

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Psichodelikai psichiatrijoje: efektyvumas ir rizika  
Psychedelics in Psychiatry: Efficacy and Risks**

Studentas: **Lukas Kemežys**, VI kursas, 1 gr.

**Klinikinės medicinos instituto Psichiatrijos klinika**

Darbo vadovas: lektorius Marius Karnickas

Klinikos vadovė: prof. dr. Sigita Lesinskiene

2022

Elektroninio pašto adresas: [lukas.kemezys@stud.mf.vu.lt](mailto:lukas.kemezys@stud.mf.vu.lt)

## SANTRAUKA

Psichikos sutrikimai yra plačiai paplitę šiuolaikinėje visuomenėje, nuo depresijos visame pasaulyje kenčia apie 280 milijonų žmonių, o savo gyvybę kasmet atima apie 700000 žmonių. Psichotropiniai vaistai jau daugiau nei pusę amžiaus vaidina vis didesnę vaidmenį gydant psichikos sutrikimus; jie labai palengvina kai kuriuos varginančius simptomus, tokius kaip klausos haliucinacijos, pernelyg dideli nuotaikos svyravimai ir kt. Žinoma, kad šie vaistai veikia tam tikras smegenų chemines medžiagas, keičia genų ekspresiją bei baltymų sintezę; tačiau tokie biologiniai reiškiniai neperauga į ilgalaikį teigiamą psichologinį poveikį, nes simptomai neretai atsinaujina nutraukus vaistų vartojimą ir kartojasi, net jei pacientai ir toliau vartoja sudėtingus antidepresantų, antipsichozinių vaistų, nuotaikos stabilizatorių ir anksiolitikų derinius. Todėl inovatyvių terapinių priemonių poreikis šiandien yra ypač akivaizdus. Psichodelikai – tai psichoaktyvių medžiagų grupė, kurių dalis buvo aktyviai tyrinėjama XX a. antroje pusėje iki griežto draudimo naudoti šias medžiagas moksliniais tikslais. Todėl šiandien reikalingos naujos, šiuolaikinius standartus atitinkančios studijos apie psichodelinius junginius, galinčius tapti ypač efektyviu terapiniu įrankiu daliai psichiatrinių pacientų. Šios sisteminės literatūros apžvalgos tikslas - išanalizuoti užsienio autorių atliktus tyrimus, siekiant išsiaiškinti psichodelikų efektyvumą ir galimus nepageidaujamus reiškinius gydant psichikos sutrikimus. Išanalizavus 7 studijas, tiriančias psilocibino, ajahuaskos ir MDMA efektyvumą gydant depresiją, nerimo sutrikimus ir potrauminį streso sutrikimą, buvo stebimi teigiami rezultatai. Taip pat įtraukta 1 studija, kuri tyrė galimą ekstazy neurotoksiškumą. Tačiau vis dar trūksta šiuolaikinius standartus atitinkančių studijų, analizuojančių šių medžiagų saugumą, galimą pritaikymo spektrą ir efektyvumą lyginant su jau esamais gydymo metodais.

**Raktažodžiai:** psichodelikai, psichiatrija, depresija, nerimas, potrauminis streso sutrikimas, psilocibinas, mdma, ekstazy, ajahuaska, efektyvumas, saugumas, gydymas, toksiškumas.

## SUMMARY

Psychiatric disorders are widespread in modern society, with about 280 million people worldwide suffering from depression and about 700,000 taking their lives each year. Psychotropic drugs have been playing an increasing role in the treatment of mental disorders for over half a century; they have offered substantial relief from some debilitating symptoms like auditory hallucinations, excessive mood fluctuations, etc. We know that these drugs influence certain brain chemicals and alter gene expression and protein synthesis; however, these biological effects do not translate into lasting positive psychological effects since the symptoms tend to return when medications are stopped and recur even as patients continue to take complex combinations of antidepressants,

antipsychotics, mood stabilizers, anxiolytics, and the like. Therefore there is a need for novel therapeutic tools. Psychedelics are a group of psychoactive substances, some of which were actively studied in the second half of the twenty-first century before a strict ban on the use of these substances for scientific purposes. New, state-of-the-art studies of psychedelic substances are needed for them to become an effective therapeutic tool for some psychiatric patients. The aim of this systematic literature review was to analyze studies conducted by foreign authors to elucidate the efficacy of psychedelics and possible adverse events in the treatment of psychiatric disorders. Generally positive results were observed in an analysis of 8 studies investigating the efficacy of psilocybin, ayahuasca, and MDMA in the treatment of depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder, as well as the neurotoxicity of ecstasy. However, more studies are needed to meet current standards to learn more about the safety, potential range, and efficacy of these substances compared to existing therapies.

**Keywords:** psychedelics, psychiatry, depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, psilocybin, mdma, ecstasy, ayahuasca, efficacy, safety, treatment, toxicity.

## IVADAS

Klasikiniai psichodelikai – tai psichoaktyvių medžiagų grupė, iš kurių geriausiai žinomos yra lyzergino rūgšties dietilamidas (LSD), psilocibinas, meskalinas ir dimetiltriptaminas (DMT) (1–4). Įvairios civilizacijos (ypač Lotynų Amerikos) naudojo natūralius psichodelikus ištisus tūkstantmečius. Sintetiniai šių medžiagų analogai buvo sukurti XX a. pirmojoje pusėje (5), o sintetinių psichodelikų tėvu laikomas šveicarų kilmės chemikas Alfredas Hofmanas, kuris 1938 metais pirmasis susintetino LSD (6). Būtent ši medžiaga patraukė psichiatrių dėmesį XX a. ketvirto dešimtmečio pabaigoje ir dėl savo potencialo svarstyta kaip efektyvi terapinė priemonė (7). Nuo 1950 iki 1970 m. LSD buvo naudojama siekiant elgesio ir nuotaikos pokyčių, taip pat psichiatrinių simptomų remisijos esant įvairiems sutrikimams (8,9). LSD buvo naudota gydant nerimo sutrikimus, depresiją, psichosomatines ligas bei priklausomybes (10). Esant tinkamoms sąlygoms LSD taip pat sumažindavo skausmą, nerimą ir depresiją sergant pažengusių stadijų vėžiu (11–14). Tačiau jau tuomet pastebėta, jog šizofrenija sergančių pacientų atsakas į šią medžiagą yra prastesnis, o klinikinės išėitys blogesnės lyginant su kitais tiriamaisiais (15,16). Kita medicininių tyrimų srityje susidomėjimą kelianti medžiaga, priklausanti psichodelikų klasei, yra psilocibinas. Tai alkaloidas, natūraliai randamas *Psilocybe* genties grybuose (1 paveikslas). Šie grybai ritualinėse gydymo apeigose buvo naudojami ištisus tūkstantmečius, bet modernaus mokslo buvo atrasti tik penktame XX a. dešimtmetyje (17,18). Psilocibinas yra psilocino pirmtakas, būtent psilocinas, kaip

ir LSD, sukelia psichoaktyvų poveikį per serotonininio 2A (5-HT<sub>2A</sub>) receptorių tiesioginį agonizmą (19–23). Tiriant 5-HT<sub>2A</sub> agonistų poveikį gyvūnams, stebimas jų kognityvinės funkcijos (24), mokymosi (25), neuroplastiškumo (26) pagerėjimas bei antidepresinis poveikis (27). Ajahuaska (isp. ayahuasca) – tradicinis nuoviras, Amazonės baseino čiabuvių naudojamas gydymo ir dvasiniais tikslais (28,29). Trečiame XX a. dešimtmetyje ajahuaska buvo pradėta naudoti religiniais tikslais mažuose Brazilijos miesteliuose, o antroje XX a. pusėje pasiekė didmiesčius ir galiausiai išplito į kitas pasaulio vietas (30). Šis nuoviras (2 paveikslas) dažniausiai ruošiamas virinant du augalus (31): *Psychotria viridis*, sudėtyje turinčios psichodeliko N,N-dimetiltriptamino (serotonino ir sigma-1 receptorių agonistas) (32–36), ir *Banisteriopsis caapi*, turinčios grįžtamo poveikio monoaminų oksidazės inhibitorių (MAOI), tokių kaip harminas, harmalinas ir tetrahydroharminas (37). Būtent šios medžiagos ir lemia ajahuaskos psichotropinį poveikį ir pastaruoju metu augantį susidomėjimą apie galimą pritaikymą psichiatriniais sutrikimams gydyti. Nepaisant to, kas išdėstyta pirmiau, didžioji dalis tyrimų apie psichodelikus (ypač apie LSD) buvo publikuotos tarp 1960-1970 metų, kol galiausiai šios medžiagos buvo uždraustos. Nevados ir Kalifornijos gubernatoriai 1966 m. gegužės 30 d. pasirašė įstatymų projektus, pagal kuriuos jie - pirmosios dvi Amerikos valstijos, uždraudusios LSD gamybą, pardavimą ir laikymą. Įstatymas iškart įsigaliojo Nevadoje ir 1966 m. spalio 6 d. Kalifornijoje. Kitos JAV valstijos ir daugelis kitų šalių netrukus įvedė panašius draudimus (38). Savaimė suprantama, dauguma iš minėtų tyrimų nebuvo atlikti laikantis šiuolaikinių standartų. Turint omenyje platų psichikos sutrikimų paplitimą šiuolaikinėje visuomenėje, yra poreikis naujoms, veiksmingesnėms terapinėms priemonėms. Remiantis Pasaulinės Sveikatos Organizacijos duomenimis, depresija serga 5% suaugusių ir nuo jos kenčia apie 280 milijonų žmonių visame pasaulyje. Negydoma depresija gali baigtis savižudybe. Apie 700000 žmonių visame pasaulyje nusižudo kasmet (39). Šios sisteminės literatūros apžvalgos tikslas yra identifikuoti atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus, meta-analizes ir klinikinius tyrimus, kurie vertina potencialų psichodelikų naudojimą psichiatrijoje, jų efektyvumą ir saugumą.

1 paveikslas. *Psilocybe cubensis* (40)





## FARMAKODINAMINĖS PSICHODELIKŲ SAVYBĖS

Nors serotonerginių psichodelikų veikimo metodas nėra visiškai suprantamas, žinoma, kad serotonerginiai psichodeliniai preparatai skirtingais būdais ir lygiais pasižymi afinitetu įvairiems 5-HT receptoriams ir gali būti klasifikuojami pagal jų aktyvumą skirtingiems 5-HT receptorių potipiams, ypač 5-HT1A, 5-HT2A ir 5-HT2C. Daugelis serotonerginių psichodelikų, tokių kaip triptaminų šeima, turi labai didelių struktūrinių panašumų su pačiu serotoninu, o tai iš dalies paaikškina giminingumą tam tikriems 5-HT receptorių potipiams. Beveik vienbalsiai sutariama, kad serotoninerginės psichodelinės medžiagos sukelia savo poveikį veikdamos kaip stiprūs daliniai 5-HT2A receptorių agonistai. Kaip tai sukuria psichodelinę patirtį, neaišku, tačiau tikėtina, kad skatindami sužadinimą smegenų žievėje, galbūt specifiskai palengvindami informacijos įvestį per gumburą. LSD jungiasi prie daugumos serotonino receptorių potipių, išskyrus 5-HT3 ir 5-HT4 receptorius. Tačiau afinitetas daugumai šių receptorių yra per mažas, kad jie būtų pakankamai aktyvuoti (42). Žmonėms rekreacinės LSD dozės gali paveikti 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5 ir 5-HT6 receptorius (43). LSD sustiprina dopamino D2 receptorių protomerų atpažinimą ir signalų perdavimą D2–5-HT2A receptorių kompleksams, o tai gali prisidėti prie

sukeliamo psichozinio poveikio (44). Nustatyta, kad LSD turi mažą afinitetą H1 receptoriams, todėl pasižymi ir nestipriu antihistamininiu poveikiu (45,46).

Psilocibinas žmogaus organizme greitai defosforilinamas iki psilocino, kuris yra kelių serotonino receptorių agonistas. Žiurkių organizme psilocinas dideliu afinitetu jungiasi su 5-HT<sub>2A</sub> receptoriais ir mažu afinitetu prie 5-HT<sub>1</sub> receptorių, įskaitant 5-HT<sub>1A</sub> ir 5-HT<sub>1D</sub>; poveikis taip pat pasireiškia per 5-HT<sub>2C</sub> receptorius (47). Psilocino psichozomimetinis (psichozę sukeliantis) poveikis gali būti blokuojamas priklausomai nuo dozės 5-HT<sub>2A</sub> antagonistu ketanserinu (48). Įvairūs tyrimai parodė, kad sąveika su kitais (ne 5-HT<sub>2</sub> receptoriais) taip pat prisideda prie medžiagos poveikio (19). Pavyzdžiui, psilocinas netiesiogiai padidina neurotransmiterio dopamino koncentraciją galvos smegenų pamato branduoliuose, o kai kuriuos psichozomimetinius psilocino simptomus mažina haloperidolis – dopamino receptorių antagonistas. Taigi galima teigti, jog egzistuoja netiesioginis dopaminerginis efektas kalbant apie psilocino psichozomimetinį poveikį (49). Psilocibinas ir psilocinas neturi afiniteto dopamino receptoriui D<sub>2</sub>, skirtingai nei kitas žinomas 5-HT receptorių agonistas LSD (47). Psilocinas pasižymi vidutiniu afinitetu H1 receptoriams, palyginti su LSD, kurio afinitetas yra mažesnis. Psilocibinas sukelia nuo smegenų srities priklausomus glutamato apykaitos pokyčius, kurie gali sukelti depersonalizacijos būseną (50).

Kalbant apie ajahuaską, pagrindinė jos veiklioji medžiaga DMT yra iš *Psychotria viridis* arba *Diplopterys cabrerana* vijoklinių augalų (51,52). Beta karbolinai išsiskiria iš *Banisteriopsis caapi*. DMT haliucinogeną galima rūkyti, nuryti ar net leisti į veną (51). Tačiau vartojant *per os*, prieš tai DMT turi būti sumaišytas su MAOI, kad būtų išvengta žarnyno ir kepenų MAO skaidymo ir pailgėtų DMT veikimas centrinėje nervų sistemoje (53,54). DMT yra į serotoniną panašus haliucinogenas, savo struktūra primenantis kitus indolalkilaminus, įskaitant melatoniną ir psichodelinius triptaminus, tokius kaip psilocibinas, ir daugiausia žinomas dėl savo, kaip 5-HT<sub>2A</sub> receptorių agonistinio aktyvumo (55,56). Šiuo metu žinoma, kad psichodelinį poveikį daugiausia lemia 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptorių aktyvacija. 5-HT<sub>2A</sub> receptorių aktyvacija taip pat buvo susijusi su simpatiniu aktyvavimu, o tai gali paaiškinti kai kuriuos fiziologinius ajahuaskos vartojimo padarinius (57,58). Beta-karbolinai yra tricikliai indolo alkaloidai, panašūs į triptaminus (59). *Banisteriopsis caapi* vijokliuose randama keletas beta karbolinų, įskaitant harminą, harmaliną ir tetrahydroharminą. Pirmieji du veikia kaip selektyvūs ir grįžtami monoamino oksidazės A inhibitoriai (MAO-AI), o tetrahydroharminas veikia kaip silpnas serotonino reabsorbcijos inhibitorius neturintis jokie poveikio MAO-A (60). Pagrindiniai beta karbolinų veikimo mechanizmai yra MAO-A slopinantis aktyvumas, dopamino išlaisvinimas ir afinitetas 5-HT<sub>2A</sub> receptoriaus surišimo vietai (61).

Kalbant apie MDMA savybes, ši medžiaga padidina serotonino kiekį serotonerginių neuronų sinapsiniuose plyšiuose, slopindama jo pasisavinimą ir skatina serotonino tiesioginį išskyrimą iš neuronų. Išsiskyres serotoninas jungiasi prie įvairių savo receptorių ir sukelia šių perteklinę aktyvaciją. MDMA taip pat skatina reikšmingą norepinefrino išsiskyrimą (62). Ekstraląstelinis MDMA jungiasi su presinapsiniais serotonino (SERT), norepinefrino (NET) ir dopamino transporteriais (DAT) kaip reabsorbcijos inhibitorius, todėl sumažėja šių neuromediatorių sugrąžinimas į presinapsinį neuroną. MDMA slopinimo veiksmingumas yra didžiausias NET ir SERT, o daug mažesnis DAT. Dėl to sinapsiniame plyšyje lieka daugiau norepinefrino ir serotonino (62).

## METODIKA

Sisteminė literatūros apžvalga buvo formuota remiantis PRISMA (*Preferred Reporting Item For Systematic Review And Meta-Analyses*) protokolu. Paieška atlikta *PubMed* duomenų bazėje 2002-2022 metų laikotarpyje naudojant raktažodžių junginį: “ayahuasca OR psilocybin OR lysergic acid diethylamide OR lsd OR mdma OR psychedelics) AND (depression OR anxiety OR major depressive disorder OR bipolar disorder OR anxiety disorder OR substance use disorder OR dependence OR schizophrenia OR psychosis OR treatment OR toxicity OR risk OR risks OR efficacy OR effects OR symptoms) NOT cannabis”. Tyrimų atranka vykdyta remiantis įtraukimo (1 lentelė) ir atmetimo (2 lentelė) kriterijais.

1 lentelė. Įtraukimo kriterijai.

Kriterijai	Įtraukimo kriterijai
Publikacijos data	2002 Sausis – 2022 Sausis
Kalba	Anglų
Populiacija	Pacientai su diagnozuotu psichiatriniu sutrikimu ir/arba ekstazy vartotojai
Objektas	Psichodelikų efektyvumas psichiatrijos kontekste ir/arba žalingumas
Tyrimo dizainas	Su kontroline grupe
Tyrimo tipas	Atsitiktinių imčių tyrimai, klinikiniai tyrimai, meta-analizės



2 lentelė. Atmetimo kriterijai.

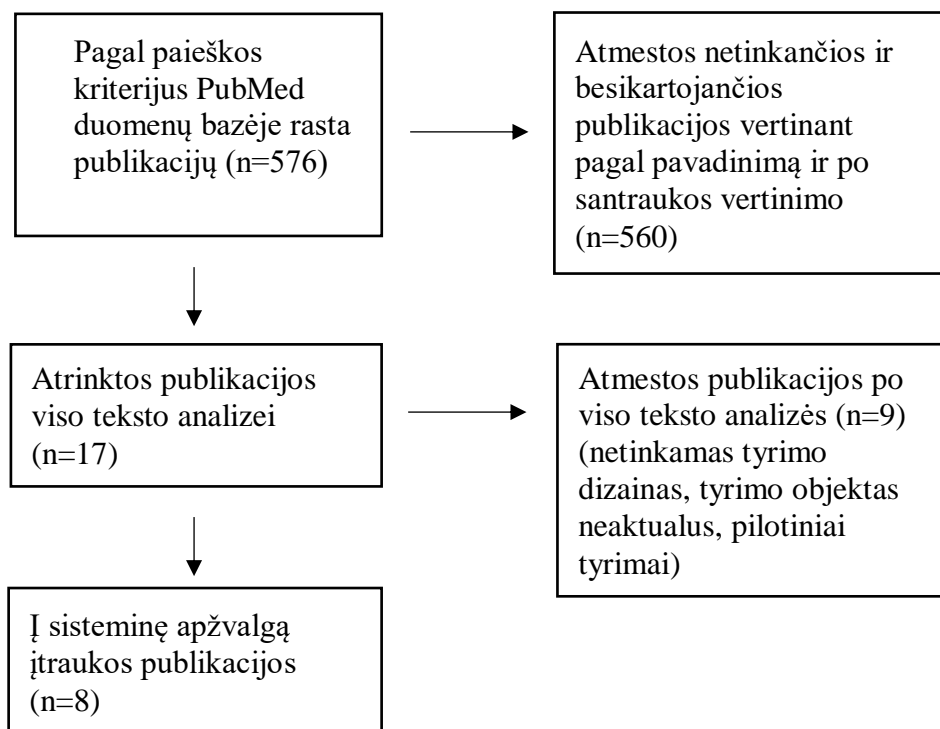
<b>Kriterijai</b>	<b>Atmetimo kriterijai</b>
Populiacija	Sveiki savanoriai, gyvūnai
Objektas	Kanapės ir kitos medžiagos, nepriskiriamos psichodelikų grupei
Tyrimo tipas	Eksperimentiniai tyrimai, neatsitiktinių imčių tyrimai, tyrimai be maskavimo, stebėjimo tyrimai, pilotiniai tyrimai apžvalginiai straipsniai, kokybiniai tyrimai, atvejo analizės, konferencijų santraukos, laiškai, plakatai, knygų ištraukos

## **REZULTATAI**

### **1. Studijų parinkimas**

Naudojant anksčiau minėtus paieškos raktažodžius iš viso rasti 576 straipsniai. Atmetus besikartojančius straipsnius, po straipsnių pavadinimo ir santraukos peržiūros liko 17 straipsnių. Straipsniai buvo atmesti kadangi tai buvo komentarai, apžvalgos, populiacija neatitiko kriterijų, tyrimas neturėjo maskavimo, nebuvo prieigos prie viso straipsnio. Galutinai išanalizavus 17 straipsnių, atmesti 9 pilotiniai tyrimai, taip pat tie, kurių tyrimo objektas buvo neaktualus šiai apžvalgai ar jų dizainas, metodologija neleido diferencijuoti, ar tiriamas efektas tikrai sukeltas tiriamosios medžiagos. Galiausiai į sisteminę apžvalgą įtrauktos 8 publikacijos, kurios atitiko nustatytus kriterijus. Straipsnių įtraukimo ir atmetimo eiga pateikta 3 paveiksle.

3 paveikslas. Straipsnių įtraukimo ir atmetimo eiga.



## 2. Įtrauktų studijų charakteristika

**Metodika:** aštuoni tyrimai įtraukti į sisteminę apžvalgą. Septyni – dvigubai akli, atsitiktinių imčių su kontroline grupe tyrimai (63–69), vienas iš jų – prospektyvinis tyrimas (70). Šešios studijos buvo atliktos viename tyrimų centre, dvi – keliuose. Tyrimai vykdyti Jungtinėse Amerikos Valstijose, Kanadoje, Jungtinėje Karalystėje, Šveicarijoje, Izraelyje, Vokietijoje ir Brazilijoje. Publikacijų paskelbimo metai vyrauja nuo 2002 m. iki 2021 m. Tyrimo trukmė tarp pasirinktų studijų buvo nuo 6 sav. iki 12 mėn. ir ilgesnė.

**Populiacija:** iš viso atrinktose studijose dalyvavo 512 tiriamųjų, skaičius atskirose studijose svyravo nuo 26 iki 121 tiriamųjų. Įtraukimo kriterijai variavo nuo psichiatrinės diagnozės (depresija, potrauminio streso sutrikimas, nerimo sutrikimas) iki buvimo ekstazy vartotoju.

**Intervencija/diagnostinis tyrimas:** septyniose studijose tirtas psilocibino, ajahuaskos ir MDMA poveikis. Vienoje studijoje taikytas 18-fluoro-fluorodeoksigliukozės pozitronų emisijos tomografijos/kompiuterinės tomografijos (toliau – FDG PET/KT) tyrimas.

**Rezultatai:** septynios iš įtrauktų studijų kaip pirminės baigtis vertino įvairių psichiatrinų klausymynų ir skalių įverčių pokyčius po intervencijos, priklausomai nuo tiriamos populiacijos

patologijos. Viena studija vertino FDG (fluorodeoksi gliukozės) įsisavinimo rodiklius atliekant PET/KT tyrimą. Atskirų studijų apibūdinimas pateikiamas 3-je lentelėje.

3 lentelė. Įtrauktų studijų apibūdinimas.

Studija	Studijos tipas	Imtis	Tiriamųjų populiacija	Tiriamoji medžiaga	Kontrolė
Carhart-Harris et al., 2021	2 fazės, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių tyrimas su kontroline grupe	n = 59	sergantieji užsitęsusia vidutinio sunkumo ar sunkia depresija	Psilocibinas, 25 mg ir Escitalopramas	Placebas arba Psilocibinas, 1 mg
Ross et al., 2016	Dvigubai aklas, atsitiktinių imčių tyrimas su kontroline grupe	n = 29	sergantieji su vėžiniu susirgimu susijusiu nerimo ir depresijos sutrikimu	Psilocibinas, 0,3 mg/kg	Niacinas, 250 mg
Griffiths et al., 2016	Dvigubai aklas, atsitiktinių imčių tyrimas su kontroline grupe	n = 51	Pacientai su gyvybei grėsminga vėžio diagnoze ir nerimo ir/arba depresijos simptomais	Psilocibinas, 22 arba 30 mg/70 kg	Psilocibinas, 1 arba 3 mg/70 kg
Palhano-Fontes et al., 2019	Dvigubai aklas, atsitiktinių imčių tyrimas su kontroline grupe	n = 29	Pacientai sergantys gydymui atsparia depresija	Ajahuaska (0,36 ± 0,01 mg/ml N, N-DMT, 1,86 ± 0,11 mg/ml harmino, 0,24 ± 0,03 mg/ml harmalino, ir 1,20 ± 0,05 mg/ml tetrahydroharmino)	Placebas (1 ml/kg mišinys iš vandens, mielių, citrinų rūgšties, cinko sulfato ir karamelės dažiklio)
Mithoefer et al., 2018	2 fazės, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių tyrimas su kontroline grupe	n = 26	sergantieji potrauminio streso sutrikimu	MDMA, 125 mg ir psichoterapija  Arba  MDMA, 75 mg ir psichoterapija	MDMA, 30 mg ir psichoterapija
Mitchell et al., 2021	3 fazės, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių tyrimas su kontroline grupe	n = 90	sergantieji sunkiu potrauminio streso sutrikimu	MDMA, 80-180 mg ir psichoterapija	Placebas, 80-180 mg ir psichoterapija

Jerome et al., 2020	Šešių 2 fazės dvigubai atsitiktinių tyrimų su kontroline analize	n = 107	sergantieji potrauminio streso sutrikimu	MDMA, 75-125 mg ir psichoterapija	Neaktyvus placebo/ MDMA, 25-40 mg ir psichoterapija
---------------------	--	---------	--	-----------------------------------	---

Viena iš studijų (70) nagrinėjo ne terapinį, o toksinį MDMA poveikį, tad jos apibūdinimas pateikiamas atskiroje lentelėje:

4 lentelė. Obrocki et al., 2002 (70) studijos apibūdinimas.

Studija	Studijos tipas	Imtis	Tiriamųjų populiacija	Kontrolinė populiacija	Tyrimo metodas
Obrocki et al., 2002	Prospektyvinis tyrimas	n =121	Ekstazy vartotojai	Onkologiniai pacientai	Pozitronų emisijos tomografija su fluorodeoksigliukoze

### 3. Atskirtų studijų rezultatai

Analizuojamų studijų tikslai:

- *Carhart-Harris et al., 2021* – palyginti psilocibino ir escitalopramo efektyvumą pacientams, turintiems vidutinės arba sunkios depresijos diagnozę (63).
- *Ross et al., 2016* – patikrinti psilocibino efektyvumą (kombinacijoje su psichoterapija) gydant kliniškai reikšmingą nerimą ar depresiją pacientų, kurie serga gyvybei grėsmingu vėžiu (64).
- *Griffiths et al., 2016* – patikrinti psilocibino efektyvumą gydant kliniškai reikšmingą nerimą ar depresiją pacientams, sergantiems gyvybei grėsmingu vėžiu (65).
- *Palhano-Fontes et al., 2019* – patikrinti antidepresinį ajahuaskos poveikį pacientams, turintiems gydymui atsparios depresijos diagnozę (66).
- *Mithoefer et al., 2018* – patikrinti MDMA efektyvumą ir saugumą gydant lėtinį potrauminio streso sutrikimą kombinacijoje su psichoterapija (67).
- *Mitchell et al., 2021* – patikrinti MDMA efektyvumą ir saugumą gydant sunkų potrauminio streso sutrikimą kombinacijoje su psichoterapija (68).
- *Jerome et al., 2020* – patikrinti ilgalaikį MDMA efektyvumą ir saugumą kartu su psichoterapija kombinuotos terapijos taikyme, gydant potrauminį streso sutrikimą turinčius pacientus (69).
- *Obrocki et al., 2002* – palyginti FDG įsisavinimo rodiklius tarp ekstazy vartotojų ir kontrolinės grupės (70).

Atskirų studijų metodikos ir rezultatų išsamus apibūdinimas pateikiamas 5-oje lentelėje.

5 lentelė. Studijų rezultatų apibūdinimas.

Studija	Pirminė vertinamoji baigtis	Rezultatai
Carhart-Harris et al., 2021	QIDS-SR-16 vertės pokytis	Nėra reikšmingo psilocibino ir escitalopramo antidepresinio poveikio skirtumo
Ross et al., 2016	HADS, HADS A, HADS D, HADS T, STAI, STAI S ir STAI T verčių pokyčiai	Psilocibiną skiriant kartu su psichoterapija, vienkartinė vidutinė psilocibino dozė sukėlė greitą, tvirtą ir ilgalaikį anksiolitinį ir antidepresinį poveikį vėžiu sergantiems pacientams
Griffiths et al., 2016	HAM-D, HAM-A ir SIGH-A verčių pokyčiai	Didelės psilocibino dozės sumažino prislėgtos nuotaikos ir nerimo rodiklius, taip pat pagerino gyvenimo kokybę, gyvenimo prasmės ir optimizmo pojūtį bei sumažino nerimą dėl mirties. Po 6 mėnesių stebėjimo šie pokyčiai išliko, 80% dalyvių ir toliau kliniškai reikšmingai sumažėjo depresijos simptomai ir nerimas
Palhano-Fontes et al., 2019	HAM-D verčių pokyčiai	Depresijos sunkumas pasikeitė reikšmingai, tačiau skirtingai ajahuaskos ir placebo grupėse. Pagerėjimai psichiatrinėse skalėse ajahuaskos grupėje buvo žymiai didesni nei placebo grupėje visais laiko momentais po dozės pavartojimo
Mithoefer et al., 2018	CAPS-IV verčių pokyčiai	Aktyvios MDMA dozės (75 mg ir 125 mg) su papildoma psichoterapija kontroliuojamoje aplinkoje buvo veiksmingos ir gerai toleruojamos mažinant PTSS simptomus karo veteranams, ugniagesiams ir policininkams
Mitchell et al., 2021	CAPS-5 verčių pokyčiai	Palyginti su placebo, gydymas MDMA buvo veiksmingas asmenims, sergantiems sunkiu PTSS. Gydymas buvo saugus ir gerai toleruojamas ir pacientų, sergančių kitomis gretutinėmis ligomis
Jerome et al., 2020	CAPS-IV verčių pokyčiai	PTSS simptomai sumažėjo praėjus 1–2 mėnesiams po psichoterapijos su MDMA, o simptomų pagerėjimas tęsėsi mažiausiai 12 mėnesių po gydymo
Obrocki et al., 2002	FDG įsisavinimo greičio verčių skirtumai	FDG pasisavinimo rodikliai sumažėjo ekstazy vartotojams, o labiausiai pastebimi buvo dryžuotame kūne. Pasisavinimo rodikliai buvo linkę neigiamai koreliuoti su kaupiamomis ekstazy dozėmis. Rezultatai rodo, kad jaunesniems ekstazy vartotojams gali dažniau pasireikšti neurotoksinis poveikis

*Sutrumpinimai: QIDS-SR-16 – depresijos simptomų vertinimo skalė (The Quick Inventory of Depressive Symptomatology (16-Item)); HADS – nerimo ir depresijos simptomų skalė (Hospital Anxiety and Depression Scale); STAI – nerimo simptomų skalė (State-Trait Anxiety Inventory); HAM-A – nerimo simptomų skalė (Hamilton Anxiety Rating Scale); HAM-D – depresijos simptomų skalė (Hamilton Depression Rating Scale); SIGH-A – klinikinio interviu vertinimo įrankis (Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale); CAPS-IV – potrauminio streso sutrikimo vertinimo skalė (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV); CAPS-5 – potrauminio streso sutrikimo vertinimo skalė (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5); PTSS – potrauminio streso sutrikimas; FDG – fluordeoksigliukozė (Fluorodeoxyglucose)*

#### 4. Rezultatų apibendrinimas

Trys iš į sisteminę analizę įtrauktų studijų (63–65) analizavo psilocibino poveikį. Viena iš šių studijų (63) lygino psilocibino ir escitalopramo antidepresinį poveikį. Vidutinis QIDS-SR-16 balas pradžioje buvo 14,5 psilocibino grupėje ir 16,4 escitalopramo grupėje. Vidutinis įverčių pokytis nuo pradinio matavimo iki šeštos savaitės buvo  $-8 \pm 1$  psilocibino grupėje ir  $-6 \pm 1$  escitalopramo grupėje (95% PI, nuo -5 iki 0.9) ( $p=0,17$ ). Atsakas pagal QIDS-SR-16 skalę pasireiškė 70% pacientų psilocibino grupėje ir 48% escitalopramo grupės pacientų (95 % PI, nuo -3 iki 48); remisija pagal QIDS-SR-16 skalę pasireiškė atitinkamai 57% ir 28% (95% PI, nuo 2 iki 54).

Kita studija (64) analizavo psilocibino efektyvumą kombinacijoje su psichoterapija gydant kliniškai reikšmingą nerimą ar depresiją pacientams, sergantiems gyvybei grėsmingu vėžiu. Kiekviena iš šešių pirminių baigčių (HADS T, HADS A, HADS D, BDI, STAI S, STAI T) reikšmingai skyrėsi eksperimentinėje ir kontrolinėje grupėje, psilocibino grupėje esant greitam, reikšmingam ir ilgalaikiam (iki 7 savaičių po dozavimo) klinikiniam poveikiui mažinant nerimo ir depresijos simptomus. Skirtumai tarp psilocibino ir kontrolinių grupių (Coheno d efekto dydžiai) buvo dideli. Gydymo grupės nesiskyrė efekto dydžiu (pvz. 1 diena prieš, palyginti su 1 diena po) per atitinkamus gydymo psilocibinu seansus pagal bet kurį iš pirminių baigčių rodiklių (BDI:  $F(1,26) = 1,88$ ,  $p = 0,18$ ; HADS A:  $F(1,26)=2,59$ ,  $P=0,12$ ; HADS D:  $F(1,26)=0,90$ ,  $P=0,35$ ; HADS T:  $F(1,26)=2,63$ ,  $p=0,12$ ; STAI S:  $F(1,26)=1,10$ ,  $P=0,30$ ; STAI T:  $F(1,26)=0,58$ ,  $p=0,45$ ).

Trečia psilocibino studija (65) tikrino psilocibino efektyvumą gydant kliniškai reikšmingą nerimą ar depresiją pacientų, kurie serga gyvybei grėsmingu vėžiu. Dalyviai buvo atsitiktinai suskirstyti į vieną iš dviejų grupių. Viena grupė gavo mažą psilocibino dozę per pirmą sesiją, o didelę – per antrą. Kita grupė atvirkščiai: didelę dozę per pirmą sesiją, mažą dozę - per antrą sesiją. Rezultatų apibendrinimas pateiktas 6 lentelėje.

6 lentelė. Griffiths et al., 2016 rezultatų apibendrinimas.

Matas	Grupė	Prieš intervenciją	Po pirmos sesijos	Po antros sesijos	Po 6 mėnesių
HADS	Maža dozė pirmiau	20,52	12,04	9,17	9,32
	Didelė dozė pirmiau	20,88	9,31	8,96	8,17
HADS-A	Maža dozė pirmiau	11,04	6,00	4,91	4,68
	Didelė dozė pirmiau	11,08	5,38	4,68	4,71
STAI	Maža dozė pirmiau	42,00	37,48	32,83	32,73
	Didelė dozė pirmiau	45,77	34,36	31,56	30,25
PIL	Maža dozė pirmiau	96,16	101,80	106,92	108,00
	Didelė dozė pirmiau	91,04	106,19	107,00	108,08
LAP-R	Maža dozė pirmiau	35,25	38,14	43,00	43,25
	Didelė dozė pirmiau	30,86	36,83	39,30	40,25
<i>Sutrumpinimai: PIL – klausimynas (Purpose in Life); LAP-R – klausimynas (Life Attitude Profile-Revised)</i>					

Vienintelė iš apžvalgoje pateikiamų studijų (66) analizavo antidepresinį ajahuaskos poveikį pacientams, kuriems nustatyta gydymui atspari depresija. Visuose vertinimo etapuose buvo stebėtas reikšmingas antidepresinis ajahuaskos poveikis, palyginus su placebo. Rezultatų apibendrinimas pateiktas 7 ir 8 lentelėse.

7 lentelė. Palhano-Fontes et al., 2019 (66) rezultatų apibendrinimas, HAM-D skalė.

HAM-D				
	Prieš intervenciją		7 dienos po intervencijos	
	Ajahuaska	Placebas	Ajahuaska	Placebas
Vidurkis (SN)	24,07 (5,34)	19,73 (4,59)	9,72 (7,39)	16,92 (7,36)
Efekto dydis	-	-	2,22	0,46
95% PI	-	-	Nuo 1,28 iki 3,17	Nuo -0,27 iki 1,18
<i>Sutrumpinimai: SN – standartinis nuokrypis; PI – pasikliautinis intervalas</i>				

8 lentelė. Palhano-Fontes et al., 2019 (66) rezultatų apibendrinimas, MADRS skalė.

MADRS								
	Prieš intervenciją		1 diena po intervencijos		2 dienos po intervencijos		7 dienos po intervencijos	
	Aja	Pla	Aja	Pla	Aja	Pla	Aja	Pla
Vidurkis (SN)	36,14 (6,12)	30,13 (5,55)	12,65 (10,27)	21,49 (10,90)	10,32 (10,44)	19,09 (10,44)	11,58 (10,27)	26,76 (10,11)
Efekto dydis	-	-	2,78	1,01	3,05	1,35	2,90	0,41
95% PI	-	-	Nuo 1,74 iki 3,82	Nuo 0,24 iki 1,78	Nuo 1,94 iki 4,16	Nuo 0,53 iki 2,17	Nuo 1,84 iki 3,97	Nuo - 0,31 iki 1,14
<i>Sutrumpinimai: Aja – ajahuaska; Pla – placebas; MADRS – Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalė (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)</i>								

Trys į literatūrinę apžvalgą įtrauktos studijos (67–69) nagrinėjo MDMA efektyvumą potrauminio streso sutrikimo gydyme. Visose studijose stebėtas kliniškai reikšmingas MDMA poveikis lyginant su placebo. Rezultatų apibendrinimas pateiktas 9-oje ir 10-oje lentelėse, Jerome et al., 2020 (69) rezultatai apibendrinti atskirai.

9 lentelė. Mithoefer et al., 2018 (67) rezultatų apibendrinimas, CAPS-IV skalė.

CAPS-IV			
	30mg MDMA su psichoterapija	75mg MDMA su psichoterapija	125mg MDMA su psichoterapija
Prieš intervenciją	87,4 (14,1)	82,4 (17,3)	89,7 (17,3)
Po 2 eksperimentinių sesijų	76 (23,4)	24,1 (17,2)	45,3 (33,8)
Pokytis	-11,4 (12,7)	-58,3 (9,8)	-44,3 (28,7)
<i>p</i> reikšmė	-	0,0005	0,004
<i>Pateikiami duomenų vidurkiai, skliausteliuose nurodomas standartinis nuokrypis</i>			



10 lentelė Mitchell et al., 2021 (68) rezultatų apibendrinimas, CAPS-5 skalė.

CAPS-V		
	MDMA su psichoterapija	Placebas su psichoterapija
Taškų pokytis po intervencijos (18 sav. po pradinio matavimo)	-24,4 (11,6)	-13,9 (11,5)
<i>Pateikiami duomenų vidurkiai, skliausteliuose nurodomas standartinis nuokrypis</i>		

Jerome et al., 2020 (69) stebėjo tiriamųjų CAPS-IV skalės verčių pokyčius, vertinimus atliekant po intervencijos (1-2 mėn. po paskutinės MDMA su psichoterapija sesijos) ir praėjus 12 ir daugiau mėn. po paskutinės MDMA su psichoterapija sesijos. 82% tiriamųjų patyrė kliniškai reikšmingą simptomų pagerėjimą (15 taškų arba didesnis CAPS-IV įverčių sumažėjimas), esant vidutiniam skalės įverčių sumažėjimui 44,8 balais, dėl to 56% tiriamųjų nebeatitiko potrauminio streso sindromo kriterijų. PTSS simptomų mažėjimas tęsėsi ir toliau: atliekant CAPS-IV vertinimus praėjus 12 ir daugiau mėn. po paskutinių MDMA ir psichoterapijos sesijų, buvo stebimas skalės įverčių vidutinis sumažėjimas 5,2 balo, todėl 67% tiriamųjų daugiau nebeatitiko potrauminio streso sutrikimo kriterijų.

## 5. Rizika

Viena studija (Obrocki et al., 2002) analizavo FDG įsisavinimo rodiklių skirtumus tarp ekstazy vartotojų ir kontrolinės grupės. Studijos autoriai darė prielaidą, kad ekstazy sukelti funkciniai pokyčiai serotonerginėje sistemoje gali paveikti vietinį energijos metabolizmą žievinėse ir požievinėse smegenų struktūrose (70). Šios studijos tikslas buvo išsiaiškinti pakartotinio ekstazy vartojimo poveikį centrinės nervų sistemos gliukozės metabolizmui, pasitelkiant PET ir naudojant gliukozės analogą FDG. Lyginant su kontroline grupe, ekstazy vartotojų grupėje nustatytas sumažėjęs FDG įsisavinimas juostiniame vingyje, 11 Brodmano lauke, kiaute, migdole ir hipokampe, abiejuose pusrutuliuose. Padidėjusios reikšmės aptiktos tik 10 Brodmano lauke. Statistiškai reikšmingi pokyčiai stebėti abiejų pusrutulių kiaute, juostiniame vingyje ir kairiajame migdole ( $p < 0,05$ ).

11 lentelė Obrocki et al., 2002 rezultatų apibendrinimas, FDG įsisavinimas.

FDG įsisavinimas				
		Ekstazy vartotojai	Kontrolinė grupė	p-reikšmė
BA 10	Dešinys	140,1±8,9	138,7±9,5	0,477
	Kairys	141,2±7,8	138,5±8,8	0,122
BA 11	Dešinys	121,3±8,5	123,8±8,6	0,172
	Kairys	117,8±9,2	118,1±9,7	0,886
Kiautas	Dešinys	131,6±7,0	135,9±9,6	0,038
	Kairys	130,7±6,8	134,4±8,0	0,016
Uodeguotasis branduolys	Dešinys	118,7±6,5	122,6±8,2	0,029
	Kairys	120,6±5,6	124,8±7,2	0,008
Juostinis vingis	Dešinys	140,6±6,6	142,0±8,4	0,413
	Kairys	139,6±8,1	141,2±7,9	0,383
Migdolas	Dešinys	78,5±6,1	81,6±6,4	0,076
	Kairys	80,8±6,2	84,2±6,8	0,026
Hipokampas	Dešinys	90,5±5,8	91,6±4,7	0,319
	Kairys	91,1±6,2	93,5±5,9	0,074

*Duomenys pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis; BA – Brodmano laukas (angl. Brodmann area)*

Tyrėjai neaptiko aiškios koreliacijos tarp FDG įsisavinimo mažėjimo ir suminės ekstazy dozės, tačiau buvo aptikta statistiškai reikšminga koreliacija tarp amžiaus pirmą kartą pavartojus ir FDG įsisavinimo mažėjimo. FDG įsisavinimo sumažėjimas buvo didesnis pas tuos ekstazy vartotojus, kurie pradėjo vartoti dar nesulaukus 18 metų. Autoriai pastebi, jog nuo 1998 m. buvo atlikti tyrimai (71–73), pranešantys apie statistiškai reikšmingą ekstazy vartotojų kognityvinės funkcijos sumažėjimą, palyginti su kontroliniais subjektais, kurie anksčiau nevartojo ekstazy. Tačiau nėra nustatyta įtikinamų priežastinių ryšių tarp neurocheminių pakitimų ir neuropsichologinių parametru (74). Stipriausias neurotoksinis poveikis gali būti daromas atminčiai. Tačiau ši studija turi tam tikrų apribojimų dėl skirtingų ekstazy vartotojų piktnaudžiavimo narkotikais modelių, nes ekstazy vartotojai taip pat vartoja ir kitų narkotikų, tokių kaip kokainas ar kanapės. Be to, ekstazy sudėtyje gali būti įvairių psichoaktyvių medžiagų, tokių kaip amfetaminai ar net kofeinas ar atropinas (70).

Iš kitų į sisteminę apžvalgą įtrauktų studijų, viena pranešė apie 4 sunkius nepageidaujamus reiškinius. Trys iš jų traktuojami kaip nesusiję su tyrimu: suicidinės mintys, kaip atsakas į gyvenimo įvykius, sunkios depresijos epizodas (tam pačiam dalyviui) ir apendicito atvejis; vienas traktuojamas kaip susijęs su tyrimu: priešlaikinis skilvelių susitraukimas. Šis tiriamasis buvo vieną naktį stebėtas stacionare po kurios visiškai atsistatė. Kitos studijos nepraneša apie jokių sunkius nepageidaujamus reiškinius (67).

Ross et al., 2016 praneša apie dažniausiai pasitaikančius medicininius nepageidaujamus reiškinius: kliniškai nereikšmingas kraujospūdžio ir pulso padidėjimas (76%), galvos skausmas (28%) ir pykinimas (14%) (64). Dažniausi psichiatriniai nepageidaujami reiškiniai buvo praeinantis nerimas (17%) ir praeinantys daliniai (atenuoti) psichoziniai simptomai (7%). Apie panašius nepageidaujamus reiškinius praneša ir Griffiths et al., 2016.

Palhano-Fontes et al., 2018 teigia, jog dauguma tiriamųjų, vartojusių ajahuaską, patyrė pykinimą, o 57% vėmė, tačiau vėmimas tradiciškai nėra laikomas ajahuaskos nepageidaujamu reiškiniu, o verčiau apsivalymo proceso dalimi (66).

Mitchell et al., 2021 praneša, jog MDMA tiriamųjų grupėje buvo stebima daugiau nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip raumenų sąstingis, sumažėjęs apetitas, pykinimas, hiperhidrozė, šalčio jausmas ir trumpalaikis kraujospūdžio bei pulso padidėjimas. Du dalyviai patyrė trumpalaikį kūno temperatūros padidėjimą iki 38,1°C (68).

## **APTARIMAS**

Šia sisteminė literatūros apžvalga buvo siekta išanalizuoti užsienio autorių atliktus tyrimus, norint išsiaiškinti psichodelikų efektyvumą ir galimus nepageidaujamus reiškinius gydant psichiatrinis sutrikimus. Nagrinėtos studijos tyrė psilocibino, MDMA ir ajahuaskos veiksmingumą gydant depresiją, nerimą ir potrauminį streso sutrikimą. Nepaisant studijų dizaino heterogeniškumo, buvo stebimas teigiamas psichodelikų poveikis, o tai rodo, jog egzistuoja terapinis šių medžiagų potencialas mažinant psichiatrinį sutrikimų simptomus. Taip pat yra ir kitų užsienio autorių studijų, nagrinėjančių šioje apžvalgoje neaptartų psichodelikų, tokių kaip LSD, pritaikymą psichiatrijoje. J. J. Fuentes et al., 2020 sisteminėje literatūros apžvalgoje nagrinėjo kontroliuojamus ir atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus, kurie įvertina galimą LSD panaudojimą. Galutinė 11 straipsnių atranka buvo atlikta įvertinus įtraukimo ir atmetimo kriterijus. LSD buvo skiriama 567 pacientams, kurių dozė svyravo nuo 20 iki 800 mcg. Nepaisant šios apžvalgos klinikinių tyrimų dizaino nevienalytiškumo, buvo pastebėti teigiami rezultatai, atskleidžiantys terapinį LSD potencialą mažinant psichikos simptomus, daugiausiai alkoholizmu sergantiems pacientams. Didžioji dauguma autorių aprašė svarbius teigiamus trumpalaikius pacientų būklės pokyčius, nors kai kuriuose tyrimuose (16,75,76) buvo pastebėtas supanašėjimas tarp LSD gydomos ir kontrolinės grupės ilgalaikio stebėjimo metu. Kai kurie senesni, prastesnės kokybės tyrimai (77), taip pat aiškiai demonstravo trumpalaikį pagerėjimą, nors vėliau buvo tendencija rezultatams supanašėti su kontroline grupe. Tačiau tai prieštarauja kai kurių autorių (78–80) rezultatams, kuriuose terapiniai pokyčiai išliko 6–12 mėnesių po gydymo. Be to, tęstinėje stebėjimo studijoje (81) buvo nustatyti

teigiami pokyčiai po vienerių metų gydymo psichodelikais lyginant su įprastine paauglių elgesio sutrikimų psichoterapija. Per pastarąjį dešimtmetį buvo atlikta daug tyrimų su sveikais savanoriais, o kai kurie iš jų parodė teigiamą poveikį praėjus daugiau nei metams po vienkartinės LSD ar psilocibino dozės (82–88). Kalbant apie antidepresinį psilocibino poveikį, neseniai publikuotos studijos (89) autoriai siūlo galimą paaiškinimą. Profesorius David'as Nutt'as, Imperatoriškojo psichodelinių tyrimų centro vadovas teigia, jog psilocibino veikimo principas yra kitoks nei įprastų antidepresantų. Efektas pasireiškia padidėjusiu psichikos lankstumu ir mąstymo sklandumu bei mažesniu įsitvirtinimu neigiamuose mąstymo modeliuose, kurie yra susiję su depresija (90). Tačiau svarbu paminėti, jog šioje literatūros apžvalgoje nagrinėtos studijos turi tam tikrų metodologinių trūkumų. Pavyzdžiui, Carhart-Harris et al., 2021 atkreipia dėmesį, jog escitalopramas pasižymi uždelstu veikimu gydant depresiją, tad pratęsus studijos trukmę, galimai būtų stebimas geresnis gydymo efektas escitalopramo grupėje. Nors į sisteminę apžvalgą įtrauktos studijos ėmėsi atitinkamų metodologinių priemonių studijų aklumui išlaikyti, tačiau psichodelikai pasižymi unikaliu poveikiu, tad išlaikyti dvigubai aklą studijos dizainą yra sudėtinga. Taip pat svarbu paminėti, jog visų analizuotų studijų imtys buvo sąlyginai mažos ir homogeniškos. Atliktų studijų aplinkoje psichodelikai buvo saugūs ir gerai toleruojami. Viena studija, kuri specifiskai nagrinėjo ekstazy toksiškumą, išsiaiškino, jog FDG įsisavinimas buvo sumažėjęs tarp ekstazy vartotojų, o jaunesni vartotojai yra galimai labiau pažeidžiami dėl galimo neurotoksiškumo.

## IŠVADOS

1. MDMA kombinacijoje su psichoterapijos sesijomis yra veiksminga intervencija mažinant potrauminio streso sutrikimo simptomus.
2. Nėra skirtumo tarp psilocibino ir escitalopramo efektyvumo gydant pacientus, sergančius vidutinio sunkumo arba sunkia depresija.
3. Psilocibinas, kombinacijoje su psichoterapija, pasižymi antksiolitiniu ir antidepresiniu poveikiu vėžiu sergantiems pacientams.
4. Ajahuaska pasižymi potencialiu antidepresiniu poveikiu.
5. Studijų metu nebuvo stebėta padidėjusios rizikos priklausomybių išsivystymui, o pašaliniai poveikiai buvo lengvi ir praeinantys.
6. Ekstazy vartojimas yra galimai neurotoksiškas, o labiausiai paveikūs yra jaunesni vartotojai.

Apibendrinant galima teigti, jog nagrinėti psichodelikai, tokie kaip psilocibinas, ajahuaska ir MDMA turi terapinio potencialo psichiatrijoje. Iki šiol gauti įrodymai yra stipriausi gydant

depresiją, nerimo sutrikimus ir potrauminio streso sutrikimą. Yra įrodymų, jog MDMA panaudojimas potrauminio streso sutrikimui veiksmingas ir ilgalaikėje perspektyvoje. Į sisteminę apžvalgą įtrauktose studijose nebuvo stebėta požymių, kad po tyrimo ar jo metu padidėtų rizika dalyviams piktnaudžiauti tirtomis ar kitomis medžiagomis. Studijose stebėti pašaliniai poveikiai susiję su psichodelikų vartojimu paprastai buvo lengvo sunkumo ir praeinantys. Tačiau galimai egzistuoja ryšis tarp ekstazy vartojimo ir neurotoksiškumo, ypač jaunesniems vartotojams. Vertinant naudos ir rizikos santykį svarbu paminėti, jog pritaikymas yra svarstytinas vėžiniais susirgimais sergantiems ligoniams, kurie patiria nerimo sutrikimus, tačiau rizikinga skirti psichozinių simptomų turintiems ligoniams dėl galimai blogesnių išeičių. Nepaisant studijų dizaino sudarymo iššūkių, reikalingi nauji tyrimai, kurie būtų atlikti pagal šiuolaikinius standartus, kad galėtume išplėsti jau turimas žinias apie šių medžiagų efektyvumą, saugumą ir galimai atvertume duris naujiems gydymo metodams.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Leary, Timothy; Metzner, Ralph (1964). *The Psychedelic Experience: A Manual Based on The Tibetan Book of the Dead*.
2. McKenna, Terence (1992). *Food of the Gods: The Search for the Original Tree of Knowledge A Radical History of Plants, Drugs, and Human Evolution*.
3. Pollan, Michael (2018). *How to Change Your Mind: What the New Science of Psychedelics Teaches Us About Consciousness, Dying, Addiction, Depression, and Transcendence*.
4. W. Davis (1996), *One River: Explorations and Discoveries in the Amazon Rain Forest*. New York, Simon and Schuster, Inc. p. 120.
5. Berkovitch L, Roméo B, Karila L, Gaillard R, Benyamina A. [Efficacy of psychedelics in psychiatry, a systematic review of the literature]. *L'Encephale*. 2021 Aug;47(4):376–87.
6. Stoll A, Hofmann A. Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins. (6. Mitteilung über Mutterkornalkaloide). *Helv Chim Acta*. 1943;26(3):944–65.
7. Busch AK, Johnson WC. L.S.D. 25 as an aid in psychotherapy; preliminary report of a new drug. *Dis Nerv Syst*. 1950 Aug;11(8):241–3.
8. Grinspoon L, Bakalar JB. *Psychedelic drugs reconsidered*. New York: Basic Books; 1979. 343 p.
9. Lysergic acid diethylamide: a drug of 'use'? [Internet]. [cited 2021 Dec 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910402/>
10. LSD in psychotherapy and alcoholism - PubMed [Internet]. [cited 2021 Dec 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5337647/>
11. Grof S, Goodman LE, Richards WA, Kurland AA. LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *Int Pharmacopsychiatry*. 1973;8(3):129–44.
12. Kurland AA. LSD in the supportive care of the terminally ill cancer patient. *J Psychoactive Drugs*. 1985 Dec;17(4):279–90.
13. Kast EC, Collins VJ. STUDY OF LYSERGIC ACID DIETHYLAMIDE AS AN ANALGESIC AGENT. *Anesth Analg*. 1964 Jun;43:285–91.
14. LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients - PubMed [Internet]. [cited 2021 Dec 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5348915/>
15. Cline HS, Freeman H. Resistance to lysergic acid in schizophrenic patients. *Psychiatr Q*. 1956 Dec 1;30(1):676–83.
16. Tomsovic M, Edwards RV. Lysergide treatment of schizophrenic and nonschizophrenic alcoholics: a controlled evaluation. *Q J Stud Alcohol*. 1970 Dec;31(4):932–49.
17. Hofmann A, Heim R, Brack A, Kobel H. [Psilocybin, a psychotropic substance from the Mexican mushroom *Psilocybe mexicana* Heim]. *Experientia*. 1958 Mar 15;14(3):107–9.

18. Hofmann A, Frey A, Ott H, Petr Zilka T, Troxler F. [Elucidation of the structure and the synthesis of psilocybin]. *Experientia*. 1958 Nov 15;14(11):397–9.
19. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens [Internet]. [cited 2021 Dec 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3110631/>
20. Aghajanian GK, Foote WE, Sheard MH. Action of psychotogenic drugs on single midbrain raphe neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 1970 Feb;171(2):178–87.
21. Arnt J, Hyttel J. Facilitation of 8-OHDPAT-induced forepaw treading of rats by the 5-HT<sub>2</sub> agonist DOI. *Eur J Pharmacol*. 1989 Feb 14;161(1):45–51.
22. Bedard P, Pycock CJ. “Wet-dog” shake behaviour in the rat: a possible quantitative model of central 5-hydroxytryptamine activity. *Neuropharmacology*. 1977 Oct;16(10):663–70.
23. Berendsen HH, Jenck F, Broekkamp CL. Selective activation of 5HT<sub>1A</sub> receptors induces lower lip retraction in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989 Aug;33(4):821–7.
24. Boulougouris V, Glennon JC, Robbins TW. Dissociable effects of selective 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonists on serial spatial reversal learning in rats. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2008 Jul;33(8):2007–19.
25. Role of the serotonin 5-HT(2A) receptor in learning - PubMed [Internet]. [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14557608/>
26. 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex - PubMed [Internet]. [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9092600/>
27. Repeated lysergic acid diethylamide in an animal model of depression: Normalisation of learning behaviour and hippocampal serotonin 5-HT<sub>2</sub> signalling - PubMed [Internet]. [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24785760/>
28. Details - Notes of a botanist on the Amazon & Andes : being records of travel on the Amazon and its tributaries, the Trombetas, Rio Negro, Uaupés, Casiquiari, Pacimoni, Huallaga, and Pastasa; as also to the cataracts of the Orinoco, along the eastern side of the Andes of Peru and Ecuador, and the shores of the Pacific, during the years 1849-1864 - Biodiversity Heritage Library [Internet]. [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://www.biodiversitylibrary.org/bibliography/17908>
29. Luna LE. 1. Indigenous and mestizo use of ayahuasca. An overview. :21.
30. The Internationalization of Ayahuasca, Beatriz C. Labate and Henrik Jungaberle, eds. Zurich Switzerland, Lit Verlag, 2011. 446 pp. ISBN 978-3-643-90148-4, \$69.95. - Benson - 2013 - Anthropology of Consciousness - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://anthrosource.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anoc.12003>
31. McKenna DJ, Towers GH, Abbott FS. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants Part 2: Constituents of orally-active Myristicaceae hallucinogens. *J Ethnopharmacol*. 1984 Nov;12(2):179–211.
32. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine - PubMed [Internet]. [cited 2021 Dec 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126737/>

33. González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, López-Giménez JF, et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*. 2008 Mar 6;452(7183):93–7.
34. González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, et al. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*. 2007 Feb 1;53(3):439–52.
35. Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Daumann J, et al. Inhibition of return in the human 5HT2A agonist and NMDA antagonist model of psychosis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2006 Feb;31(2):431–41.
36. Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16342002/>
37. (PDF) Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics [Internet]. [cited 2021 Dec 28]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/10835960\\_Human\\_Pharmacology\\_of\\_Ayahuasca\\_Subjective\\_and\\_Cardiovascular\\_Effects\\_Monoamine\\_Metabolite\\_Excretion\\_and\\_Pharmacokinetics](https://www.researchgate.net/publication/10835960_Human_Pharmacology_of_Ayahuasca_Subjective_and_Cardiovascular_Effects_Monoamine_Metabolite_Excretion_and_Pharmacokinetics)
38. Desert Sun 31 May 1966 — California Digital Newspaper Collection [Internet]. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://cdnc.ucr.edu/cgi-bin/cdnc?a=d&d=DS19660531.2.6&e=-----en--20--1--txt-txIN-----1>
39. Depression [Internet]. [cited 2022 Feb 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
40. Kubanischer Kahlkopf. In: Wikipedia [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 22]. Available from: [https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Kubanischer\\_Kahlkopf&oldid=160664902](https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Kubanischer_Kahlkopf&oldid=160664902)
41. Klintoukh SJ. Ayahuasca brew [Internet]. ABC News. 2016 [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://www.abc.net.au/news/2016-04-10/ayahuasca-brew/7294832>
42. Hallucinogens - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725803001657?via%3Dihub>
43. Aghajanian GK, Bing OHL. Persistence of lysergic acid diethylamide in the plasma of human subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1964;5(5):611–4.
44. Borroto-Escuela DO, Romero-Fernandez W, Narvaez M, Oflijan J, Agnati LF, Fuxe K. Hallucinogenic 5-HT2AR agonists LSD and DOI enhance dopamine D2R protomer recognition and signaling of D2-5-HT2A heteroreceptor complexes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jan 3;443(1):278–84.
45. Green JP, Johnson CL, Weinstein H, Maayani S. Antagonism of histamine-activated adenylate cyclase in brain by D-lysergic acid diethylamide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Dec;74(12):5697–701.
46. Nichols DE, Frescas S, Marona-Lewicka D, Kurrasch-Orbaugh DM. Lysergamides of Isomeric 2,4-Dimethylazetidines Map the Binding Orientation of the Diethylamide Moiety in



- the Potent Hallucinogenic Agent N,N-Diethyllysergamide (LSD). *J Med Chem.* 2002 Sep 1;45(19):4344–9.
47. The pharmacology of psilocybin - Passie - 2002 - *Addiction Biology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1080/1355621021000005937>
  48. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans vi... : *NeuroReport* [Internet]. [cited 2022 Apr 15]. Available from: [https://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/1998/12010/Psilocybin\\_induces\\_schizophrenia\\_like\\_psychosis\\_in.24.aspx](https://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/1998/12010/Psilocybin_induces_schizophrenia_like_psychosis_in.24.aspx)
  49. Coull JT, Cheng RK, Meck WH. Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing. *Neuropsychopharmacology.* 2011 Jan;36(1):3–25.
  50. Mason NL, Kuypers KPC, Müller F, Reckweg J, Tse DHY, Toennes SW, et al. Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Nov;45(12):2003–11.
  51. Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addict Abingdon Engl.* 2007 Jan;102(1):24–34.
  52. Riba J, McIlhenny EH, Valle M, Bouso JC, Barker SA. Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug Test Anal.* 2012 Aug;4(7–8):610–6.
  53. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H. beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2010 Mar;48(3):839–45.
  54. Gaujac A, Navickiene S, Collins MI, Brandt SD, de Andrade JB. Analytical techniques for the determination of tryptamines and  $\beta$ -carbolines in plant matrices and in psychoactive beverages consumed during religious ceremonies and neo-shamanic urban practices. *Drug Test Anal.* 2012 Aug;4(7–8):636–48.
  55. Cakic V, Potkonyak J, Marshall A. Dimethyltryptamine (DMT): subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Sep 1;111(1–2):30–7.
  56. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Res Bull.* 2016 Sep;126(Pt 1):74–88.
  57. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects - PubMed [Internet]. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8297216/>
  58. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans - PubMed [Internet]. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8731519/>
  59. McKenna DJ. The healing vine: Ayahuasca as medicine in the 21st century. In: *Psychedelic medicine: New evidence for hallucinogenic substances as treatments*, Vol 1. Westport, CT, US: Praeger Publishers/Greenwood Publishing Group; 2007. p. 21–44.

60. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, et al. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol.* 1999 Jun;65(3):243–56.
61. Developments in harmine pharmacology--implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment - PubMed [Internet]. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22691716/>
62. Beyond ecstasy: Alternative entactogens to 3,4-methylenedioxyamphetamine with potential applications in psychotherapy - PMC [Internet]. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8155739/>
63. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med.* 2021 Apr 15;384(15):1402–11.
64. 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 Oxf Engl.* 2016 Dec;30(12):1165–80.
65. 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 Oxf Engl.* 2016 Dec;30(12):1181–97.
66. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med.* 2019 Mar;49(4):655–63.
67. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, Jerome L, Wagner M, Wymer J, et al. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry.* 2018 Jun;5(6):486–97.
68. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med.* 2021 Jun;27(6):1025–33.
69. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology (Berl).* 2020 Aug;237(8):2485–97.
70. Obrocki J, Schmoltdt A, Buchert R, Andresen B, Petersen K, Thomasius R. Specific neurotoxicity of chronic use of ecstasy. *Toxicol Lett.* 2002 Feb 28;127(1):285–97.
71. Parrott AC, Sisk E, Turner JJD. Psychobiological problems in heavy ‘ecstasy’ (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend.* 2000 Jul 1;60(1):105–10.
72. Parrott AC, Buchanan T, Scholey AB, Heffernan T, Ling J, Rodgers J. Ecstasy/MDMA attributed problems reported by novice, moderate and heavy recreational users. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2002 Aug;17(6):309–12.

73. Working memory deficits in current and previous users of MDMA (“Ecstasy”) | Request PDF [Internet]. [cited 2022 Apr 23]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/12484697\\_Working\\_memory\\_deficits\\_in\\_current\\_and\\_previous\\_users\\_of\\_MDMA\\_Ecstasy](https://www.researchgate.net/publication/12484697_Working_memory_deficits_in_current_and_previous_users_of_MDMA_Ecstasy)
74. McCann UD, Mertl M, Eligulashvili V, Ricaurte GA. Cognitive performance in ( $\pm$ ) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”) users: a controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Apr 1;143(4):417–25.
75. Savage C. LSD-assisted psychotherapy in the treatment of severe chronic neurosis. Farmingdale, N.Y.: Baywood Pub. Co.; 1973.
76. A controlled comparison of lysergic acid diethylamide (LSD) and dextroamphetamine in alcoholics - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4886242/>
77. Mogar RE, Savage C. Personality change associated with psychedelic (LSD) therapy: A preliminary report. *Psychother Theory Res Pract*. 1964;1(4):154–62.
78. Borgwardt S, Johnson MW, Müller F. Hallucinogens and Entactogens: Establishing a New Class of Psychotherapeutic Drugs? *Frontiers Media SA*; 2020. 134 p.
79. Residential psychedelic (LSD) therapy for the narcotic addict. A controlled study - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4575166/>
80. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24594678/>
81. Therapeutic effects of LSD: a follow-up study - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4860930/>
82. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18593735/>
83. Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects - PubMed [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28918441/>
84. Frontiers | Depression, Mindfulness, and Psilocybin: Possible Complementary Effects of Mindfulness Meditation and Psilocybin in the Treatment of Depression. A Review | Psychiatry [Internet]. [cited 2022 Mar 29]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00224/full>
85. Frontiers | Modulation of Social Cognition via Hallucinogens and “Entactogens” | Psychiatry [Internet]. [cited 2022 Mar 29]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00881/full>
86. Frontiers | Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline | Psychiatry [Internet]. [cited 2022 Mar 29]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00650/full>

87. Frontiers | A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy | Psychiatry [Internet]. [cited 2022 Mar 29]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00138/full>
88. Frontiers | No Influence of Dopamine System Gene Variations on Acute Effects of MDMA | Psychiatry [Internet]. [cited 2022 Mar 29]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00755/full>
89. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression | Nature Medicine [Internet]. [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01744-z>
90. Media PA. Psilocybin for depression could help brain break out of a rut, scientists say. The Guardian [Internet]. 2022 Apr 12 [cited 2022 Apr 22]; Available from: <https://www.theguardian.com/science/2022/apr/12/psilocybin-depression-brain-break-out-of-a-rut-magic-mushrooms>