QIDS-SR16). Efekt utrzymywał się w 3. i 6. miesiącu po zakończeniu leczenia [74]. W powyższym badaniu wykazano również zmniejszenie mózgowego przepływu krwi (CBF, *cerebral blood flow*) w korze skroniowej oraz w ciałach migdałowatych po podaniu psylocybiny w badaniu czynnościowym rezonansem magnetycznym (zmniejszenie CBF w ciałach migdałowatych jest skorelowane ze zmniejszeniem objawów depresji) [74].

Pewne obszary mózgu — przedklinek (*precuneus*), tylny zakręt obręczy (PCC, *posterior cingulate cortex*), przyśrodkowa kora przedczołowa (mPFC, *prefrontal cortex*), przyśrodkowa, boczna i dolna kora ciemieniowa zmniejszają swoją aktywność po rozpoczęciu zachowania ukierunkowanego na określony cel. Aktywują się natomiast podczas samoodniesienia i introspekcji. Czynnościowe połączenie tych odrębnych anatomicznie struktur jest określane jako sieć spoczynkowa (DMN, *default mode network*) [75–80]. Wykazano, że sieć spoczynkowa u osób z depresją jest mniej aktywna, a także że ulega normalizacji po terapii elektrowstrząsowej (ECT, *electroconvulsive therapy*) [81]. Podobne działanie wykazuje psylocybina [74]. Z kolei wyniki w poprzednich badaniach świadczyły o tym, że

psylocybina i LSD obniżają integralność DMN [70, 82]. Badanie Carhart-Harris i wsp. [74] wypełnia „lukę wiedzy” na temat działania psychodelików. Wyniki sugerują, że zmiany w aktywności mózgu dzień po podaniu psylocybiny są zupełnie inne niż te, które występują bezpośrednio podczas doświadczenia psychodelicznego.

Psylocybina obniża integralność DMN w czasie doświadczenia psychodelicznego, a podwyższa (lub normalizuje) po pewnym czasie, czemu towarzyszy poprawa nastroju. Jej działanie można porównać do mechanizmu resetującego, w którym obniżenie integracji modułowej (np. DMN) umożliwia ponowną integrację i powrót do normalnej funkcji mózgu [74].

Okazało się, że po podaniu psylocybiny aktywność brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej i obustronnie dolno-bocznej kory ciemieniowej ulega zwiększeniu w badaniu fMRI w stanie spoczynku (*resting state*), co jest predykcją w długoterminowej odpowiedzi na leczenie (5. tydzień) [74].

Psylocybina a zaburzenia obsesyjno-kompulsywne

Opublikowany w 2014 roku opis przypadku klinicznego pokazuje, że psylocybina może być skuteczna w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (OCD, *obsessive-compulsive disorder*). Trzydziestoosmioletni mężczyzna po wielu nieudanych próbach leczenia choroby zauważył, że po przyjęciu otrzymanej od kolegi porcji halucynogennych grzybów, jego natrętne myśli zostały zredukowane w kolejnych dniach [83]. Istnieje również inne badanie ukazujące możliwy potencjał w leczeniu OCD. Wzięło w nim udział 9 pacjentów z OCD z przynajmniej jedną nieudaną próbą leczenia. Każdemu podano 4 różne dawki psylocybiny (25, 100, 200, 300 mcg/kg) z minimum jednodniowym odstępiem. Chorych oceniano w momencie podania oraz 4, 8 i 24 godziny od podania psychodelika. Zmniejszenie objawów w skali *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS) o $\geq 25\%$ wykazywało 88,9% pacjentów, a 66,7% badanych o $\geq 50\%$. Nie zaobserwowano wpływu dawki psylocybiny na wynik badania [84].

Bezpieczeństwo zażywania środków psychoaktywnych

Bardzo ciekawym i często dyskutowanym aspektem substancji psychoaktywnych jest bezpieczeństwo ich zażywania — ryzyko uzależnień, wpływ na życie społeczne i zdrowie fizyczne. Choć w powszechnej opinii substancje psychoaktywne są uzależniające i bardzo często podnosi się kwestię ich negatywnych konsekwencji, nie można tego przyjąć za regułę. David Nutt, były przewodniczący brytyjskiej Komisji Doradczej ds. Nadużywania Narkotyków, zbadał wpływ substancji psychotycznych

na społeczeństwo. Zgromadził dwie grupy eksperckie, które oceniały dziewięć efektów działania substancji psychoaktywnych, które zostały podzielone na trzy główne podgrupy: negatywny wpływ społeczny, wpływ na zdrowie fizyczne i potencjał uzależniający. Wyniki tego eksperymentu były bardzo zaskakujące ponieważ substancje, takie jak LSD, MDMA, kannabinoidy, okazały się w klasyfikacji mniej szkodliwe niż alkohol i tytoń — wśród 20 używek kannabinoidy zajmują miejsce 11., LSD 14., a MDMA 18., podczas gdy alkohol i tytoń odpowiednio 5. i 9. [85].

Podsumowanie

Występowanie jednostek chorobowych, których leczenie nie przynosi zadowalających efektów, skłania naukowców

do poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych, także z wykorzystaniem substancji psychoaktywnych. Mimo że substancje psychoaktywne są często negatywnie odbierane przez społeczeństwo, w rzeczywistości klasyfikuje się je jako mniej szkodliwe niż alkohol czy tytoń. Okazuje się, że niektóre z nich (szczególnie te utrzymujące się na rynku przez dłuższy czas, stosunkowo dawno zdelegalizowane, najlepiej przebadane) mogą w niedalekiej przyszłości być wykorzystywane do wspomagania współczesnych terapii, albo stanowić samodzielne opcje terapeutyczne. Są to między innymi kannabinoidy (m.in. terapia spastyczności, bólu neuropatycznego czy epilepsji), MDMA (zespół stresu pourazowego), LSD (terapia uzależnień i zaburzeń lękowych) oraz psylocyбина (leczenie depresji i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych).

Streszczenie

Większość substancji o dużym potencjale nadużywania jest niedostępnych w legalnym obrocie. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną wiele z nich może w przyszłości stanowić opcje terapeutyczne w leczeniu powszechnie występujących schorzeń, których leczenie pomimo ogromnego postępu medycyny w ostatnich kilkudziesięciu latach nie zawsze przynosi zadowalające efekty. Niniejsza praca jest przeglądem najważniejszych doniesień naukowych poświęconych możliwościom wykorzystywania substancji psychoaktywnych w terapii. W celu lepszego zrozumienia przytoczonych treści, przegląd uwzględni również opis efektów działania uwzględnionych w nim substancji w aspekcie możliwego potencjału leczniczego względem symptomów różnych zaburzeń.

Psychiatria 2019; 16, 3: 154–162

Słowa kluczowe: substancje psychoaktywne, kannabidiol, psylocyбина, THC, MDMA, LSD

Piśmiennictwo

- Gabay M. The federal controlled substances act: schedules and pharmacy registration. *Hosp Pharm.* 2013; 48(6): 473–474, doi: [10.1310/hpj4806-473](https://doi.org/10.1310/hpj4806-473), indexed in Pubmed: 24421507.
- Koppel BS, Brust JCM, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014; 82(17): 1556–1563, doi: [10.1212/WNL.0000000000000363](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363), indexed in Pubmed: 24778283.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002; 54(2): 161–202, indexed in Pubmed: 12037135.
- Gdzie w Europie medyczna marihuana jest legalna? <https://www.polityka.pl> (13.09.2018).
- Huestis MA, Tyndale RF. Designer Drugs 2.0. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 101(1): 152–157.
- Rice J, Cameron M. Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18(8): 50, doi: [10.1007/s11910-018-0859-x](https://doi.org/10.1007/s11910-018-0859-x), indexed in Pubmed: 29923025.
- Gloss D. An Overview of Products and Bias in Research. *Neurotherapeutics.* 2015; 12(4): 731–734, doi: [10.1007/s13311-015-0370-x](https://doi.org/10.1007/s13311-015-0370-x), indexed in Pubmed: 26202343.
- Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am J Bot.* 2004; 91(6): 966–975, doi: [10.3732/ajb.91.6.966](https://doi.org/10.3732/ajb.91.6.966), indexed in Pubmed: 21653452.
- Pearce DD, Mitsouras K, Irizarry KJ. Discriminating the effects of Cannabis sativa and Cannabis indica: a web survey of medical cannabis users. *J Altern Complement Med.* 2014; 20(10): 787–791, doi: [10.1089/acm.2013.0190](https://doi.org/10.1089/acm.2013.0190), indexed in Pubmed: 25191852.
- Karimi-Haghighi S, Dargahi L, Haghparast A. Cannabidiol modulates the expression of neuroinflammatory factors in stress- and drug-induced reinstatement of methamphetamine in extinguished rats. *Addict Biol.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/adb.12740](https://doi.org/10.1111/adb.12740), indexed in Pubmed: 30793820.
- Yan X, Weng HR. Endogenous interleukin-1 β in neuropathic rats enhances glutamate release from the primary afferents in the spinal dorsal horn through coupling with presynaptic N-methyl-D-aspartic acid receptors. *J Biol Chem.* 2013; 288(42): 30544–30557, doi: [10.1074/jbc.M113.495465](https://doi.org/10.1074/jbc.M113.495465), indexed in Pubmed: 24003233.
- Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol.* 2012; 33(3): 315–327, doi: [10.1016/j.yfrne.2012.09.003](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.09.003), indexed in Pubmed: 23000204.
- Dwarkasing JT, Witkamp RF, Boekschoten MV, et al. Increased hypothalamic serotonin turnover in inflammation-induced anorexia. *BMC Neurosci.* 2016; 17(1): 26, doi: [10.1186/s12868-016-0260-0](https://doi.org/10.1186/s12868-016-0260-0), indexed in Pubmed: 27207102.
- Hutson LW, Lebonville CL, Jones ME, et al. Interleukin-1 signaling in the basolateral amygdala is necessary for heroin-conditioned immunosuppression. *Brain Behav Immun.* 2017; 62: 171–179, doi: [10.1016/j.bbi.2017.01.017](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.017), indexed in Pubmed: 28131792.
- Kim J, Connelly KL, Unterwald EM, et al. Chemokines and cocaine: CXCR4 receptor antagonist AMD3100 attenuates cocaine place preference and locomotor stimulation in rats. *Brain Behav Immun.* 2017; 62: 30–34, doi: [10.1016/j.bbi.2016.08.015](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.015), indexed in Pubmed: 27575003.
- Saika F, Kiguchi N, Wakida N, et al. Upregulation of CCL7 and CCL2 in reward system mediated through dopamine D1 receptor signaling

- underlies methamphetamine-induced place preference in mice. *Neurosci Lett*. 2018; 665: 33–37, doi: [10.1016/j.neulet.2017.11.042](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.042), indexed in Pubmed: [29174638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174638/).
17. Wakida N, Kiguchi N, Saika F, et al. CC-chemokine ligand 2 facilitates conditioned place preference to methamphetamine through the activation of dopamine systems. *J Pharmacol Sci*. 2014; 125(1): 68–73, indexed in Pubmed: [24748435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748435/).
 18. Li H, Kong W, Chambers CR, et al. The non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol (CBD) attenuates pro-inflammatory mediators, T cell infiltration, and thermal sensitivity following spinal cord injury in mice. *Cell Immunol*. 2018; 329: 1–9, doi: [10.1016/j.cellimm.2018.02.016](https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.02.016), indexed in Pubmed: [29784129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29784129/).
 19. Szkutnik-Fiedler D, Sierżant M, Madziła J. The mechanisms of pain. *Farm Współ*. 2013; 6: 1–3.
 20. de Carvalho CR, Takahashi RN. Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats. *Addict Biol*. 2017; 22(3): 742–751, doi: [10.1111/adb.12366](https://doi.org/10.1111/adb.12366), indexed in Pubmed: [26833888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833888/).
 21. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 362(9395): 1517–1526, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14738-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14738-1), indexed in Pubmed: [14615106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615106/).
 22. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(12): 1664–1669, doi: [10.1136/jnnp.2005.070136](https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.070136), indexed in Pubmed: [16291891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291891/).
 23. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, et al. MUSEC Research Group. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(11): 1125–1132, doi: [10.1136/jnnp-2012-302468](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302468), indexed in Pubmed: [22791906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22791906/).
 24. Wade DT, Makela P, Robson P, et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004; 10(4): 434–441, doi: [10.1191/1352458504ms10820a](https://doi.org/10.1191/1352458504ms10820a), indexed in Pubmed: [15327042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15327042/).
 25. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015; 47: 138–141, doi: [10.1016/j.yebeh.2015.04.009](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.009), indexed in Pubmed: [25935511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25935511/).
 26. Donat JF, Wright FS. Seizures in series: similarities between seizures of the West and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1991; 32(4): 504–509.
 27. Claes L, Ceulemans B, Audenaert D, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001; 68(6): 1327–1332, doi: [10.1086/320609](https://doi.org/10.1086/320609), indexed in Pubmed: [11359211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11359211/).
 28. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat*. 2005; 25: 535–542, doi: [10.1086/319516](https://doi.org/10.1086/319516), indexed in Pubmed: [11254444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11254444/).
 29. Dravet C, Bureau M, Oguni H. Severe myoclonic epilepsy in infancy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, ed. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Libbey, London 202: 81–104.
 30. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 378(20): 1888–1897, doi: [10.1056/NEJMoa1714631](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631), indexed in Pubmed: [29768152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768152/).
 31. FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy. <https://www.fda.gov/14.09.2018>.
 32. Passie T. The early use of MDMA ('Ecstasy') in psychotherapy (1977–1985). *Drug Science, Policy and Law*. 2018; 4: 205032451876744, doi: [10.1177/2050324518767442](https://doi.org/10.1177/2050324518767442).
 33. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu substancji psychotropowych, środków odurzających oraz nowych substancji psychoaktywnych. *Dz. U.* dnia 20 sierpnia 2018 r.
 34. Ustawa z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii. *Dz. U.* 2005 Nr 179 Poz. 1485.
 35. Oehen P, Traber R, Widmer V, et al. A randomized, controlled pilot study of MDMA (± 3,4-Methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol*. 2013; 27(1): 40–52, doi: [10.1177/0269881112464827](https://doi.org/10.1177/0269881112464827), indexed in Pubmed: [23118021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118021/).
 36. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental Disorders*. 5th Edition. American Psychiatric Association Publishing, Washington 2013.
 37. Quinton MS, Yamamoto BK. Causes and consequences of methamphetamine and MDMA toxicity. *AAPS J*. 2006; 8(2): E337–E347, doi: [10.1007/bf02854904](https://doi.org/10.1007/bf02854904), indexed in Pubmed: [16796384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16796384/).
 38. Stein DJ, Ipser J, McAnda N. Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a review of meta-analyses and treatment guidelines. *CNS Spectr*. 2009; 14(1 Suppl 1): 25–31, indexed in Pubmed: [19169191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19169191/).
 39. Sharpless BA, Barber JP. A Clinician's Guide to PTSD Treatments for Returning Veterans. *Prof Psychol Res Pr*. 2011; 42(1): 8–15, doi: [10.1037/a0022351](https://doi.org/10.1037/a0022351), indexed in Pubmed: [21475611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475611/).
 40. Meyer JS. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA): current perspectives. *Subst Abuse Rehabil*. 2013; 4: 83–99, doi: [10.2147/SAR.S37258](https://doi.org/10.2147/SAR.S37258), indexed in Pubmed: [24648791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24648791/).
 41. Betzler F, Viohl L, Romanczuk-Seifert N. Decision-making in chronic ecstasy users: a systematic review. *Eur J Neurosci*. 2017; 45(1): 34–44, doi: [10.1111/ejn.13480](https://doi.org/10.1111/ejn.13480), indexed in Pubmed: [27859780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859780/).
 42. Vollenweider FX, Liechi ME, Gamma A, et al. Acute psychological and neurophysiological effects of MDMA in humans. *J Psychoactive Drugs*. 2002; 34(2): 171–184, doi: [10.1080/02791072.2002.10399951](https://doi.org/10.1080/02791072.2002.10399951), indexed in Pubmed: [12691207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12691207/).
 43. Hysek CM, Simmler LD, Schillinger N, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of methylphenidate and MDMA administered alone or in combination. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17(3): 371–381, doi: [10.1017/S1461145713001132](https://doi.org/10.1017/S1461145713001132), indexed in Pubmed: [24103254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24103254/).
 44. Bedi G, Hyman D, de Wit H. Is ecstasy an „empathogen“? Effects of ±3,4-methylenedioxyamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biol Psychiatry*. 2010; 68(12): 1134–1140, doi: [10.1016/j.biopsych.2010.08.003](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.003), indexed in Pubmed: [20947066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20947066/).
 45. Carhart-Harris RL, Wall MB, Erritzoe D, et al. The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17(4): 527–540, doi: [10.1017/S1461145713001405](https://doi.org/10.1017/S1461145713001405), indexed in Pubmed: [24345398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24345398/).
 46. Thal SB, Lommen MJJ. Current Perspective on MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. *J Contemp Psychother*. 2018; 48(2): 99–108, doi: [10.1007/s10879-017-9379-2](https://doi.org/10.1007/s10879-017-9379-2), indexed in Pubmed: [29720767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720767/).
 47. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, et al. The safety and efficacy of (+/-)3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol*. 2011; 25(4): 439–452, doi: [10.1177/0269881110378371](https://doi.org/10.1177/0269881110378371), indexed in Pubmed: [20643699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643699/).
 48. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol*. 2013; 27(1): 28–39, doi: [10.1177/0269881112456611](https://doi.org/10.1177/0269881112456611), indexed in Pubmed: [23172889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172889/).
 49. Hake HS, Davis JKP, Wood RR, et al. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats. *Physiol Behav*. 2019; 199: 343–350, doi: [10.1016/j.physbeh.2018.12.007](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.12.007), indexed in Pubmed: [30529341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30529341/).
 50. Passie T. The early use of MDMA ('Ecstasy') in psychotherapy (1977–1985). *Drug Science, Policy and Law*. 2018; 4: 205032451876744, doi: [10.1177/2050324518767442](https://doi.org/10.1177/2050324518767442).
 51. Kuypers K, Ramaekers J. Transient memory impairment after acute dose of 75mg 3,4-Methylene-dioxyamphetamine. *Journal of Psychopharmacology*. 2016; 19(6): 633–639, doi: [10.1177/0269881105056670](https://doi.org/10.1177/0269881105056670).
 52. Jager G, de Win MM, Vervaeke HK, et al. Incidental use of ecstasy: no evidence for harmful effects on cognitive brain function in a prospective fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 193(3): 403–414, doi: [10.1007/s00213-007-0792-1](https://doi.org/10.1007/s00213-007-0792-1), indexed in Pubmed: [17476480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476480/).
 53. Greene SL, Kerr F, Braitberg G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas*. 2008; 20(5): 391–402, doi: [10.1111/j.1742-6723.2008.01114.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2008.01114.x), indexed in Pubmed: [18973636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18973636/).
 54. Parrott AC. Oxytocin, cortisol and 3,4-methylenedioxyamphetamine: neurohormonal aspects of recreational,

- ecstasy'. *Behav Pharmacol.* 2016; 27(8): 649–658, doi: 10.1097/FBP.0000000000000262, indexed in Pubmed: 27681116.
55. Rusyniak DE, Sprague JE. Toxin-induced hyperthermic syndromes. *Med Clin North Am.* 2005; 89(6): 1277–1296, doi: 10.1016/j.mcna.2005.06.002, indexed in Pubmed: 16227063.
 56. Bousso JC, Doblin R, Farré M, et al. MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *J Psychoactive Drugs.* 2008; 40(3): 225–236, doi: 10.1080/02791072.2008.10400637, indexed in Pubmed: 19004414.
 57. Eliade M. *Schamanismus und archaische Ekstasetechnik.* Suhrkamp, Frankfurt 1975.
 58. Schultes RE, Hofmann A. *Plants of the Gods: Origins of Hallucinogenic Use.* Hutchinson, London 1980.
 59. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology.* 2017; 42(11): 2114–2127, doi: 10.1038/npp.2017.86, indexed in Pubmed: 28447622.
 60. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016; 68(2): 264–355.
 61. Dyck E. 'Hitting Highs at Rock Bottom': LSD Treatment for Alcoholism, 1950–1970. *Social History of Medicine.* 2006; 19(2): 313–329, doi: 10.1093/shm/hkl039.
 62. Dyck E. Prairie psychedelics mental health research in Saskatchewan, 1951–1967. In: Moran JE, Wright D. ed. *Mental Health and Canadian Society Historical Perspectives.* McGill-Queen's University Press, Montreal 2006.
 63. Krebs TS, Johansen PØ. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol.* 2012; 26(7): 994–1002, doi: 10.1177/0269881112439253, indexed in Pubmed: 22406913.
 64. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, et al. Acamprosat for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(9): CD004332, doi: 10.1002/14651858.CD004332.pub2, indexed in Pubmed: 20824837.
 65. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, et al. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12): CD001867, doi: 10.1002/14651858.CD001867.pub2, indexed in Pubmed: 21154349.
 66. Krampe H, Ehrenreich H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des.* 2010; 16(19): 2076–2090, indexed in Pubmed: 20482514.
 67. 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, doi: 10.1177/0269881114555249, indexed in Pubmed: 25389218.
 68. Passie T, Seifert J, Schneider U, et al. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol.* 2002; 7(4): 357–364, doi: 10.1080/1355621021000005937, indexed in Pubmed: 14578010.
 69. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, et al. Correction: Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology.* 2019; 44(7): 1336–1337, doi: 10.1038/s41386-019-0360-5, indexed in Pubmed: 30846853.
 70. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(6): 2138–2143, doi: 10.1073/pnas.1119598109, indexed in Pubmed: 22308440.
 71. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther.* 2004; 101(2): 131–181, doi: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.002, indexed in Pubmed: 14761703.
 72. Qesseveur G, Petit AC, Nguyen HT, et al. Genetic dysfunction of serotonin 2A receptor hampers response to antidepressant drugs: A translational approach. *Neuropharmacology.* 2016; 105: 142–153, doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.022, indexed in Pubmed: 26764241.
 73. Petit AC, Qesseveur G, Gressier F, et al. Converging translational evidence for the involvement of the serotonin 2A receptor gene in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014; 54: 76–82, doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.04.013, indexed in Pubmed: 24801750.
 74. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 13187, doi: 10.1038/s41598-017-13282-7, indexed in Pubmed: 29030624.
 75. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(2): 676–682, doi: 10.1073/pnas.98.2.676, indexed in Pubmed: 11209064.
 76. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Huang C, et al. Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *J Neurophysiol.* 2010; 104(1): 322–335, doi: 10.1152/jn.00830.2009, indexed in Pubmed: 20463201.
 77. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(1): 253–258, doi: 10.1073/pnas.0135058100, indexed in Pubmed: 12506194.
 78. Long XY, Zuo XN, Kiviniemi V, et al. Default mode network as revealed with multiple methods for resting-state functional MRI analysis. *J Neurosci Methods.* 2008; 171(2): 349–355, doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.03.021, indexed in Pubmed: 18486233.
 79. McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, et al. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci.* 2003; 15(3): 394–408, doi: 10.1162/089892903321593117, indexed in Pubmed: 12729491.
 80. Salvador R, Suckling J, Schwarzbauer C, et al. Undirected graphs of frequency-dependent functional connectivity in whole brain networks. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005; 360(1457): 937–946, doi: 10.1098/rstb.2005.1645, indexed in Pubmed: 16087438.
 81. Mulders PCR, van Eijndhoven PFP, Pluijmen J, et al. Default mode network coherence in treatment-resistant major depressive disorder during electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2016; 205: 130–137, doi: 10.1016/j.jad.2016.06.059, indexed in Pubmed: 27434117.
 82. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, et al. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113(17): 4853–4858, doi: 10.1073/pnas.1518377113, indexed in Pubmed: 27071089.
 83. Wilcox JA. Psilocybin and Obsessive Compulsive Disorder. *J Psychoactive Drugs.* 2014; 46(5): 393–5, doi: 10.1080/02791072.2014.963754, indexed in Pubmed: 25364991.
 84. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, et al. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67(11): 1735–1740, indexed in Pubmed: 17196053.
 85. Nutt D, King LA, Saulsbury W, et al. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet.* 2007; 369(9566): 1047–1053, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60464-4, indexed in Pubmed: 17382831.