

# THE USE OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES IN THE TREATMENT OF MENTAL DISORDERS

## ZASTOSOWANIE SUBSTANCJI PSYCHOAKTYWNYCH W LECZENIU ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH

Katarzyna Karaś, Katarzyna Groblińska, Krzysztof Szczygieł , Jerzy Samochowiec 

Department of Psychiatry, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

*Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska*

Alcohol Drug Addict 2021; 34 (3): 219-246  
DOI: <https://doi.org/10.5114/ain.2021.111791>

### Abstract

Research on the use of psychoactive substances in mental disorder treatment has become increasingly important over the last 50 years. Numerous publications suggest their effectiveness in the treatment of many diseases, including depression and anxiety disorders, PTSD, psychoactive substance dependence, ADHD and Tourette's Syndrome. Particularly noteworthy is the use of psychedelics such as psilocybin and LSD in the treatment of anxiety and depression associated with terminal diseases as they do not have the adverse effects that often occur in the course of standard treatment with classical antidepressants and antipsychotics. These may include extrapyramidal syndrome, dyskinesia and sexual, endocrine or metabolic disorders. Their significant advantage is the immediate therapeutic effect of, for example, esketamine

### Streszczenie

W ostatnim pięćdziesięcioleciu znaczenia nabrały badania nad wykorzystaniem substancji psychoaktywnych w leczeniu zaburzeń psychicznych. Liczne publikacje sugerują ich skuteczność w terapii wielu schorzeń, m.in. zaburzeń depresyjnych i lękowych, PTSD, uzależnienia od substancji psychoaktywnych, ADHD czy zespołu Tourette'a. Na szczególną uwagę zasługuje zastosowanie psychodelików, takich jak psylocybina i LSD, w terapii lęku i depresji związanych z chorobami terminalnymi. Nie są one bowiem obarczone działaniami niepożądanymi występującymi w przebiegu leczenia klasycznymi lekami antydepresyjnymi i przeciwpsychotycznymi, m.in. zespołu pozapiramidowego, dyskinezy, zaburzeń seksualnych, endokrynologicznych czy metabolicznych. Ich istotną zaletą jest natychmiastowy efekt terapeutyczny wywołany np. przez esketaminę

**Correspondence to/Adres do korespondencji:** Krzysztof Szczygieł, Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Broniewskiego 26, 71-460 Szczecin, Polska, phone: 91 3511322, e-mail: [kf.szczygiel@gmail.com](mailto:kf.szczygiel@gmail.com)

**Authors' contribution/Wkład pracy autorów:** Study design/Koncepcja badania: K. Karaś, K. Groblińska, K. Szczygieł, J. Samochowiec; Data collection/Zebranie danych: K. Karaś, K. Groblińska, K. Szczygieł; Data interpretation/Interpretacja danych: K. Karaś, K. Groblińska, K. Szczygieł; Acceptance of final manuscript version/Akceptacja ostatecznej wersji pracy: K. Szczygieł, J. Samochowiec; Literature search/Przygotowanie literatury: K. Karaś, K. Groblińska, K. Szczygieł

No ghostwriting and guest authorship declared./Nie występują zjawiska *ghostwriting* i *guest authorship*.

**Submitted/Otrzymano:** 03.02.2021 • **Accepted/Przyjęto do druku:** 14.07.2021

© 2021 Institute of Psychiatry and Neurology. Production and hosting by Termedia sp. z o.o.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

or LSD. During standard treatment with antidepressants, the expected effect is usually achieved after many weeks of use, which may reduce therapeutic adherence and discourage continuation of the treatment. This article provides a review of the literature on the treatment of mental disorders with psychoactive substances. The publication discusses aspects like the mechanism of action, potential uses and side effects of substances from the groups of classic psychedelics, empathogens, cannabinoids, stimulants and dissociants. Some of the psychoactive substances in question have gained hard evidence of their effectiveness in the treatment of mental disorders. Ketamine is a substance whose scientifically proven effectiveness in the treatment of depressive disorders has resulted in its introduction to the market as a new form of depression treatment.

**Keywords:** Mental disorders, Treatment, Psychoactive substances.

czy LSD. Podczas standardowego leczenia lekami przeciwdepresyjnymi oczekiwany efekt bywa zazwyczaj osiągany po wielu tygodniach stosowania, co może obniżać adherencję terapeutyczną i zniechęcać pacjentów do kontynuowania terapii. W artykule przedstawiono przegląd literatury dotyczącej leczenia chorób psychicznych z wykorzystaniem substancji psychoaktywnych. Omówiono takie aspekty, jak mechanizm działania, potencjalne zastosowanie i działania niepożądane substancji z grup klasycznych psychodelików, empatogenów, kannabinoli, stymulantów i dysocjantów. W przypadku niektórych omawianych substancji psychoaktywnych istnieją twarde dowody na ich skuteczność w terapii zaburzeń psychicznych. Ketamina jest substancją, której udowodniona naukowo efektywność w terapii zaburzeń depresyjnych zaowocowała wprowadzeniem jej na rynek jako nowej formy leczenia depresji.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia psychiczne, leczenie, substancje psychoaktywne.

## ■ INTRODUCTION

Research into the use of psychoactive substances, commonly known as drugs, in psychiatric treatment has recently attracted much attention. In Poland, psychoactive substances are divided into three groups with the first including alcohol, opiates, sedatives and hypnotics, the second cannabinoids and hallucinogenic substances (psychedelics) and the third cocaine and other stimulants [1]. The psychedelic substances include classic psychedelics such as LSD (lysergic acid diethylamide), psilocybin, DMT (dimethyltryptamine) or mescaline, which are mainly associated with the 5-HT<sub>2A</sub> receptor and empathogens (MDMA – 3,4-methylenedioxymethamphetamine) affecting serotonergic, dopaminergic and adrenergic transmission [2]. The studies conducted so far indicate the possible role of psychoactive substances in changing transcription processes in neurons and activating other cellular pathways than traditional psychotropic drugs [3]. Before being banned from medical prescription, psychoactive substances were widely used in psychiatry. However, their harmfulness contributed to the abandonment of clinical trials and therapies. Interestingly, many stud-

## ■ WPROWADZENIE

W ostatnim czasie dużo uwagi poświęcono badaniom nad wykorzystywaniem substancji psychoaktywnych, zwanych potocznie narkotykami, w leczeniu zaburzeń psychicznych. W Polsce obowiązuje podział substancji psychoaktywnych na trzy grupy: do pierwszej należą alkohol, opiaty, leki uspokajające i nasenne, do drugiej – kannabinole i substancje halucynogenne (psychodeliki), do trzeciej – kokaina i inne stymulanty [1]. Do substancji psychodelicznych zaliczamy LSD (dietyloamid kwasu lizergowego), psylocybinę, DMT (dimetylotryptaminę) czy meskalinę, związane głównie z działaniem na receptor 5-HT<sub>2A</sub>, oraz empatogeny (MDMA, 3,4-metylenodioksymetamfetamina) oddziałujące na transmisję serotonergiczną, dopaminergiczną i adrenergiczną [2]. Dotychczasowe prace wskazują na możliwą rolę substancji psychoaktywnych w zmianie transkrypcji neuronów i aktywowaniu innych szlaków komórkowych niż te aktywowane przez tradycyjne leki psychotropowe [3]. Substancje psychoaktywne, zanim stały się zakazane, były szeroko stosowane w psychiatrii, ich szkodliwość przyczyniła się jednak do zaniechania badań i terapii klinicznych. Co ciekawe, w ostatnich latach pojawiło się wiele badań oceniających

ies have been developed in recent years to assess the usefulness of the above-mentioned substances in the treatment of various mental disorders, such as addiction, depressive, anxiety and other disorders [4] as presented in Table I. This work is based on a review of selected articles from the PubMed bibliographic and abstract database. In their research, the authors used words like “psychoactive substances”, “treatment”, “psychiatry”, “depression”, “anxiety disorders”, “PTSD”, “ADHD” and “chronic diseases”.

### ■ LSD (LYSERGIC ACID DIETHYLAMIDE)

LSD belongs to the group of classic psychedelics. It strongly binds to 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> serotonergic receptors, dopaminergic D<sub>2</sub> and adrenergic α<sub>2</sub> and less strongly to dopaminergic D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub> and adrenergic α<sub>1</sub> receptors [5]. The main mechanism of action of LSD is the activation of glutamatergic transmission in the frontal cortex, secondary to the stimulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors [6] and the psychotropic effects it induces are described as “mystical experiences” [7]. The use of LSD leads to psychological tolerance [8]. A randomised double-blind study assessing the effectiveness of psychotherapy combined with LSD was conducted in 12 patients with anxiety disorders associated with potentially life-threatening diseases like cancer. Patients received the drug twice, during two sessions separated by 2 to 3 weeks. A significant reduction of disease-related anxiety and depression symptoms was demonstrated after LSD-assisted psychotherapy sessions against the placebo used. On the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), the anxiety feature in the experimental group decreased by 3.6 points compared to a placebo score of 0.6. The improvement continued for 12 months. No side effects lasting more than a day after treatment were observed [9].

Another example of the use of LSD is in the treatment of alcohol dependence. In a meta-analysis consisting of 6 studies, conducted by Krebs *et al.*, involving a total of 536 individuals, the study group received a single dose of 200–800 µg of LSD, and the control group a lower dose of LSD, d-amphetamine, placebo or ephedrine. After 2 and 6 months of observation, a re-

przydatność wyżej wymienionych substancji w leczeniu różnych zaburzeń psychicznych, takich jak uzależnienia, zaburzenia depresyjne, lękowe i inne [4] (patrz tabela I). Prezentowana praca powstała na podstawie przeglądu wybranych artykułów z bazy bibliograficzno-abstraktowej PubMed. Wyszukując prace, autorzy używali takich terminów, jak „substancje psychoaktywne”, „leczenie”, „psychiatria”, „depresja”, „zaburzenia lękowe”, „PTSD”, „ADHD”, „choroby przewlekłe”.

### ■ LSD (DIETYLOAMID KWASU LIZERGOWEGO)

LSD należy do grupy klasycznych psychodelików. Silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, dopaminergicznymi D<sub>2</sub> i adrenergicznymi α<sub>2</sub>, natomiast słabiej z receptorami dopaminergicznymi D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub> i adrenergicznymi α<sub>1</sub> [5]. Głównym mechanizmem działania LSD jest aktywacja transmisji glutaminergicznej kory czołowej, wtórna do stymulacji receptorów 5-HT<sub>2A</sub> [6], a efekty psychotropowe, które wywołuje, są opisywane jako „doświadczenia mistyczne” [7]. Stosowanie LSD prowadzi do tolerancji o charakterze psychicznym [8]. Badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, oceniające skuteczność psychoterapii połączonej z użyciem LSD, zostało przeprowadzone u 12 pacjentów z zaburzeniami lękowymi związanymi z chorobami potencjalnie zagrażającymi życiu, takimi jak procesy nowotworowe. Pacjenci otrzymali LSD dwukrotnie, podczas dwóch sesji oddzielonych okresem 2–3 tygodni. Po sesjach psychoterapii wspomaganym LSD wykazano u nich, w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo, znaczące zmniejszenie objawów lękowych i depresyjnych związanych z chorobą. W HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) cecha lęku w grupie eksperymentalnej obniżyła się o 3,6 punktu, w grupie placebo – o 0,6. Poprawa utrzymywała się przez 12 miesięcy. Nie zaobserwowano działań niepożądanych trwających dłużej niż dzień po leczeniu [9].

Kolejnym przykładem zastosowania LSD jest jego użycie w terapii uzależnienia od alkoholu. W metaanalizie składającej się z 6 badań, przeprowadzonej przez Krebsa i wsp., w której łącznie wzięło udział 536 osób, badanej grupie podano jednorazowo LSD w dawce 200–800 µg, grupie kontrolnej – niższe dawki LSD, d-amfetaminę, placebo lub efedrynę. Po 2 i 6 miesiącach obserwacji

**Table I.** The use of selected psychoactive substances in mental disorders**Tabela I.** Zastosowanie wybranych substancji psychoaktywnych w zaburzeniach psychicznych

Substance Substancja	Diagnosis Rozpoznanie	Research Badanie	A number of participants Liczba uczestników	Effect Efekt
Ketamine Ketamina	PTSD	Feder <i>et al.</i> , 2014	41	Reduction of depression and anxiety severity/Redukcja nasilenia depresji i lęku
	Depression Depresja	Murrough <i>et al.</i> , 2013	72	Reduction of depression and anxiety severity/Redukcja nasilenia depresji i lęku
		Popova <i>et al.</i> , 2019	197	Greater antidepressant effect of combination therapy with ketamine/Większy efekt przeciwdepresyjny terapii skojarzonej z użyciem ketaminy
		Singh <i>et al.</i> , 2016	67	Reduction of depression severity/Redukcja nasilenia depresji
	Drug-resistant depression Depresja lekooporna	Murrough <i>et al.</i> , 2013	72	Greater reduction of depression symptoms compared to the control group/Większa redukcja objawów depresji w porównaniu z grupą kontrolną
	Suicidal thoughts related to drug resistant depression Myśli samobójcze związane z depresją lekooporną	Murrough <i>et al.</i> , 2015	24	Reduction of symptoms severity/Redukcja nasilenia objawów
		Price <i>et al.</i> , 2009	26	Reduction of suicidal thoughts severity/Redukcja nasilenia myśli samobójczych
		Price <i>et al.</i> , 2014	57	Reduction of suicidal thoughts severity/Redukcja nasilenia myśli samobójczych
	Alcohol dependence Uzależnienie od alkoholu	Das <i>et al.</i> , 2019	90	Limiting alcohol consumption/Ograniczenie spożywania alkoholu
	Cocaine dependence Uzależnienie od kokainy	Dakwar <i>et al.</i> , 2019	55	48.2% of participants maintained abstinence during the 2 weeks of the study, reduced the risk of relapse by 53%, and the drug craving by 58.1%/48,2% uczestników utrzymywało abstynencję w ciągu 2 tygodni badania, obniżenie ryzyka powrotu do natogu o 53%, redukcja głodu narkotykowego o 58,1%
Opioid dependence Uzależnienie od opioidów	Krupitsky <i>et al.</i> , 2002	70	Higher abstinence rate within 2 years, decreased drug craving, improved emotional state/Wyższy współczynnik abstynencji w ciągu 2 lat, zmniejszenie głodu narkotykowego, poprawa stanu emocjonalnego	

**Table I.** Cont.  
**Tabela I.** Cd.

Substance Substancja	Diagnosis Rozpoznanie	Research Badanie	A number of participants Liczba uczestników	Effect Efekt
Marijuana Marihuana	Tourette's syndrome Zespół Tourette'a	Müller-Vahl <i>et al.</i> , 2002	12	Symptom reduction in the THC group patients compared with the control group/Redukcja objawów u pacjentów w grupie z THC w porównaniu z grupą kontrolną
		Müller-Vahl <i>et al.</i> , 2003	24	Symptom reduction/Redukcja objawów
	Anorexia nervosa Jadłowstręt psychiczny	Andries <i>et al.</i> , 2013	25	Weight gain in study participants/ Wzrost masy ciała u uczestników badania
	PTSD	Jetly <i>et al.</i> , 2015	10	Reduction of the occurrence of nightmares/Redukcja występowania koszmarów nocnych
	Opioid dependence Uzależnienie od opiodów	Bisaga <i>et al.</i> , 2015	60	Reduction of anxiety and insomnia symptoms/Redukcja objawów lękowych i bezsenności
		Jicha <i>et al.</i> , 2015	12	No effect/Brak efektu
		Lofwall <i>et al.</i> , 2016	12	Reduction of withdrawal symptoms/Redukcja objawów odstawiennych
	Cannabinoid dependence Uzależnienie od kannabinoidów	Levin <i>et al.</i> , 2011	156	No effect/Brak efektu
		Trigo <i>et al.</i> , 2016	16	Reduction of withdrawal symptoms, no effect on the abstinence duration/Redukcja objawów odstawiennych, brak wpływu na długość abstynencji
	Trichotillomania	Grant <i>et al.</i> , 2011	14	Symptom reduction/Redukcja objawów
	Social phobia Fobia społeczna	Bergamaschi <i>et al.</i> , 2011	24	The anxiolytic effect/Efekt przeciwlękowy
	Schizophrenia Schizofrenia	Boggs <i>et al.</i> , 2018	36	No effect/Brak efektu
	ADHD	Cooper <i>et al.</i> , 2017	30	No effect/Brak efektu
Psilocybin Psylocybina	Anxiety and depressive disorders in cancer patients Zaburzenia lękowe i depresyjne u pacjentów onkologicznych	Griffiths <i>et al.</i> , 2016	51	Reduction of anxiety and depression symptoms/Redukcja objawów lękowych i depresyjnych
		Grob <i>et al.</i> , 2011	12	No effect/Brak efektu
		Ross <i>et al.</i> , 2016	29	Reduction of anxiety and depression symptoms/Redukcja lęku i objawów depresyjnych
	OCD	Moreno <i>et al.</i> , 2006	9	Symptom reduction/Redukcja objawów
	Drug-resistant depression Depresja lekooporna	Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2016	20	Reduction of depressive symptoms, anxiety and anhedonia/Redukcja objawów depresyjnych, lęku i anhedonia
	Alcohol dependence Uzależnienie od alkoholu	Bogenschutz <i>et al.</i> , 2015	10	Reducing the amount of alcohol consumed/Zmniejszenie ilości spożywanego alkoholu
	Addiction to nicotine Uzależnienie od nikotyny	Johnson <i>et al.</i> , 2014	15	Increasing the number of abstinentes/Zwiększenie liczby osób utrzymujących abstynencję

**Table I.** Cont.  
**Tabela I.** Cd.

Substance Substancja	Diagnosis Rozpoznanie	Research Badanie	A number of participants Liczba uczestników	Effect Efekt
LSD	Anxiety disorders Zaburzenia lękowe	Gasser <i>et al.</i> , 2014	12	Anxiety reduction in study group versus placebo group/Redukcja lęku w badanej grupie vs. w grupie placebo
	Alcohol dependence Uzależnienie od alkoholu	Krebs <i>et al.</i> , 2012	536	Symptom reduction/Redukcja objawów
MDMA	PTSD	Mithoefer <i>et al.</i> , 2011	20	Symptom reduction/Redukcja objawów
		Oehen <i>et al.</i> , 2013	12	Symptom reduction/Redukcja objawów
	Social phobia Fobia społeczna	Danforth <i>et al.</i> , 2018	12	Symptom reduction/Redukcja objawów
Amphetamine Amfetamina	ADHD	Castells <i>et al.</i> , 2018	2521	Symptom reduction/Redukcja objawów
Methamphetamine Metamfetamina	Narcolepsy Narkolepsja	Mitler <i>et al.</i> , 1993	16	Extending sleep latency/Wydłużenie czasu latencji snu
Ayahuasca	Alcohol and drug dependence Uzależnienie od alkoholu i narkotyków	Fábregas <i>et al.</i> , 2010	242	Symptom reduction/Redukcja objawów
	Anxiety disorders Zaburzenia lękowe	Santos <i>et al.</i> , 2007	9	Reduction of anxiety symptoms/ Redukcja objawów lękowych

OCD – obsessive-compulsive disorder/zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, PTSD – posttraumatic stress disorder/zespół stresu pourazowego, ADHD – attention-deficit/hyperactivity disorder/zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, LSD – lysergic acid diethylamide/dietyloamid kwasu D-lizergowego, MDMA – methylenedioxyamphetamine/metylenodioksymetamfetamina

duction in alcohol abuse was demonstrated in the study group. The NNT (number needed to treat) for LSD was 6 while for naltrexone it was 9 [10].

LSD was also used in neurology. A study by Schindler *et al.* showed that the use of LSD reduced cluster headache and caused its remission more effectively than conventional medications. It was also found that even small doses of this substance are effective [11] – a bromine derivative of LSD, which has no hallucinogenic effects, is used to treat pain [12].

Adverse effects associated with the use of LSD can be divided into those resulting from sympathetic stimulation and those caused by stimulation of the parasympathetic part of the autonomic nervous system. The former include an increase in heart rate [13], while parasympathetic stimulation

wykazano redukcję nadużywania alkoholu u osób z badanej grupy. NNT (*number needed to treat*) dla LSD wyniosła 6, gdy dla naltreksonu – 9 [10].

LSD znalazło także zastosowanie w neurologii. W badaniu przeprowadzonym przez Schindlera i wsp. dowiedziono, że użycie LSD zmniejszyło klasterowy ból głowy i powodowało remisję bardziej efektywnie niż konwencjonalne leki. Stwierdzono również, że skuteczność wykazują nawet małe dawki tej substancji [11] – w celu leczenia bólu wykorzystuje się bromową pochodną LSD, która nie działa halucynogennie [12].

Efekty niepożądane związane z użyciem LSD możemy podzielić na te wynikające ze stymulacji współczulnej oraz spowodowane przez pobudzenie przywspółczulnej części autonomicznego układu nerwowego. Do pierwszych zaliczamy podwyższenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz wzrost tętna [13], a stymulacja

manifests itself in abundant sweating, salivation, nausea and vomiting [14].

### ■ MDMA (3,4-METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE)

MDMA, a compound known as “ecstasy” or “Molly”, acts by stimulating the release of serotonin, noradrenaline, and increasing plasma levels of cortisol, prolactin and oxytocin [15]. Despite its similarity in structure, MDMA shows effects that cannot be compared to those of classical hallucinogens such as LSD or psilocybin, or to so-called stimulants like amphetamine [16]. In a study conducted in 2014, Hysek *et al.* demonstrated that MDMA increases emotional empathy (it belongs to the empathogens group) and promotes pro-social behaviour. The substance affects the ability to recognise emotions in other people. Using the FERT (Facial Expression Recognition Test), the ability to identify emotions like anxiety, anger, indignation or surprise was reduced, while recognition of positive emotions like joy did not change. That is why the psychiatrists and psychotherapists have initiated research into the use of MDMA in the treatment of mental disorders as a means of increasing the need for social interaction [15].

The effect of MDMA on the  $\alpha_2$  receptor contributes to the paradoxical effect of relaxation and calming [17], beneficially affecting excessive vigilance associated with past PTSD trauma. MDMA facilitates the release of oxytocin, which may increase the level of empathy and the need for closeness [18]. Additionally, the effect on 5-HT<sub>2A</sub> receptors strengthens emotional excitability and affects positive mood [19], and the increased level of serotonin acts on the 5-HT<sub>2A</sub> receptor in a mechanism that facilitates a change in thinking about past events [20]. These discoveries have led to the reflection of the use of MDMA in psychotherapy. Mithoefer *et al.* studied the usefulness of MDMA in the treatment of PTSD in a group of 20 patients with chronic PTSD resistant to psychotherapy and pharmacotherapy. In the first stage of double-blind trial, 8 patients received a placebo and 12 patients MDMA. After a 2-month observation period, the placebo participants were offered the opportunity to participate in the second stage, which was an open study with

przywspółczulna objawia się obfitym poceniem się, ślinieniem, nudnościami i wymiotami [14].

### ■ MDMA (3,4-METYLENODIOKSYMETFAMINA)

MDMA, związek znany jako „ecstasy” lub „Molly”, działa poprzez stymulację uwalniania serotoniny, noradrenaliny, zwiększa również poziom kortyzolu, prolaktyny i oksytocyny w osoczu [15]. Pomimo podobieństwa w budowie, MDMA wykazuje efekty, których nie można porównać ani z działaniem klasycznych halucynogenów, jak LSD czy psylocybina, ani tzw. stymulantów, takich jak amfetamina [16]. W badaniu przeprowadzonym w 2014 roku Hysek i wsp. udowodnili, że MDMA zwiększa empatię emocjonalną (należy do grupy empatogenów) i promuje zachowania prospołeczne. Umożliwia również rozpoznawanie emocji u innych ludzi. Przy użyciu FERT (*Facial Expression Recognition Test*) wykazano zmniejszoną zdolność do identyfikacji emocji – lęku, gniewu, oburzenia czy zaskoczenia, niezmienną natomiast została zdolność do rozpoznawania pozytywnych emocji, takich jak radość. Dlatego też psychiatrzy i psychoterapeuci zapoczątkowali badania nad zastosowaniem MDMA w terapii zaburzeń psychicznych jako środka zwiększającego potrzebę wchodzenia w interakcje społeczne [15].

Działanie MDMA na receptor  $\alpha_2$  przyczynia się do paradoksalnego efektu relaksacji i uspokojenia [17], korzystnie korygując nadmierną czujność związaną z przebyłym urazem w przebiegu PTSD (*posttraumatic stress disorder*). Substancja ta ułatwia uwalnianie oksytocyny, co może zwiększać poziom empatii i potrzebę bliskości [18]. Dodatkowo działanie na receptory 5-HT<sub>2A</sub> wzmacnia pobudliwość emocjonalną i wpływa na pozytywny nastrój [19], a zwiększony poziom serotoniny działa na receptor 5-HT<sub>2A</sub> w mechanizmie ułatwiającym zmianę sposobu myślenia o wydarzeniach przeżytych w przeszłości [20]. Odkrycia te sprawiły, że zaczęto zastanawiać się nad wykorzystaniem MDMA w psychoterapii. Mithoefer i wsp. badali użyteczność MDMA w leczeniu PTSD w grupie 20 chorych z przewlekłą, oporną na psychoterapię i farmakoterapię postacią PTSD. Na pierwszym etapie z podwójnie ślepą próbą 8 pacjentom zostało podane placebo, a 12 – MDMA. Po 2-miesięcznym okresie obserwacji uczestnikom otrzymującym placebo zaproponowano udział w drugim

MDMA. Compared to the same placebo psychotherapy, MDMA therapy resulted in a statistically significant reduction in symptoms measured on the Clinical-Administered PTSD Scale (CAPS) and the Impact of Event Scale Revised (IES-R)<sup>1</sup> – both 4 days after the first session, 4 days after the second and 2 months after the second therapeutic session. This suggests a potential benefit of psychotherapy combined with MDMA to treat this disorder [21].

Oehen *et al.* assessed the effect of MDMA on the treatment of chronic, drug-resistant forms of PTSD. A randomised, double-blind study involved 12 participants who had previously undergone at least 6 months of psychotherapy and 3 months of treatment with SSRI drugs, and the duration of their illness at the start of the experiment averaged 12 years. Participants had 3 experimental psychotherapeutic sessions combined with the use of MDMA and 12 substance-free sessions. The CAPS score decreased by 23.5% in the experimental group. The PDS (Posttraumatic Diagnosis Scale) score also decreased [22]. Currently, there is a study on the use of MDMA in the treatment of alcohol dependence (BIMA – the Bristol Imperial MDMA in Alcoholism Study). The research hypothesis is that some alcohol-consuming patients drink to drown their traumatic memories. The hypothetical benefit of MDMA-assisted psychotherapy in the form of overcoming trauma could lead to reduced alcohol consumption [23].

Danforth *et al.* studied the effects of MDMA on the symptoms of social phobia in adult autistic patients. The study involved 12 individuals, 8 of whom received MDMA in a dose of 75-125 mg and 4 the placebo. Two double-blind experimental psychotherapeutic sessions were conducted at the interval of 1 month and were preceded by 3 substance-free sessions. After the first session and after 7 months, the results of LSAS (Lebowitz Social Anxiety Scale) were reduced in favour of therapy with MDMA. Clinically significant reduction of social phobia symptoms was achieved in 6/8 MDMA patients (75%) and 2/4 (50%) in the placebo group [24].

Adverse effects that may occur after MDMA use include increased blood pressure, heart rate, increased body temperature, trismus, bruxism,

etapie, tj. w badaniu otwartym z użyciem MDMA. W porównaniu z tą samą psychoterapią z placebo terapia z MDMA spowodowała istotne statystycznie zmniejszenie objawów mierzonych za pomocą CAPS (*Clinical-Administered PTSD Scale*) oraz IES-R – Skali Wpływu Zdarzeń (*Impact of Event Scale Revised*)<sup>1</sup> – zarówno 4 dni po pierwszej, 4 dni po drugiej, jak i 2 miesiące po drugiej sesji terapeutycznej. Sugeruje to potencjalną korzyść z psychoterapii połączonej z użyciem MDMA w leczeniu tego zaburzenia [21].

Oehen i wsp. ocenili wpływ MDMA na leczenie przewlekłej, lekoopornej postaci PTSD. W badaniu z randomizacją i podwójnie ślepą próbą wzięło udział 12 uczestników, którzy uprzednio przeszli co najmniej 6-miesięczną psychoterapię i 3-miesięczną terapię lekami z grupy SSRI, a ich choroba w chwili rozpoczęcia eksperymentu trwała średnio 12 lat. Uczestnicy odbyli 3 eksperymentalne sesje psychoterapeutyczne połączone z użyciem MDMA oraz 12 sesji bez użycia substancji. Punktacja w CAPS spadła o 23,5% w grupie eksperymentalnej. Punktacja w PDS (*Posttraumatic Diagnosis Scale*) również uległa obniżeniu [22]. Obecnie prowadzone jest badanie nad użyciem MDMA w terapii uzależnienia od alkoholu (BIMA, *the Bristol Imperial MDMA in Alcoholism Study*). Hipotezą badawczą jest fakt, że część pacjentów spożywających alkohol robi to, by zagłuszyć traumatyczne wspomnienia. Hipotetyczna korzyść z psychoterapii wspomaganą MDMA w postaci przezwyciężenia traum mogłaby prowadzić do ograniczenia spożywania alkoholu [23].

Danforth i wsp. zbadali wpływ MDMA na objawy fobii społecznej u dorosłych pacjentów z autyzmem. W badaniu wzięło udział 12 osób, 8 z nich otrzymało MDMA w dawce 75–125 mg, 4 – placebo. Dwie podwójnie ślepe, eksperymentalne sesje psychoterapeutyczne zostały przeprowadzone w odstępie 1 miesiąca i były poprzedzone 3 sesjami bez użycia substancji. Po pierwszej sesji i po 7 miesiącach uzyskane wyniki w Skali Lęku Społecznego (LSAS, *Lebowitz Social Anxiety Scale*) potwierdziły korzyść terapii z MDMA. Klinicznie istotne zmniejszenie objawów fobii społecznej osiągnięto u 6 na 8 osób z grupy MDMA (75%) i u 2 na 4 (50%) w grupie placebo [24].

Do działań niepożądanych mogących wystąpić po zażyciu MDMA należą: wzrost ciśnienia tętniczego, przyspieszenie tętna, wzrost temperatury

<sup>1</sup> Scale measuring subjective trauma-related symptoms.

<sup>1</sup> Skala mierzy subiektywne objawy związane z traumą.



decreased appetite, concentration and balance disorders [25].

## ■ AMPHETAMINE

In the past, this substance was widespread in the medical world as a panacea for numerous ailments. It was discovered while searching for a cheaper and easier to synthesise replacement for ephedrine. It was launched on the market in 1935 as a cure for narcolepsy, mild depression, Parkinsonism and a number of other disorders. In the 1930s, the benefits of amphetamine use were noticed in children with severe behavioural disturbances, probably diagnosed today as ADHD. The structural similarity of amphetamine to the catecholamine neurotransmitters, noradrenaline and dopamine, makes it a competitive substrate for monoamine reuptake transporters – NET (norepinephrine transporter), DAT (dopamine transporter) and SERT (serotonin transporter) [26, 27]. Use in medicine is mainly associated with ADHD, a condition which, despite its relatively frequent occurrence, is rarely diagnosed especially in adults [28]. Recent studies on the prevalence of mental illnesses have found that about 3 million people in Europe suffer from ADHD [29].

In 2018, Castells *et al.* carried out a meta-analysis involving 19 studies assessing the efficacy of three types of amphetamines (lisdexamfetamine in doses from 10.2 mg/day to 21.8 mg/day, dexamfetamine in doses from 30 mg/day to 70 mg/day and mixed amphetamines salts in doses ranging from 12.5 mg/day to 80 mg/day) in the treatment of ADHD. The study was placebo-controlled and three included the comparison drugs guanfacine, modafinil or paroxetine. Only dexamfetamine did not reduce the severity of ADHD symptoms in the clinical assessment, and all types were effective according to the subjective evaluation of patients. The use of amphetamines was associated with a higher risk of early termination due to side effects. Amphetamine doses were not associated with differences in efficacy. There were no differences in efficacy between amphetamine and guanfacine, modafinil or paroxetine [30]. The meta-analysis carried out in 2010 by Faraone *et al.* showed that amphetamine is more effective in the treatment of ADHD than methylphenidate [31].

ciała, szczykościsk, bruksizm, zmniejszony apetyt, zaburzenia koncentracji i równowagi [25].

## ■ AMFETAMINA

W przeszłości amfetamina była uważana w świecie medycyny za panaceum na liczne dolegliwości. Została odkryta podczas poszukiwania tańszego, łatwiejszego do syntezy zamiennika efedryny i wprowadzona na rynek w 1935 roku jako lek na narkolepsję, łagodną depresję, parkinsonizm i szereg innych zaburzeń. W latach 30. XX w. zauważono korzyści ze stosowania amfetaminy u dzieci z ciężkimi zaburzeniami zachowania, prawdopodobnie dziś diagnozowanych jako ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*). Strukturalne podobieństwo amfetaminy do katecholaminowych neurotransmiterów – noradrenaliny i dopaminy – sprawia, że ma ona właściwości kompetycyjnego substratu transporterów wychwyty zwrotnego monoamin: transportera noradrenaliny (NET), transportera dopaminy (DAT) i transportera serotoniny (SERT) [26, 27]. Jej zastosowanie w medycynie związane jest głównie z ADHD – chorobą, która mimo stosunkowo częstego występowania, bywa rzadko diagnozowana, szczególnie u dorosłych [28]. W najnowszych badaniach nad częstością chorób psychicznych uznano, że w Europie na ADHD choruje ok. 3 mln osób [29].

W 2018 roku Castells i wsp. przeprowadzili metaanalizę obejmującą 19 badań oceniających skuteczność trzech rodzajów amfetamin (lisdeksamfetamina w dawkach od 10,2 mg/d do 21,8 mg/d, deksamfetamina w dawkach od 30 mg/d do 70 mg/d i zmieszane sole amfetamin w dawkach od 12,5 mg/d do 80 mg/d) w leczeniu ADHD. Badania były kontrolowane placebo, a trzy z nich obejmowały lek porównawczy: guanfacynę, modafinil lub paroksetynę. Jedynie deksamfetamina nie zmniejszyła nasilenia objawów ADHD w ocenie klinicystów, natomiast wszystkie rodzaje amfetaminy działały skutecznie według subiektywnej oceny pacjentów. Użycie amfetamin było związane z większym ryzykiem wcześniejszego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. Wielkość dawek amfetaminy nie wpływała na różnice w skuteczności. Nie stwierdzono też różnic w skuteczności pomiędzy amfetaminą a guanfacyną, modafinilem czy paroksetyną [30]. Z metaanalizy przeprowadzonej w 2010 roku przez Faraone i wsp. wynika, że amfetamina ma większą skuteczność w leczeniu ADHD niż metylofenidat [31].

Narcolepsy is a sleep disorder characterised by excessive daytime sleepiness, sleep bouts, and episodes of sudden loss of muscle tone. Amphetamine was introduced for its treatment in 1935 and is still used [32]. Mitler *et al.* conducted a study on the usefulness of methamphetamine in the treatment of narcolepsy. Compared to amphetamine, it has a stronger central than peripheral action due to its higher lipophilicity. The study group consisted of 8 narcoleptics and the control group of 8 individuals who were matched to the study group in terms of gender, age, education and work history. In the 28-day study, methamphetamine was administered as a single morning dose of 0.20 or 40-60 mg in the study group and 0.5 or 10 mg in the control group. Methamphetamine reduced sleepiness and performance deficits in all research group participants. Side effects questionnaires revealed adverse reactions in 5 out of 8 subjects in the study group and 4 out of 8 in the control group [33].

### ■ DMT (DIMETHYLTRYPTAMINE)

One of the more mysterious psychedelic substances is DMT – a serotonergic hallucinogen found in plants from South America, including in *Prestonia amazonica* (*Apocynaceae*) and in small amounts in the brain, blood and urine of mammals [34, 35]. The discovery of the enzyme responsible for the synthesis of DMT from tryptamine – INMT (indolethylamine N-methyltransferase) located among others in the lungs, heart, stomach or pancreas, may suggest that DMT plays a biological role or that during evolution, it performed a function that does not occur in individuals today [36]. DMT apart from affinity to serotonin receptors 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>7</sub>, acts agonistically on the  $\sigma$ 1R (sigma-1) and TAAR (Trace amine-associated receptor, endogenous receptor for traces of selected amines) [37-39]. The effects are strong euphoria, loss of sense of time, space and variously described mystical experiences. Some users have reported feelings of anxiety, body tremors or chest tightness [40].

The history of experiences with DMT dates back several hundred years and is connected with religious practices and rituals – the most popular of which is the ritual of drinking Ayahuasca,

Narkolepsja jest zaburzeniem snu charakteryzującym się nadmierną sennością w ciągu dnia, napadami snu i epizodami nagłej utraty napięcia mięśniowego. Amfetamina została wprowadzona do jej leczenia w 1935 roku i w dalszym ciągu jest wykorzystywana [32]. Mitler i wsp. przeprowadzili badanie nad użytecznością metamfetaminy w leczeniu narkolepsji. W porównaniu z amfetaminą ma silniejsze działanie centralne niż obwodowe z uwagi na większą lipofilność. Badana grupa obejmowała 8 pacjentów z narkolepsją, a grupa kontrolna – 8 osób dopasowanych do tych z badanej grupy pod względem płci, wieku, edukacji i historii pracy. Podczas badania, które trwało 28 dni, metamfetamina była podawana w pojedynczej, porannej dawce 0,20 lub 40–60 mg w grupie eksperymentalnej i 0,5 lub 10 mg w grupie kontrolnej. Metamfetamina zmniejszyła senność i deficyty wydajności u wszystkich osób w badanej grupie. Kwestionariusze skutków ubocznych ujawniły działania niepożądane u 5 z 8 osób w badanej grupie i 4 z 8 w kontrolnej [33].

### ■ DMT (DIMETYLOTRYPTAMINA)

Jedną z bardziej tajemniczych substancji psycho-delicznych jest DMT (N, *N*-dimethyltryptamine) – serotonergiczny halucynogen występujący w roślinach pochodzących z Ameryki Południowej, m.in. w *Prestonia amazonica* (*Apocynaceae*), oraz w niewielkich ilościach w mózgu, krwi i moczu ssaków [34, 35]. Odkrycie enzymu odpowiedzialnego za syntezę DMT z tryptaminy – INMT (N-metylotransferaza indoletyloaminowa), znajdującego się m.in. w płucach, sercu, żołądku czy trzustce, może sugerować, że DMT odgrywa rolę biologiczną albo że podczas ewolucji pełniła funkcję, która nie występuje u żyjących dziś osobników [36]. DMT, oprócz powinowactwa do receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, działa agonistycznie na receptor  $\sigma$ 1R (sigma-1) oraz endogenne receptory dla śladów wybranych amin (TAAR, *trace amine-associated receptor*) [37–39]. Efekty, które wywołuje, to silna euforia, utrata poczucia czasu, przestrzeni i różnie opisywane doświadczenia mistyczne. Niektórzy użytkownicy zgłaszali uczucie lęku, drżenia ciała czy też ucisk w klatce piersiowej [40].

Historia doświadczeń z DMT sięga kilkuset lat i jest związana z praktykami religijnymi i rytuałami. Najbardziej popularny z nich to rytuał picia warzonej mikstury ayahuasca [41]. Ayahuasca jest naj-

a brewed potion [41]. Ayahuasca is most often made from *Banisteriopsis caapi* creeper (containing MAO inhibitors of  $\beta$ -carboline alkaloids) and leaves of *Psychotria viridis* (containing DMT) [42]. Without MAO inhibitor, the organism quickly metabolises DMT and there is no psychoactive effect [43]. The results of the study on Ayahuasca known as the "Hoasca project" indicate that controlled use is medically safe [44, 45]. Research on the use of DMT in the treatment dates back to the 1970s, when it was proved that this substance can be used in the psychotherapy of alcohol dependence syndrome [46] and in the therapy of anxiety in terminal cancer patients [47].

Fábregas *et al.* studied the effects of Ayahuasca use on alcohol dependence. Ayahuasca users from the jungle ( $n = 56$ ) were compared to those from rural areas ( $n = 56$ ), then urban Ayahuasca users ( $n = 71$ ) were compared with control group also in urban areas ( $n = 59$ ). The main criterion for inclusion in the Ayahuasca user group was a history of use for a minimum of 15 years at least twice a week. The researchers used the ASI (Addiction Severity Index) scale for the assessment. The results showed that both subgroups using Ayahuasca scored lower on ASI scale on alcohol use. The respondents were also assessed in the subscales concerning comorbidities, employment, drug abuse, law-breaking problems and mental disorders. It has been shown that ritual use of Ayahuasca is not associated with the occurrence of psychosocial problems caused by other intoxicating substances [48].

Ayahuasca's interest in treatment of depression is due to its effect on serotonergic transmission. It has been discovered that long-term use of a mixture of DMT and  $\beta$ -carboline alkaloids is correlated with an increased density of serotonin transporters in platelets, the deficit of which is associated with depressive disorders, aggression and abuse of psychoactive substances [49, 50]. In a study conducted by Santos *et al.* on a group of 9 persons, it was shown that drinking Ayahuasca reduced the feeling of senselessness and symptoms of panic anxiety on the BHS (Beck Hopelessness Scale) and ASI-R (Anxiety Sensitivity Index-Revised) scales. No effects were detected on anxiety symptoms measured by the STAI scale (State-Trait Anxiety Inventory) [51].

częściej sporządzana z pnącza *Banisteriopsis caapi* (zawierającego alkaloidy  $\beta$ -karboliny będące inhibitorami MAO) oraz liści *Psychotria viridis* (zawierających DMT) [42]. Bez inhibitora MAO organizm szybko metabolizuje DMT i efekt psychoaktywny nie występuje [43]. Wyniki badania nad ayahuasca, znanego jako „Hoasca project”, wskazują, że kontrolowane używanie jest bezpieczne pod względem medycznym [44, 45]. Badania nad zastosowaniem w leczeniu DMT sięgają lat 70., kiedy to dowiedziono, że substancja ta może być wykorzystana w psychoterapii zespołu zależności alkoholowej [46] i terapii lęku u chorych z nowotworem w stadium terminalnym [47].

Fábregas i wsp. badali wpływ używania ayahuasca na uzależnienie od alkoholu. Porównano użytkowników stosujących ayahuascę z dżungli ( $n = 56$ ) z tymi z obszarów wiejskich ( $n = 56$ ), następnie porównano miejskich użytkowników tej substancji ( $n = 71$ ) z osobami z grupy kontrolnej także z terenów miejskich ( $n = 59$ ). Głównym kryterium włączenia do grupy użytkowników stosujących ayahuascę była historia używania substancji przez minimum 15 lat, co najmniej 2 razy w tygodniu. Badacze do oceny użyli skali ASI (*Addiction Severity Index*). Jak wykazały badania, obie podgrupy używające ayahuascę uzyskały niższe wyniki w skali ASI dotyczącej używania alkoholu. Badanych oceniano także w podskalach odnoszących się do chorób współistniejących, zatrudnienia, problemu nadużywania narkotyków, problemów z prawem oraz zaburzeń psychicznych. Wykazano, że rytualne używanie ayahuasca nie wiąże się z występowaniem problemów psychospołecznych, które powodują inne substancje odurzające [48].

Zainteresowanie ayahuascą w leczeniu depresji wynika z jej wpływu na transmisję serotonergiczną. Odkryto, że długotrwałe stosowanie mieszanki DMT i alkaloidów  $\beta$ -karboliny jest skorelowane ze zwiększoną gęstością transporterów serotoniny w płytkach krwi, których deficyt wiąże się m.in. z zaburzeniami depresyjnymi, agresją i nadużywaniem substancji psychoaktywnych [49, 50]. W badaniu przeprowadzonym przez Santos i wsp. na grupie 9 osób wykazano, że picie mikstury ayahuasca powodowało zmniejszenie uczucia bezsensowności i objawów panicznego lęku badanych za pomocą BHS (*Beck Hopelessness Scale*) oraz ASI-R (*Anxiety Sensitivity Index-Revised*). Nie zauważono wpływu naparu na objawy lęku mierzone w skali STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*) [51].

## ■ KETAMINE

Ketamine is an anaesthetic discovered half a century ago. Although it is most often associated with anaesthesiology due to its multi-directional mechanism of action, ketamine has been attracting increasing interest among psychiatrists. Recent literature reports its efficacy in the treatment of PTSD [52], drug-resistant depression [53, 54], suicidal ideation reduction [55-57], alcohol dependence syndrome [58] and cocaine [59] and opioids dependence [60] among others. Moreover, ketamine may be a promising drug to enhance the effects of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in the treatment of drug-resistant depressive disorders [61]. In 2019, esketamine was registered as a drug in the United States. It is used in the treatment of drug-resistant depression and is available in the form of a nasal spray [62].

The most thoroughly studied pharmacological effect of ketamine is its selective N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism. Activation of the NMDA receptor in the brain results in the increased depressive and anxiety symptoms and may be a risk factor for the development of post-traumatic stress disorder. The antagonistic effect of ketamine against this receptor appears to be a promising mechanism of action in the treatment of this disorder. Many researchers have seen the basis of the antidepressant effect of an anaesthetic in this very mechanism, which has generated in-depth studies into non-ketamine NMDA receptor antagonists. These included dizocilpine (MK-801), Ro25-6981, memantine, lanicemine (AZD6765) and traxoprodil (CP-101 606). Studies with the use of dizocilpine carried out on an animal model have shown that the substance, despite its affinity to the same receptor as ketamine, did not induce a long-lasting antidepressant effect. Lanicemine, Ro25-6981, memantine and traxoprodil also produced a weaker and shorter-lasting antidepressant effect, which, given current research and available literature, makes ketamine the only NMDA receptor antagonist that can be used in the treatment of depressive disorders.

Post-mortem studies of depressed patients showed reduced mRNA expression of the GluA1 and GluA3 subunits of AMPA receptor (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-

## ■ KETAMINA

Ketamina jest anestetykiem odkrytym pół wieku temu. Mimo że najczęściej kojarzona jest z anestezjologią ze względu na swój wielokierunkowy mechanizm działania, wzbudza coraz większe zainteresowanie wśród psychiatrów. Najnowsza literatura donosi o jej skuteczności w leczeniu m.in. PTSD [52], depresji lekoopornej [53, 54], myśli samobójczych [55-57], leczeniu uzależnienia od alkoholu [58] oraz uzależnienia od kokainy [59] i opioidów [60]. Ponadto ketamina może być obiecującym lekiem służącym do wzmocnienia działania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny w terapii lekoopornych zaburzeń depresyjnych [61]. W 2019 roku esketamina została zarejestrowana jako lek w Stanach Zjednoczonych. Jest stosowana w leczeniu depresji lekoopornej i dostępna w formie sprayu donosowego [62].

Najdokładniej zbadanym działaniem farmakologicznym ketaminy jest jej selektywny antagonizm względem receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA). Aktywacja receptora NMDA w mózgu skutkuje nasileniem objawów depresyjnych oraz lękowych i może stanowić czynnik ryzyka rozwoju zespołu stresu pourazowego. Antagonistyczne działanie ketaminy wobec tego receptora wydaje się obiecującą metodą leczenia PTSD. Wielu badaczy upatrywało podstaw antydepresyjnego działania anestetyku w tym właśnie mechanizmie, co doprowadziło do wnikliwych badań dotyczących antagonistów receptorów NMDA, niebędących ketaminą. Wśród nich znalazły się m.in. dizocylpina (MK-801), Ro25-6981, memantyna, lanicemina (AZD6765) i traksoprodil (CP-101 606). Badania z użyciem dizocylpiny przeprowadzone na modelu zwierzęcym wykazały, że substancja, mimo powinowactwa z tym samym receptorem co ketamina, nie wywoływała długotrwałego efektu antydepresyjnego. Lanicemina, Ro25-6981, memantyna i traksoprodil również wywoływały słabszy i krócej trwający efekt przeciwdepresyjny niż ketamina, co w świetle aktualnych badań i dostępnej literatury czyni ją jedynym antagonistą receptorów NMDA możliwym do zastosowania w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

W badaniach sekcyjnych pacjentów cierpiących na depresję wykazano zmniejszoną ekspresję mRNA podjednostek GluA1 i GluA3 receptora AMPA (kwas  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-

propionic acid) in the perirhinal cortex, the C1 area of the hippocampus and the dentate gyrus. The search for similar phenomena in an animal model led to the discovery that also in this group, under chronic stress, decreases the expression of AMPA receptor subunits in the above-mentioned brain structures [63]. Studies on rats have shown that ketamine causes a rapid and short-term glutamate release and also increases its production in the central prefrontal cortex. This results in the activation of AMPA receptors and suggests their involvement in the immediate antidepressant effect of ketamine. Moreover, pre-clinical studies suggest an involvement of high glutamate concentrations in the stimulation of neuroplasticity.

Neuronal atrophy and reduced volume of the hippocampus and prefrontal cortex in patients suffering from depression and in the animal model observed in neuroimaging studies suggest their participation in the pathogenesis of depressive disorders. A study published in 2019 using PET and radioligand SV2A documented the reduced synaptic density in the dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate gyrus and hippocampus in patients diagnosed with depressive disorders or PTSD. Post-mortem studies conducted in suicide patients and suffering from depression during their lifetime showed reduced levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its tyrosine kinase receptor in the prefrontal cortex and hippocampus. Ketamine-induced glutamate release brought about by stimulating the postsynaptic AMPA receptors causes depolarisation and activation of L-type calcium channels, which leads to the release of BDNF and thus an immediate anti-depressant effect. Moreover, it does not occur in the animal model if the *BDNF* gene has been silenced or mutated in the examined rodents (BDNF Val66Met). Ketamine promotes BDNF expression in the hippocampus, but also BDNF-TrkB-dependent neuronal differentiation in the dentate gyrus, which is probably responsible for the long-term antidepressant effect of this drug.

Another factor involved in the pathogenesis of depressive disorders is vascular endothelial growth factor (VEGF). Dysfunction in the levels of VEGF and other neurotransmitters in the hip-

-4-isoksazolepropionowy) w korze perirynalnej, obszarze C1 hipokampa oraz zakręcie zębatym. Poszukiwanie podobnych zjawisk w modelu zwierzęcym doprowadziło do odkrycia, że również w tej grupie pod wpływem chronicznego stresu dochodzi do zmniejszenia ekspresji podjednostek receptora AMPA w wyżej wymienionych strukturach mózgu [63]. Jak wynika z badań przeprowadzonych na szczurach, ketamina powoduje gwałtowny i krótkotrwały wyrzut glutaminianu, a także zwiększa jego produkcję w środkowej części kory przedczołowej. Skutkuje to aktywacją receptorów AMPA i sugeruje ich udział w natychmiastowym działaniu przeciwdepresyjnym ketaminy. Ponadto badania przedkliniczne wskazują na udział wysokich stężeń glutaminianu w stymulacji neuroplastyki.

Zaobserwowana w badaniach neuroobrazowych atrofia neuronów oraz zmniejszona objętość hipokampa i kory przedczołowej, występująca u pacjentów cierpiących na depresję oraz w modelu zwierzęcym, sugerują udział tych zjawisk w patogenezie zaburzeń depresyjnych. Opublikowane w 2019 roku badanie z zastosowaniem PET oraz radioligandu SV2A udokumentowało zmniejszoną gęstość synaps w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej, przednim zakręcie obręczy i hipokampie wśród pacjentów, u których zdiagnozowano zaburzenia depresyjne lub PTSD. Badania sekcyjne, przeprowadzone u pacjentów, którzy popełnili samobójstwo oraz cierpiących na depresję za życia, wykazały obniżony poziom BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) i jego receptora kinazy tyrozynowej w korze przedczołowej oraz hipokampie. Indukowany przez ketaminę wyrzut glutaminianu, stymulując postsynaptyczne receptory AMPA, powoduje depolaryzację i aktywację kanałów wapniowych typu L, co prowadzi do uwolnienia BDNF i tym samym – wywołania natychmiastowego efektu antydepresyjnego. Co więcej, nie występuje on w modelu zwierzęcym, jeśli u badanych gryzoni wyciszono gen *BDNF* bądź dokonano mutacji w jego obrębie (BDNF Val66Met). Ketamina promuje ekspresję BDNF w hipokampie, ale także BDNF-TrkB-zależne różnicowanie neuronów w zakręcie zębatym, co prawdopodobnie odpowiada za długotrwały efekt antydepresyjny tego leku.

Innym czynnikiem biorącym udział w patogenezie zaburzeń depresyjnych jest VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Wśród pacjentów z depresją oraz na modelu zwierzęcym wykazano dysregulację poziomów VEGF i innych neuro-

pocampus has been demonstrated in depressed patients and in an animal model. An increased risk of depression and anxiety disorders was detected in patients receiving anti-VEGF antibodies for the treatment of senile macular degeneration. There are also studies confirming the reduced level of VEGF in the cerebrospinal fluid in patients who have attempted suicide and who suffer from drug-resistant depression. Furthermore, ketamine induces VEGF expression in the hippocampus. It is known that the pyramidal neurons of the prefrontal cortex are both the source and the capture point for VEGF. Neural conduction mediated by the VEGF-Flk-1 receptor tyrosine kinase plays a key role in the antidepressant action of ketamine [62].

In a randomised clinical trial conducted by Feder *et al.*, patients with PTSD received a single infusion of ketamine (0.5 mg/kg bw) or midazolam (0.045 mg/kg bw). After 24 hours of administration, significant reductions in symptoms accompanying PTSD were noted, measured with the Weiss and Marmar Event Impact Scale (IES-R), among patients who received an anaesthetic infusion. Among the 7 participants who received ketamine, the reduction in symptoms severity lasted up to 2 weeks. Such a long-lasting effect was observed only in 1 patient treated with midazolam. Additionally, a reduction in depressive symptoms accompanying PTSD was observed after the administration of an anaesthetic [64].

Murrough *et al.* studied the use of ketamine among patients suffering from drug-resistant depression. Seventy two participants were divided into two groups, which received ketamine hydrochloride or midazolam. Effects were measured using the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). In the group of patients receiving anaesthetic, a greater reduction in depressive symptoms was observed (MADRS score lower by 7.95 points). Moreover, among 64% of participants treated with ketamine, a reduction in the number of points obtained on the above scale by over 50% compared to 28% in the group with midazolam was observed [53]. Another study on the use of the drug in drug-resistant depression in the study group taking an anaesthetic reported a similar reduction in the severity of depressive symptoms [54].

The use of ketamine in the treatment of addiction to psychoactive substances has also been

transmitterów w hipokampie. W grupie pacjentów otrzymujących przeciwciała anti-VEGF w terapii starczego zwyrodnienia plamki żółtej stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń depresyjnych i lękowych. Istnieją również badania potwierdzające obniżony poziom VEGF w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów, którzy próbowali popełnić samobójstwo oraz cierpiących na depresję lekooporną. Ketamina indukuje ekspresję VEGF w hipokampie. Wiadomo, że neurony piramidalne kory przedczołowej są zarówno źródłem, jak i punktem uchwytu dla VEGF. Przewodnictwo neuronalne odbywające się za pośrednictwem receptora kinazy tyrozynowej VEGF-Flk-1 odgrywa kluczową rolę w antydepresyjnym działaniu ketaminy [62].

W badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym przed Feder i wsp., pacjenci cierpiący na PTSD otrzymali pojedynczy wlew ketaminy (0,5 mg/kg m.c.) lub midazolamu (0,045 mg/kg m.c.). Po 24 godzinach od podania odnotowano znaczną redukcję symptomów towarzyszących PTSD mierzoną za pomocą Skali Wpływu Zdarzeń (IES-R) Weissa i Marmara, wśród pacjentów, którzy otrzymali wlew anestetyku. Wśród 7 uczestników, którym podano ketaminę, zmniejszenie nasilenia symptomów utrzymywało się do 2 tygodni. Tak długotrwały efekt zaobserwowano jedynie u 1 pacjenta leczonego midazolamem. Dodatkowo po podaniu anestetyku nastąpiła redukcja objawów depresyjnych towarzyszących PTSD [64].

Murrough i wsp. badali natomiast zastosowanie ketaminy u pacjentów cierpiących na depresję lekooporną – 72 uczestników podzielono na dwie grupy, którym podano odpowiednio: chlorowodorek ketaminy lub midazolam. Efekty mierzone za pomocą skali MADRS (*the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*). W grupie pacjentów otrzymujących anestetyk zaobserwowano większą redukcję objawów depresyjnych (wynik MADRS niższy o 7,95 punktu). Ponadto u 64% uczestników leczonych ketaminą stwierdzono zmniejszenie liczby punktów uzyskanych w ww. skali o ponad 50% w stosunku do 28% w grupie z midazolamem [53]. W kolejnym badaniu nad zastosowaniem leku w depresji lekoopornej w badanej grupie zażywającej anestetyk zaobserwowano podobną redukcję nasilenia objawów depresyjnych [54].

Badano także wykorzystanie ketaminy w leczeniu uzależnień od substancji psychoaktywnych. Wykazano, że podanie ketaminy skutkuje

studied. It has been shown that the use of ketamine reduces the enjoyment of alcohol and the urge to drink [58]. The efficacy of ketamine in treating cocaine addiction was studied in 55 patients. Nearly 50% (48.2%) of participants who received ketamine maintained abstinence for two weeks from the date of the study while in the midazolam group the percentage was 10.7%. The anaesthetic reduced the risk of relapse by 53% and reduced drug craving by 58.1% compared to the control group [59].

Krupitksy *et al.* studied the effect of ketamine on abstinence among 70 heroin addicts after drug addiction treatment. The participants were divided into two groups according to whether they received 0.2 mg/kg bw or 2 mg/kg bw doses. Among the patients who received a higher dose of anaesthetic, a higher rate of abstinence within 2 years from the experiment, a reduction in craving and a significant improvement in the emotional state were noted compared to the control group [60].

A study in 2019 conducted among 197 patients suffering from drug-resistant depression divided into two groups, administered esketamine in the form of intranasal spray (56 mg or 84 mg x 2/week) and an antidepressant in one group while another received placebo spray and an antidepressant drug. Escitalopram, sertraline, duloxetine and venlafaxine were used. A greater reduction in depressive symptoms was recorded in the esketamine group. Moreover, among the participants who received the anaesthetic, the symptoms were observed to resolve more quickly than in the placebo group. Taking an antidepressant with esketamine caused side effects like nausea, dissociative disorders, dizziness and taste disturbances more often than treatment with antidepressant alone. This was why 7% of participants in the group receiving anaesthetic did not participate further in the study compared to 0.9% in the placebo group [61].

It has been established that adverse reactions following administration of ketamine are dose-dependent. The highest intensity occurs in the second hour after administration. Symptoms disappear within 4-24 hours. These include dissociative and psychotic symptoms as well as a transient increase in systolic, diastolic and pulse pressure [65]. Recent animal model studies suggest that (R)-ketamine and its metabolite (2R,6R)-HNK cause fewer

zmniejszeniem odczuwania przyjemności z picia i ograniczeniem potrzeby sięgania po alkohol [58]. Zbadano skuteczność ketaminy w leczeniu uzależnienia od kokainy w grupie 55 pacjentów – 48,2% uczestników, którym podano ketaminę utrzymało abstynencję przez 2 tygodnie od dnia badania, natomiast w grupie otrzymującej midazolam odsetek ten wynosił 10,7%. Anestetyk, w porównaniu z midazolamem, obniżył ryzyko powrotu do nałogu o 53% i zredukował odczuwanie głodu narkotykowego o 58,1% [59].

Krupitksy i wsp. badali wpływ ketaminy na utrzymanie abstynencji wśród 70 pacjentów uzależnionych od heroiny po leczeniu odwykowym. Uczestnicy zostali podzieleni na dwie grupy ze względu na dawkę leku: 0,2 mg/kg m.c. oraz 2 mg/kg m.c. W ciągu 2 lat od przeprowadzenia doświadczenia wśród pacjentów, którzy otrzymali większą dawkę anestetyku, zanotowano wyższy współczynnik abstynencji, zmniejszenie odczuwania głodu narkotykowego i znaczną poprawę stanu emocjonalnego w stosunku do osób z grupy kontrolnej [60].

W 2019 roku opublikowano wyniki badania obejmującego 197 pacjentów chorujących na depresję lekooporną, podzielonych na dwie grupy. Jednej podawano esketaminę w formie sprayu donosowego (56 mg lub 84 mg x 2/tydzień) i lek antydepresyjny, a drugiej grupie – spray z placebo i lek antydepresyjny. Stosowano escitalopram, sertralinę, duloksetynę i wenlafaksynę. Stwierdzono większą redukcję objawów depresyjnych w grupie z esketaminą. Ponadto wśród tych ostatnich zaobserwowano szybsze ustąpienie symptomów niż w grupie z placebo. Przyjmowanie antydepresantu z esketaminą wywoływało częściej objawy niepożądane, takie jak nudności, zaburzenia dysocjacyjne, zawroty głowy i zaburzenia smaku, niż leczenie jedynie lekiem przeciwdepresyjnym. Było to przyczyną rezygnacji z dalszego uczestnictwa w badaniu 7% uczestników z grupy otrzymującej anestetyk w porównaniu z 0,9% w grupie z placebo [61].

Ustalono, że działania niepożądane występujące po podaniu ketaminy są zależne od dawki. Największe ich nasilenie występuje w drugiej godzinie od podania. Objawy ustępują w ciągu 4–24 godzin. Należą do nich objawy dysocjacyjne, psychotyczne, a także przejściowy wzrost ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i tętna [65]. Najnowsze badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym sugerują, że (R)-ketamina i jej metabolit (2R,6R)-HNK

side effects compared to (S)-ketamine and racemic ketamine [63].

## ■ CANNABIS

Marijuana, which is illegal in most countries, is the most frequently used drug in the world. Hemp flowers contain over 421 different chemicals, including over 60 types of cannabinoids. The greatest interest among researchers is aroused by delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), which have different properties. Delta-9-tetrahydrocannabinol is the main psychoactive cannabinoid present in the cannabis, which alters mood, perception, appetite, and the perception of pain and tension [66]. CBD shows antipsychotic, anxiolytic, antiemetic, anti-inflammatory, neuroprotective and anticancer effects [66, 67], while showing no affinity for cannabinoid receptors. Proving the existence of cannabinoid receptors in the brain in an animal model by Devane in 1988 initiated a series of studies that led to the identification of the CB2 receptor in the spleen [68], suggesting that cannabinoids play a role in the functioning of the body. Studies on the cannabinoid receptors CB1 and CB2, enzymes and endogenous ligands (endocannabinoids, anandamide and 2-arachidonylglycerol) enabled the discovery of the endocannabinoid system (eCB), which participates in both physiological and pathological processes occurring in the human body. Homeostasis between the components of the endocannabinoid system plays a key role in the development of the central nervous system and neuroplasticity. This affects the reward centre in the brain and the mechanism of addiction formation. In addition, eCB participates in the regulation of appetite, pain sensation, cognitive processes and memory control and is one of the key modulators not only of the autonomic nervous system but also of the immune, endocrine, reproductive and digestive systems [66].

In recent years there have been many publications on the efficacy of medical cannabis in treating mental disorders. These include Tourette's syndrome [69, 70], anorexia nervosa [71], dementia [72-74], PTSD [75], opioid [76-78] and cannabinoid [79, 80] dependence syndromes, trichotillomania [81], social phobia [82], psychosis/schizophrenia [83-85] and ADHD [86].

wywołują mniej działań niepożądanych w porównaniu z (S)-ketaminą i ketaminą racemiczną [63].

## ■ KONOPIE INDYJSKIE

Marihuana, w większości krajów nielegalna, jest najczęściej zażywany narkotykiem na świecie. Kwiaty konopi siewnej zawierają ponad 421 różnorodnych substancji chemicznych, w tym ponad 60 rodzajów kannabinoidów. Największe zainteresowanie badaczy budzą delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) i kannabidiol (CBD), które mają odmienne właściwości. THC jest głównym psychoaktywnym kannabinoidem obecnym w konopiach indyjskich, który zmienia nastroj, percepcję, apetyt oraz odczuwanie bólu i napięcia [66]. CBD wykazuje działanie antypsychotyczne, przeciwłękowe, przeciwwymiotne, przeciwzapalne, neuroprotektoryjne i przeciwnowotworowe [66, 67], jednocześnie nie wykazując powinowactwa do receptorów kannabinoidowych. Udowodnienie istnienia receptorów kannabinoidowych w mózgu w modelu zwierzęcym przez Devane'a w 1988 roku zapoczątkowało szereg badań, które doprowadziły do identyfikacji receptora CB2 w śledzionie [68], sugerując, że kannabinoidy odgrywają rolę w funkcjonowaniu organizmu. Badania dotyczące receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2, enzymów oraz endogennych ligandów (endokannabinoidów, anandamidu i 2-arachidonylglicerolu) umożliwiły odkrycie układu endokannabinoidowego (eCB). Uczestniczy on zarówno w fizjologicznych, jak i patologicznych procesach zachodzących w ludzkim organizmie. Homeostaza pomiędzy składowymi układami endokannabinoidowego odgrywa kluczową rolę w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego i neuroplastyczności. Oddziałuje na ośrodek nagrody w mózgu i mechanizm powstawania uzależnień. Ponadto eCB uczestniczy w regulacji apetytu, odczuwaniu bólu, procesach poznawczych i kontroli pamięci. Jest jednym z kluczowych modulatorów nie tylko autonomicznego układu nerwowego, lecz także układów: immunologicznego, endokrynologicznego, rozrodczego i pokarmowego [66].

W ostatnich latach powstało wiele publikacji dotyczących skuteczności medycznej marihuany w leczeniu zaburzeń psychicznych. Wśród nich znalazły się m.in. zespół Tourette'a [69, 70], jadłowstręt psychiczny [71], demencja [72-74], PTSD [75], zespół zależności od opioidów [76-78] i kannabinoidów [79, 80], trichotillomania [81],



The drugs used in clinical trials were divided into four groups according to the mechanism of action, CB1 receptor agonists: dronabinol, nabilone, nabiximol, THC; CB1 receptor antagonists or its reverse agonists: rimonabant, drinabant; the cannabinoid modulator: cannabidiol and other cannabinoids [66].

Müller-Vahl *et al.* investigated the effect of cannabinoids to treat Tourette's syndrome. Symptoms reduction was observed in 10/12 patients in the THC group compared with 3/12 control group patients [69]. In another study, patients received THC starting with a dose of 2.5 mg to 10 mg. A statistically significant reduction in symptoms was observed in the group receiving THC [70].

In another study, dronabinol (2.5 mg x 2/day for 4 weeks) and placebo were administered to patients suffering from anorexia for at least 5 years. An increase in body weight was observed in both groups, with the predominance of that receiving cannabinoid (1 kg: 0.34 kg) [71].

Dronabinol affects cognitive impairment and appetite among patients with Alzheimer disease. In the group receiving cannabinoids, greater weight gain and reduction of negative affect were observed compared to placebo group [72]. Studies by van Elsen have shown that THC does not reduce neuropsychiatric symptoms or behavioural disorders in patients with dementia [73, 74].

The use of cannabinoids to treat PTSD has also been studied. A reduction in the occurrence of nightmares was observed as assessed by the CAPS (Clinician-Administered PTSD Scale) in the nabilone group. Moreover, 50% of patients in this group experienced an improvement in general condition compared to 11% of placebo group members [75].

According to a study conducted among opioid-dependent patients, dronabinol at a dose of 30 mg/day reduced the severity of withdrawal symptoms compared to the placebo group. Participants who smoked marijuana during the experiment experienced fewer anxiety symptoms and were less likely to suffer from insomnia [76]. In another study, patients undergoing drug dependence treatment received dronabinol 40 mg, which resulted in tachycardia and anxiety symptoms [77]. A similar effect was observed in another study where there was a slight reduction in withdrawal symptoms [78].

fobia społeczna [82], psychoza/schizofrenia [83–85] i ADHD [86]. Leki stosowane w badaniach klinicznych podzielono na cztery grupy ze względu na mechanizm działania – agoniści receptora CB1: dronabinol, nabilon, nabiximol, THC; antagoniści receptora CB1 lub jego odwrotni agoniści: rimonabant, drinabant; modulator kannabinoidów: kannabidiol oraz pozostałe kannabinoidy [66].

Müller-Vahl i wsp. zbadali efekt zastosowania kannabinoidów w leczeniu zespołu Tourette'a. Redukcję objawów zaobserwowano u 10 na 12 pacjentów w grupie z THC w porównaniu z 3 na 12 pacjentów w grupie kontrolnej [69]. W kolejnym badaniu pacjentom podawano THC, zaczynając od dawki 2,5 mg do 10 mg. W grupie przyjmującej THC stwierdzono istotną statystycznie redukcję symptomów [70].

W innym badaniu zastosowano dronabinol (2,5 mg x 2/d przez 4 tygodnie) oraz placebo wśród pacjentek cierpiących na anoreksję co najmniej od 5 lat. Zaobserwowano wzrost masy ciała w obu grupach, z przewagą tej otrzymującej kannabinoid (1 kg : 0,34 kg) [71].

Dronabinol ma wpływ na zaburzenia poznawcze i apetyt wśród pacjentów z chorobą Alzheimera. W grupie otrzymującej kannabinoidy stwierdzono większy przyrost masy ciała i spływanie afektu w porównaniu z grupą placebo [72]. Badania van Elsen wykazały, że THC nie redukuje objawów neuropsychiatrycznych ani zaburzeń zachowania wśród pacjentów z demencją [73, 74].

Po zastosowaniu kannabinoidów w leczeniu PTSD nastąpiła redukcja występowania koszmarów nocnych oceniana za pomocą CAPS (*Clinician-Administered PTSD Scale*) w grupie otrzymującej nabilon. Ponadto u 50% pacjentów w tej grupie zanotowano poprawę stanu ogólnego w porównaniu z 11% osób w grupie placebo [75].

Według badania przeprowadzonego wśród pacjentów uzależnionych od opioidów dronabinol w dawce 30 mg/d redukował nasilenie objawów odstawiennych w porównaniu z pacjentami z grupy placebo. Uczestnicy, którzy palili marihuanę w trakcie eksperymentu, charakteryzowali się mniejszym nasileniem objawów lękowych i rzadziej cierpieli na bezsenność [76]. W innym badaniu pacjenci w trakcie leczenia odwykowego otrzymali dronabinol w dawce 40 mg, co wywołało u nich tachykardię i objawy lękowe [77]. Podobny efekt zaobserwowano w innym badaniu, stwierdzono jednak przy tym niewielką redukcję objawów odstawiennych [78].

Levin *et al.* studied the effect of dronabinol on the treatment of cannabinoid dependence. No treatment effects were observed that would help participants achieve abstinence [79]. A study with Sativex (a THC/CBD blend) showed that its use reduces withdrawal symptoms but does not affect craving or the duration of abstinence [80].

A clinical study was also conducted to evaluate the effect of dronabinol treatment (from 2.5 mg to 15 mg) in patients with trichotillomania. Nearly 65% of the participants responded to the treatment, i.e. achieved over 35% reduction in the MGH-HPS (Massachusetts General Hospital Hair Pulling Scale) score [81].

Other patients suffering from social phobia received a single dose of CBD (600 mg) or a placebo followed by a test to stimulate public appearance. An anxiolytic effect, reduced discomfort and reduced cognitive impairment were observed in the cannabidiol group [82].

McGuire *et al.* conducted a study in which patients with schizophrenia were given cannabidiol (1000 mg/day) or placebo. After 6 weeks of treatment, the CBD group showed significant reduction in symptoms of schizophrenia, an improvement in general condition and improvement in cognitive functions compared to the control group [84]. On the other hand, Boggs *et al.* found no improvement in the group of schizophrenic patients receiving CBD (600 mg/day) [85].

It should be emphasised that cannabinoid use may induce psychotic episodes. In a study conducted in 2019 in a group of over 2,000 patients, the relationship between the amount and content of THC in smoked marijuana and the incidence of psychosis was assessed. A significant increase in the risk of developing a psychotic episode was detected among the study subjects who consumed cannabis with a THC content of more than 10% and declared daily drug use compared to people from the control group who never smoked marijuana [87].

There was no statistically significant difference in the efficacy of nabiximol in treating ADHD compared to placebo in such aspects as cognition, activity level, emotional lability and impulsivity [86].

The most common side effects of medical marijuana are fatigue, dizziness, feeling of dry mouth

Levin i wsp. badali wpływ dronabinolu na leczenie uzależnienia od kannabinoidów. Nie uzyskano żadnych efektów leczenia, które pomogłyby uczestnikom osiągnąć abstynencję [79]. Badanie z użyciem Sativexu (mieszanka THC/CBD) wykazało, że jego stosowanie redukuje objawy odstawienne, jednak nie wpływa na odczuwanie głodu narkotykowego ani długość trwania abstynencji [80].

Przeprowadzono również badanie kliniczne, w którym oceniano efekt leczenia dronabinolem (od 2,5 mg do 15 mg) pacjentek z trichotillomanią. Niemal 65% uczestniczek odpowiedziało na leczenie, tj. uzyskało ponad 35-procentową redukcję wyniku w MGH-HPS (*Massachusetts General Hospital Hair Pulling Scale*) [81].

Pacjenci cierpiący na fobię społeczną otrzymali pojedynczą dawkę CBD (600 mg) lub placebo, po czym zostali poddani testowi polegającemu na symulacji wystąpienia publicznego. W grupie, której podano kannabidiol, zaobserwowano efekt przeciwlękowy, zmniejszenie dyskomfortu i redukcję opóźnienia funkcji poznawczych [82].

W badaniu McGuire i wsp. pacjenci chorujący na schizofrenię otrzymywali kannabidiol (1000 mg/d) lub placebo. Po 6 tygodniach leczenia w grupie z CBD odnotowano znaczną redukcję objawów schizofrenii, poprawę stanu ogólnego oraz funkcji poznawczych w porównaniu z grupą kontrolną [84]. Natomiast Boggs i wsp. nie stwierdzili poprawy w grupie pacjentów cierpiących na schizofrenię otrzymujących CBD (600 mg/d) [85].

Używanie kannabinoidów, co należy podkreślić, może indukować epizody psychotyczne. W badaniu przeprowadzonym w 2019 roku na grupie ponad 2000 pacjentów oceniano zależność pomiędzy ilością i zawartością THC w palonej marihuanie a częstością występowania psychoz. Wykazano znaczny wzrost ryzyka wystąpienia epizodu psychotycznego wśród uczestników badania, którzy używali konopi indyjskich o zawartości THC powyżej 10% i deklarowali codzienne przyjmowanie narkotyku, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, które nigdy nie paliły marihuany [87].

Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy między nabiximolem a placebo w skuteczności leczenia ADHD w takich aspektach, jak procesy poznawcze, poziom aktywności, labilność emocjonalna i impulsywność [86].

Najczęstsze niepożądane działania medycznej marihuany to: zmęczenie, zawroty głowy, uczucie

and psychological effects like relaxation, euphoria, dysphoria, unpleasant sensations, increased tactile sensation, change in time perception, anxiety and panic, memory impairment and disorientation. In addition, tachycardia, orthostatic hypotension, decreased muscle tone, and increased appetite may occur [88].

## ■ PSILOCYBIN (4-PHOSPHORYLOXY-N, N-DIMETHYLTRYPTAMINE)

It is an organic chemical compound of the tryptamine group, an alkaloid found naturally in the *Psilocybe* genus. After ingestion under the influence of the acidic environment in the stomach, it is dephosphorylated to the active metabolite – psilocin (4-hydroxy-N, N-dimethyltryptamine). The structure resembles serotonin and 5-hydroxytryptamine. Psilocybin, as a classic psychedelic, acts agonistically against serotonin receptors 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> [89] and 5-HT<sub>2C</sub> [90]. Clinical trials with psilocybin have assessed its efficacy in the treatment of among others anxiety and depression in oncological patients [91-93], obsessive-compulsive disorder [94], drug-resistant depression [95, 96], alcohol [97] and nicotine [98] dependence.

Depressive and anxiety disorders often occur among oncological patients. This results in reduced therapeutic adherence, a worsening prognosis [99] and prolonged hospital stay [100] in this group of patients. In a clinical study involving 51 patients with terminal cancer and associated depressive or anxiety disorders, psilocybin was administered at the following doses: low (1-3 mg/70 kg bw) or high (22-30 mg/70 kg bw) in 2 sessions. After the first session, 50% remission or reduction of depressive symptoms was observed in 92% of patients given high dose of the drug compared to 32% in the placebo group. The results were measured using the GRID-HAMD-17 Depression Rating Scale (GRID Hamilton Depression Rating Scale). The severity of anxiety symptoms was tested using the Hamilton Anxiety Scale. In this respect, there was a 76% a reduction in symptoms after the first administration of psychedelic in the high-dose group and 24% in the control group. Moreover, in most patients, the antidepressant and anxiolytic effects were persisted for 6 months after the end

suchości w jamie ustnej oraz takie efekty psychologiczne, jak rozluźnienie, euforia, dysforia, nieprzyjemne odczucia, wzmożenie odczuwania bodźców dotykowych, zmiana percepcji czasu, lęk i panika, zaburzenia pamięci i dezorientacja. Ponadto może wystąpić tachykardia, hipotensja ortostatyczna, spadek napięcia mięśniowego i wzrost apetytu [88].

## ■ PSYLOCYBINA (4-FOSFORYLOKSY-N,N- DIMETYLOTRYPTAMINA)

Psylocybina to organiczny związek chemiczny z grupy tryptamin, alkaloid występujący naturalnie w grzybach z rodzaju *Psilocybe*. Po spożyciu pod wpływem kwaśnego środowiska panującego w żołądku jest defosforylowany do aktywnego metabolitu – psylocyny (4-hydroksy-N,N-dimetylotryptamina). Budową przypomina serotoninę oraz 5-hydroksytryptaminę. Psylocybina jako klasyczny psychodelik działa agonistycznie w stosunku do receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> [89] i 5-HT<sub>2C</sub> [90]. Badania kliniczne z użyciem psylocybiny poddały ocenie jej skuteczność w leczeniu m.in. lęku i depresji wśród pacjentów onkologicznych [91-93], zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych [94], depresji lekoopornej [95, 96] oraz uzależnień od alkoholu [97] i nikotyny [98].

Zaburzenia depresyjne i lękowe występują często wśród pacjentów onkologicznych. Skutkuje to zmniejszeniem adherencji terapeutycznej, pogorszeniem prognozy [99] i wydłużeniem czasu pobytu w szpitalu [100] w tej grupie chorych. W badaniu klinicznym obejmującym 51 pacjentów z nowotworem w stadium terminalnym i towarzyszącymi zaburzeniami depresyjnymi bądź lękowymi chorym podawano psylocybinę w dawkach: małej (1-3 mg/70 kg) lub dużej (22-30 mg/70 kg) w 2 sesjach. Po pierwszej sesji zaobserwowano remisję lub redukcję objawów depresyjnych o 50% u 92% pacjentów, którym podano wysoką dawkę leku, w porównaniu z 32% w grupie placebo. Wyniki mierzono z użyciem skali nasilenia depresji GRID-HAMD-17 (GRID, *Hamilton Depression Rating Scale*). Nasilenie objawów lękowych badano, wykorzystując Skalę Lęku Hamiltona. W tym aspekcie zanotowano redukcję symptomów po pierwszym podaniu psychodeliku o 76% w grupie otrzymującej wysoką dawkę i 24% w grupie kontrolnej. Ponadto u większości pacjentów efekt przeciwdepresyjny i przeciwlękowy utrzymywał się po 6 miesiącach od zakończenia ba-

of the study, regardless of the dose received [91]. Grob *et al.* evaluated the effects of psilocybin use also in oncological patients. The participants in the experiment received either psilocybin or niacin as a placebo. There were no statistically significant differences in the reduction of the intensity of depression and anxiety symptoms between the groups [92]. In another study, 29 participants were given either psilocybin or niacin. Additionally, all patients participated in psychotherapy for the duration of the study. In the psilocybin group, 80% of the participants observed a reduction in depressive symptoms compared to 14% in the placebo group. There was a 58% reduction in anxiety symptoms among patients who received psychedelic drugs, and 14% in the control group. In a follow-up study conducted 6.5 months after the end of the experiment, participants who received the active substance showed an antidepressant and anxiolytic response at the level of 60-80% compared to baseline measurements [93].

The use of psilocybin in the treatment of obsessive-compulsive disorder was also studied. Patients received the drug at doses of 100 µg/kg bw (low), 200 µg/kg bw (medium) and 300 µg/kg bw (high). A reduction in the intensity of obsessive-compulsive symptoms by 23-100% during the day after the administration of psilocybin was observed in all study participants [94].

The efficacy of treatment of drug-resistant depression with psilocybin was also studied. After taking psilocybin twice, 67% of patients achieved remission, while 58% met the criteria 3 months after the end of the study. Additionally, a reduction in the severity of anxiety and anhedonia symptoms was observed [95]. In a follow-up study conducted 6 months after the end of the experiment, most patients remained in remission [96].

Bogenschutz *et al.* conducted the first clinical trial to evaluate the effectiveness of psilocybin in the treatment of alcohol dependence. The participants received psychedelic drugs in two sessions supervised by a team of doctors at an interval of 4 weeks. In addition, they attended motivational interviewing throughout the experiment. The percentage of days in which patients maintained abstinence significantly increased after the first session to their number in the first 4 weeks of the study (i.e. before drug administration). In a control study

dania, niezależnie od otrzymanej dawki [91]. Grob i wsp. oceniali efekty stosowania psylocybiny także wśród pacjentów onkologicznych. Uczestnicy eksperymentu otrzymali psylocybinę lub niacynę jako placebo. Pomędzy grupami nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w redukcji nasilenia objawów depresyjnych i lękowych [92]. W innym badaniu 29 uczestnikom podano psylocybinę lub niacynę. Dodatkowo wszyscy pacjenci uczestniczyli w psychoterapii przez czas trwania badania. W grupie z psylocybiną u 80% uczestników stwierdzono redukcję symptomów depresyjnych w stosunku do 14% w grupie placebo. Zanotowano zmniejszenie nasilenia objawów lękowych o 58% wśród pacjentów, którzy otrzymali psychodelik, a o 14% w grupie kontrolnej. W badaniu kontrolnym przeprowadzonym po 6,5 miesiąca od zakończenia eksperymentu uczestnicy, którzy otrzymywali substancję aktywną, utrzymywali odpowiedź przeciwdepresyjną i przeciwlękową na poziomie 60–80% w stosunku do pomiarów wyjściowych [93].

Zbadano także zastosowanie psylocybiny w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. Pacjenci otrzymali lek kolejno w dawce 100 µg/kg (mała), 200 µg/kg (średnia) i 300 µg/kg (duża). Wśród wszystkich uczestników badania stwierdzono redukcję nasilenia objawów obsesyjno-kompulsyjnych o 23–100% w ciągu doby po podaniu psylocybiny [94].

Ponadto badano skuteczność leczenia depresji lekoopornej psylocybiną. Po dwukrotnym przyjęciu psylocybiny 67% pacjentów osiągnęło remisję, natomiast 58% z nich spełniało jej kryteria 3 miesiące od zakończenia badania. Dodatkowo zaobserwowano redukcję nasilenia objawów lękowych i anhedonii [95]. W badaniu kontrolnym, przeprowadzonym 6 miesięcy po zakończeniu eksperymentu, większość pacjentów pozostawała w stanie remisji [96].

Bogenschutz i wsp. przeprowadzili pierwsze badanie kliniczne oceniające skuteczność psylocybiny w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Uczestnicy otrzymali psychodelik w dwóch sesjach nadzorowanych przez zespół lekarzy w 4-tygodniowym odstępie. Dodatkowo przez cały czas trwania eksperymentu uczęszczali na terapię wzmagającą motywację. Odsetek dni, w których pacjenci utrzymywali abstynencję, znacznie wzrósł już po pierwszej sesji w stosunku do ich liczby w pierwszych 4 tygodniach badania (tj. przed podaniem substancji). W badaniu kontrolnym przeprowadzonym 36 tygodni po leczeniu ilość

conducted 36 weeks after treatment, the amount of alcohol consumed by participants was significantly reduced [97].

The first study evaluating the usefulness of psilocybin in the treatment of nicotine addiction lasted 15 weeks. During this time period, participants received 3 doses of psilocybin in the fifth (20 mg/70 kg bw), seventh (30 mg/70 kg bw), and thirteenth (30 mg/70 kg bw) weeks of the experiment. Additionally, the patients participated in cognitive-behavioural therapy 4 times a week. In a control study conducted 6 months after the end of treatment, 80% of patients maintained nicotine abstinence tested with exhaled carbon monoxide and urine cotinine levels [98].

The side effects of psilocybin include nausea, vomiting, physical discomfort, anxiety and confusion. It causes an increase in blood pressure and heart rate acceleration. At low doses, it is usually well tolerated by patients and does not cause serious side effects requiring medical intervention [91, 93]. Administration of higher doses may be associated with an increased risk of psychotic episodes [101].

## ■ CONCLUSIONS

While the use of psychoactive substances in psychiatric treatment in Poland is a highly controversial subject, it is nevertheless arousing increasing interest among researchers, doctors and patients. The growing number of studies and publications confirming the effectiveness of drugs in reducing anxiety and depression symptoms among patients resistant to standard treatment may result in their potential use in psychiatry. Long-term use of antidepressants and antipsychotics is associated with the occurrence of a range of side effects like excessive sedation, memory disorders, sexual dysfunction, extrapyramidal symptoms or metabolic disorders in the area of carbohydrate and lipid metabolism. Psychoactive substances administered to patients under the supervision of doctors and in an individually selected dose do not show similar properties, which can significantly increase patients' life comfort. Another advantage is the immediate therapeutic effect induced by ketamine or LSD, as opposed to the effects of classic antidepressants and antipsychotics, which usually develop after many weeks of use and may adversely affect

alkoholu spożywanego przez uczestników uległa znacznemu zmniejszeniu [97].

Pierwsze doświadczenie oceniające przydatność psilocybiny w leczeniu uzależnienia od nikotyny trwało 15 tygodni. W tym czasie uczestnicy otrzymali 3 dawki psilocybiny w piątym (20 mg/70 kg), siódmym (30 mg/70 kg) i trzynastym (30 mg/70 kg) tygodniu trwania eksperymentu. Dodatkowo pacjenci uczestniczyli w terapii poznawczo-behawioralnej 4 razy w tygodniu. W badaniu kontrolnym przeprowadzonym 6 miesięcy po zakończeniu leczenia 80% pacjentów utrzymywało abstynencję nikotynową zbadaną za pomocą wydychanego tlenku węgla i poziomu kotyniny w moczu [98].

Działania niepożądane psilocybiny obejmują nudności, wymioty, uczucie dyskomfortu fizycznego, lęk i dezorientację. Powoduje ona wzrost ciśnienia tętniczego i przyspieszenie tętna. W małych dawkach jest zazwyczaj dobrze tolerowana przez pacjentów i nie wywołuje poważnych działań niepożądanych wymagających interwencji lekarskiej [91, 93]. Podawanie wyższych dawek może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia epizodów psychotycznych [101].

## ■ WNIOSKI

Zastosowanie substancji psychoaktywnych w leczeniu zaburzeń psychicznych w Polsce jest tematem kontrowersyjnym, budzi jednak coraz większe zainteresowanie badaczy, lekarzy i pacjentów. Rosnąca liczba badań i publikacji potwierdzających skuteczność narkotyków w redukcji objawów depresyjno-lękowych wśród pacjentów opornych na standardowe leczenie może skutkować w przyszłości ich potencjalnym zastosowaniem w psychiatrii. Wieloletnie zażywanie leków antydepresyjnych i przeciwpsychotycznych wiąże się z występowaniem wielu działań niepożądanych, takich jak nadmierna sedacja, zaburzenia pamięci, dysfunkcje seksualne, objawy pozapiramidowe czy też zaburzenia metaboliczne w obrębie gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Substancje psychoaktywne podawane pacjentom pod kontrolą lekarzy i w indywidualnie dobranej dawce nie wykazują podobnych właściwości, co może znacznie zwiększyć komfort życia chorych. Kolejną zaletą jest natychmiastowy efekt terapeutyczny wywoływany m.in. przez ketaminę czy LSD, w przeciwieństwie do działania klasycznych leków antydepresyjnych i przeciwpsychotycznych, które rozwijają się zazwyczaj po wielu tygodniach stosowania, co może negatyw-

the therapeutic alliance and lead to abandonment of therapy. Moreover, many publications suggest the effectiveness of this controversial therapy in the treatment of many other diseases like PTSD, addiction to psychoactive substances, ADHD or Tourette's syndrome.

However, it should be stressed that most of the studies referred to in this review have been carried out on small groups of patients, and that these substances are not as well researched as standard drugs and their doses should be treated as experimental. The limited number of publications and the low availability of this type of treatment in many countries limit the scope of analysis, which requires further exploration. Among the psychoactive substances described in this work, ketamine is of the greatest importance as a new form of therapy. Clinical trials have provided sufficient scientific evidence for its effectiveness in the treatment of depressive disorders, which has led to the production of commercial ketamine-based drugs. Perhaps other psychoactive substances will follow this path in the future.

nie wpływać na przymierze terapeutyczne i prowadzić do rezygnacji z terapii. Ponadto wiele publikacji sugeruje skuteczność tego kontrowersyjnego leczenia w przypadku wielu innych schorzeń, takich jak PTSD, uzależnienia od substancji psychoaktywnych, ADHD czy zespół Tourette'a.

Należy jednak podkreślić, że większość badań, do których odwołano się w tej pracy, została przeprowadzona na niewielkich grupach pacjentów, ponadto omawiane tu substancje nie są tak dobrze zbadane jak leki stosowane standardowo, a ich dawki należy traktować jako eksperymentalne. Niewielka liczba publikacji i mała dostępność tego rodzaju leczenia w wielu krajach ogranicza analizę tego zagadnienia, które wymaga dalszej eksploracji. Z opisanych w pracy substancji psychoaktywnych największe znaczenie jako nowa forma terapii ma ketamina. Badania kliniczne z jej wykorzystaniem dostarczyły wystarczających dowodów naukowych na jej skuteczność w leczeniu zaburzeń depresyjnych, co doprowadziło do produkcji leków na jej bazie. Być może inne substancje psychoaktywne w przyszłości podążą jej drogą.

---

#### **Conflict of interest/Konflikt interesów**

None declared./Nie występuje.

#### **Financial support/Finansowanie**

None declared./Nie zadeklarowano.

#### **Ethics/Etyka**

The work described in this article has been carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects, Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals and the ethical principles defined in the Farmington Consensus of 1997.

Treści przedstawione w pracy są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej odnoszącymi się do badań z udziałem ludzi, ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych oraz z zasadami etycznymi określonymi w Porozumieniu z Farmington w 1997 roku.

#### **References/Piśmiennictwo**

1. Krajowe Biuro do spraw Przeciwdziałania Narkomanii. *Narkotyki*. [www.kbnp.gov.pl/portal?id=112184](http://www.kbnp.gov.pl/portal?id=112184) (Accessed: 04.10.2020).
2. Tupper KW, Wood E, Yensen R, Johnson MW. Psychedelic medicine: a re-emerging therapeutic paradigm. *CMAJ* 2015; 187(14): 1054-9.
3. Mueller F, Lenz C, Dolder PC, Harder S, Schmid Y, Lang UE, et al. Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Transl Psychiatry* 2017; 7(4): e1084.

4. Nutt D. Psychedelic drugs – a new era in psychiatry? *Dialogues Clin Neurosci* 2019; 21(2): 139-47.
5. Rickli A, Moning OD, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(8): 1327-37.
6. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016; 68(2): 264-355.
7. Pahnke WN, Richards WA. Implications of LSD and experimental mysticism. *J Relig Health* 1966; 5(3): 175-208.
8. Gable RS. Toward a comparative overview of dependence potential and acute toxicity of psychoactive substances used nonmedically. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1993; 19(3): 263-81.
9. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 2014; 202(7): 513-20.
10. Krebs TS, Johansen PØ. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2012; 26(7): 994-1002.
11. Schindler EA, Gottschalk CH, Weil MJ, Shapiro RE, Wright DA, Sewell RA. Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache: Results of the Clusterbusters Medication Use Survey. *J Psychoactive Drugs* 2015; 47(5): 372-81.
12. McGeeney BE. Cannabinoids and Hallucinogens for Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2013; 53: 447-58.
13. Dolder PC, Schmid Y, Müller F, Borgwardt S, Liechti ME. LSD Acutely Impairs Fear Recognition and Enhances Emotional Empathy and Sociality. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(11): 2638-46.
14. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14(4): 295-314.
15. Hysek CM, Schmid Y, Simmler LD, Domes G, Heinrichs M, Eisenegger C, et al. MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9(11): 1645-52.
16. Dunlap LE, Andrews AM, Olson DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *ACS Chem Neurosci* 2018; 9(10): 2408-27.
17. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog* 2015; 62(1): 31-9.
18. Thompson MR, Callaghan PD, Hunt GE, Cornish JL, McGregor IS. A role for oxytocin and 5-HT(1A) receptors in the prosocial effects of 3,4 methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”). *Neuroscience* 2007; 146(2): 509-14.
19. Liechti ME, Saur MR, Gamma A, Hell D, Vollenweider FX. Psychological and physiological effects of MDMA (“Ecstasy”) after pretreatment with the 5-HT(2) antagonist ketanserin in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(4): 396-404.
20. Nash JF, Roth BL, Brodtkin JD, Nichols DE, Gudelsky GA. Effect of the R(-) and S(+) isomers of MDA and MDMA on phosphatidyl inositol turnover in cultured cells expressing 5-HT2A or 5-HT2C receptors. *Neurosci Lett* 1994; 177(1-2): 111-5.
21. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 2011; 25(4): 439-52.
22. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA ( $\pm$  3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol* 2013; 27(1): 40-52.
23. Sessa B. Why MDMA therapy for alcohol use disorder? And why now? *Neuropharmacology* 2018; 142: 83-8.
24. Danforth AL, Grob CS, Struble C, Feduccia AA, Walker N, Jerome L, et al. Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235(11): 3137-48.

25. Vizeli P, Liechti ME. Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *J Psychopharmacol* 2017; 31(5): 576-88.
26. Strohl MP. Bradley's Bensedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale J Biol Med* 2011; 84(1): 27-33.
27. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol* 2013; 27(6): 479-96.
28. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 67.
29. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21(9): 655-79.
30. Castells X, Blanco-Silvente L, Cunill R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8(8): CD007813.
31. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19(4): 353-64.
32. Black SW, Yamanaka A, Kilduff TS. Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy. *Prog Neurobiol* 2017; 152: 89-113.
33. Mitler MM, Hajdukovic R, Erman MK. Treatment of narcolepsy with methamphetamine. *Sleep* 1993; 16(4): 306-17.
34. National Library of Medicine – National Center of Biotechnology Information. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N\\_N-Dimethyltryptamine](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N_N-Dimethyltryptamine) (Accessed: 04.10.2020).
35. Franzen F, Gross H. Tryptamine, N,N-dimethyltryptamine, N,N-dimethyl-5-hydroxytryptamine and 5-methoxytryptamine in human blood and urine. *Nature* 1965; 206(988): 1052.
36. Thompson MA, Moon E, Kim UJ, Xu J, Siciliano MJ, Weinshilboum RM. Human indolethylamine N-methyltransferase: cDNA cloning and expression, gene cloning, and chromosomal localization. *Genomics* 1999; 61(3): 285-97.
37. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Res Bull* 2016; 126(Pt 1): 74-88.
38. Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, Harrison LM, Zhang G, Quigley DI, et al. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol* 2001; 60(6): 1181-8.
39. Fontanilla D, Johannessen M, Hajjipour AR, Cozzi NV, Jackson MB, Ruoho AE. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science* 2009; 323(5916): 934-7.
40. Davis AK, Barsuglia JP, Lancelotta R, Grant RM, Renn E. The epidemiology of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *J Psychopharmacol* 2018; 32(7): 779-92.
41. Drug Enforcement Administration; Drug&Chemical Evaluation Section, *N,n-dimethyltryptamine (DMT)*, 2019. [www.deadiversion.usdoj.gov/drug\\_chem\\_info/dmt.pdf#search=ayahuasca](http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/dmt.pdf#search=ayahuasca) (Accessed: 04.10.2020).
42. Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca. Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. *Curr Neuropharmacol* 2019; 17(2): 108-28.
43. Riba J, Valle M, Urbano G, Yritia M, Morte A, Barbanj MJ. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306(1): 73-83.
44. Callaway JC, Raymon LP, Hearn WL, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, et al. Quantitation of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca. *J Anal Toxicol* 1996; 20(6): 492-7.
45. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, et al. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol* 1999; 65(3): 243-56.



46. Grof S, Soskin RA, Richards WA, Kurland AA. DPT as an adjunct in psychotherapy of alcoholics. *Int Pharmacopsychiatry* 1973; 8(1): 104-15.
47. Richards WA. Mystical and archetypal experiences of terminal patients in DPT-assisted psychotherapy. *J Relig Health* 1978; 17(2): 117-26.
48. Fábregas JM, González D, Fondevila S, Cutchet M, Fernández X, Barbos PC, et al. Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. *Drug Alcohol Depend* 2010; 111(3): 257-61.
49. Callaway JC, Airaksinen MM, McKenna DJ, Brito GS, Grob CS. Platelet serotonin uptake sites increased in drinkers of ayahuasca. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116(3): 385-7.
50. Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, Volavka J, Pohjalainen T, Ryyänen OP, et al. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry* 1999; 4(4): 385-8.
51. Santos RG, Landeira-Fernandez J, Strassman RJ, Motta V, Cruz AP. Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members. *J Ethnopharmacol* 2007; 112(3): 507-13.
52. Liriano F, Hatten C, Schwartz TL. Ketamine as treatment for post-traumatic stress disorder: a review. *Drugs In Context* 2019; 8: 212305.
53. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013; 170(10): 1134-42.
54. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 2016; 173(8): 816-26.
55. Murrrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2015; 45(16): 3571-80.
56. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009; 66(5): 522-6.
57. Price RB, Iosifescu DV, Murrrough JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2014; 31(4): 335-43.
58. Das RK, Gale G, Walsh K, Hennessy VE, Iskandar G, Mordecai LA, et al. Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories. *Nat Commun* 2019; 10: 5187.
59. Dakwar E, Nunes EV, Hart CL, Foltin RW, Mathew SJ, Carpenter KM, et al. A Single Ketamine Infusion Combined With Mindfulness-Based Behavioral Modification to Treat Cocaine Dependence: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry* 2019; 176(11): 923-30.
60. Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine Psychotherapy for Heroin Addiction: Immediate Effects and Two-Year Follow-Up. *J Subst Abuse Treat* 2002; 23(4): 273-83.
61. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2019; 176(6): 428-38.
62. Deyama S, Duman RS. Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2020; 188: 172837. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.172837.
63. Aleksandrova LR, Phillips AG, Wang YT. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *J Psychiatry Neurosci* 2017; 42(4): 222-9.
64. Feder A, Parides MK, Murrrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(6): 681-8.

65. Andrade C. Ketamine for Depression, I: Clinical Summary of Issues Related to Efficacy, Adverse Effects, and Mechanism of Action. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(4): e415-9.
66. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 269(1): 87-105.
67. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007; 4(8): 1770-804.
68. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365(6441): 61-5.
69. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35(2): 57-61. DOI: 10.1055/s-2002-25028.
70. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(4): 459-65.
71. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Støvning RK. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int J Eat Disord* 2014; 47(1): 18-23.
72. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12(9): 913-9.
73. Van der Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Feuth T, van der Marck MA, Olde Rikkert MGM. Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. *Am J Geriatric Psychiatry* 2015; 23: 1214-24.
74. Van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology* 2015; 84(23): 2338-46.
75. Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 585-8.
76. Bisaga A, Sullivan MA, Glass A, Mishlen K, Pavlicova M, Haney M, et al. The effects of dronabinol during detoxification and the initiation of treatment with extended release naltrexone. *Drug Alcohol Depend* 2015; 154: 38-45.
77. Jicha CJ, Lofwall MR, Nuzzo PA, Babalonis S, Elayi SC, Walsh SL. Safety of oral dronabinol during opioid withdrawal in humans. *Drug Alcohol Depend* 2015; 157: 179-83.
78. Lofwall MR, Babalonis S, Nuzzo PA, Elayi SC, Walsh SL. Opioid withdrawal suppression efficacy of oral dronabinol in opioid dependent humans. *Drug Alcohol Depend* 2016; 164: 143-50.
79. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011; 116(1-3): 142-50.
80. Trigo JM, Lagzdins D, Rehm J, Selby P, Gamaledin I, Fischer B, et al. Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings. *Drug Alcohol Depend* 2016; 161: 298-306.
81. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, Kim SW. Dronabinol, a cannabinoid agonist, reduces hair pulling in trichotillomania: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 218(3): 493-502.
82. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36(6): 1219-26.
83. Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Rohleder C. Therapeutic Potential of Cannabinoids in Psychosis. *Biol Psychiatry* 2016; 79(7): 604-12.
84. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2018; 175(3): 225-31.

85. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235(7): 1923-32.
86. Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, Kuntsi J, Asherson P. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(8): 795-808.
87. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 2019; 6(5): 427-36.
88. Müller-Vahl KR. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol* 2013; 27(1): 119-24.
89. Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behav Brain Res* 2015; 277: 99-120.
90. Canal CE, Murnane KS. The serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor and the non-addictive nature of classic hallucinogens. *J Psychopharmacol* 2017; 31(1): 127-43.
91. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. 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): 1181-97.
92. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(1): 71-8.
93. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* 2016; 30(12): 1165-80.
94. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1735-40.
95. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Mendel K, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 619-27.
96. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235(2): 399-408.
97. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PC, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 2015; 29(3): 289-99.
98. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub> agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* 2014; 28(11): 983-92.
99. Arrieta Ó, Angulo LP, Núñez-Valencia C, Dorantes-Gallareta Y, Macedo EO, Martínez-López D, et al. Association of Depression and Anxiety on Quality of Life, Treatment Adherence, and Prognosis in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(6): 1941-8.
100. Prieto JM, Blanch J, Atala J, Carreras E, Rovira M, Cirera E, et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1907-17.
101. 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): 3897-902.

