

„Terapia szokowa”, czyli agoniści receptor 5-HT_{2A} w leczeniu depresji i lęku

¹Joanna Stefaniuk

¹*Wydział Farmaceutyczny z O.A.M., Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu*

e-mail: joanna.stefaniuk@op.pl

Wstęp

W 2004 roku belgijscy naukowcy zdecydowali się zbadać częstość występowania zaburzeń psychicznych w państwach Europy. Wyniki pokazały, iż w pewnym momencie życia i przez pewien czas wystąpiły one u aż ¼ badanych osób, w tym dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Do zdecydowanie najczęstszych należały zaburzenia depresyjne i lękowe, które wystąpiły odpowiednio u 12,8% i 13,6% badanych (u części z nich występowały oba rodzaje) [1]. Z powodu dużej częstości występowania, a także uciążliwości chorób i obniżenia standardu życia pacjentów, rynek leków stosowanych w tych schorzeniach jest jednym z największych, a jego wartość rośnie z roku na rok. Same antydepresanty stanowią trzecią najczęściej sprzedawaną grupę leków na świecie [2], a firmy farmaceutyczne i ośrodki badawcze nie ustępują w poszukiwaniu coraz to nowych cząsteczek zdolnych pomóc wielu milionom ludzi, a także mogących przynieść wielomiliardowe zyski. Wciąż szuka się nowych substancji; zarówno poprzez modyfikację wcześniej już znanych związków, jak i przez tworzenie leków innowacyjnych, o budowie lub mechanizmie działania całkowicie różnym od tych stosowanych obecnie. Jednym z najbardziej ciekawych, a zarazem najbardziej kontrowersyjnych pomysłów jest leczenie ludzi agonistami receptora 5-HT_{2A}, do których należą psychodeliki serotonergiczne, takie jak LSD czy psylocybina. Działają one w całkowicie odwrotny sposób niż większość znanych nam antydepresantów, bo zamiast tłumić emocje i myśli zwiększają ich intensywność. W jaki sposób wzmacniając w człowieku (często negatywne) emocje, można wyleczyć go z zaburzeń lękowych i depresyjnych? Jest coraz więcej badań naukowych, które o tym mówią, tłumacząc człowiekowi zachodu sposoby postępowania pradawnych kultur, które stosowały tego typu substancje od wielu setek lat. W tym artykule spróbuję przedstawić zupełnie nowy paradygmat leczenia, a także porównać go z tym stosowanym obecnie.

Depresja i lęk

Depresja jest zaburzeniem afektywnym jednobiegunowym, które objawia się przynajmniej dwutygodniowym obniżeniem nastroju połączonym z anhedonią, obniżeniem napędu psychoruchowego, a także zaburzeniami snu i apetytu. W niektórych krajach na zaburzenia depresyjne cierpi aż 18% obejmując prawie 1/5 populacji. [3] Warto też dodać, że ponad 15% osób cierpiących na depresję może popełnić samobójstwo. [4] Wystąpienie depresji zależy od czynników genetycznych (aż do 40%), fizjologicznych i środowiskowych, a na poziomie komórkowym może być ona tłumaczona w różny sposób. Obecnie dominująca hipoteza zakłada, że za depresję odpowiada zmniejszony poziom monoamin: głównie serotoniny (5-HT), lecz także noradrenaliny i dopaminy, oraz zaburzenia w gęstości receptorów dla tych neuroprzekaźników (np. wzrost gęstości receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, które są uznawane za intensyfikujące emocje, a więc za struktury prołękowe, a także wywołujące efekt psychodeliczny [5]). Inne hipotezy obejmują zmniejszenie poziomu neurotrofin (np. BDNF) lub zaburzenia układu immunologicznego (zwiększenie ilości cytokin takich jak TNF-alfa i IL-6), a także zaburzenia poziomu GABA czy glutamianu [6].

Lęk jest jednocześnie najbardziej rozpowszechnionym i najrzadziej rozpoznawalnym zaburzeniem u pacjentów. Może obejmować różnego rodzaju fobie, natręctwa czy napady paniki. Może być też wolno płynący, czyli występować w niskim natężeniu przez cały czas, albo dotyczyć konkretnego, traumatycznego wydarzenia – mówi się wtedy o zespole stresu pourazowego, PTSD. Główna hipoteza występowania zaburzeń lękowych obejmuje obniżenie neurotransmisji GABA, a także monoamin, głównie serotoniny [7].

Obecny model leczenia: SSRI

Zarówno zaburzenia lękowe, jak i depresyjne są obecnie leczone w bardzo podobny sposób. Lekiem pierwszego rzutu są SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Wywołują one zwiększenie stężenia serotoniny w synapsie, co po pewnym czasie spowoduje zmiany adaptacyjne w gęstości receptorów: zmniejszy się liczba autoreceptorów 5-HT_{1A} oraz receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}. Poza działaniem na poziom serotoniny, SSRI powodują też zwiększenie poziomu neurotrofin, głównie BDNF – białka stymulującego neurogenezę, a także zmniejszenie poziomu cytokin prozapalnych, takich

jak TNF-alfa czy IL-6, które również mogą mieć swój udział w powstawaniu zaburzeń depresyjno-lękowych. [8]

Na poziomie odczuwania działania tych leków przez pacjenta typowy jest wzrost pewności siebie, a także zanik lęku i depresji. Doznaje się pewnego rodzaju spłycenia odczuwania emocji oraz znieczulenia na rzeczywistość, co pozwala nabrać do niej dystansu. W niektórych przypadkach zastosowanie tych leków jest dla pacjenta niezbędne, gdyż bez nich nie mógłby on funkcjonować. Być może nie jest to jednak jedyna skuteczna metoda leczenia.

Nowy pomysł na lek: psychodeliki

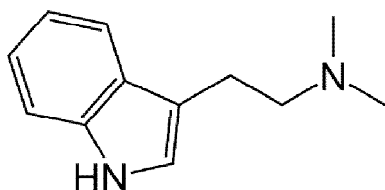
W przypadku psychodelików kontrowersje zaczynają się już w związku z nazwą tej grupy substancji. W latach 60tych XX wieku substancje te nazwano *psichozomimetykami*, co oznaczało, że ich działanie ma imitować stany psychotyczne. W późniejszym okresie określenie to zmieniono na *halucynogeny*, jako główną cechę substancji podając wywoływanie halucynacji, sztucznych wrażeń zmysłowych, które nie istnieją w realnym świecie. Obecnie coraz częściej odchodzi się od tych dwóch określeń, uznając je za błędne. Typowym działaniem tych substancji nie jest bowiem indukcja psychoz, nie powodują także powstawania realistycznych halucynacji (które powoduje np. atropina). Nazwą, która coraz częściej pojawia się w naukowych publikacjach i która jest również najchętniej stosowana przez użytkowników tych substancji, są *psychodeliki*. Określenie to pochodzi z greckich słów *psyche* i *delos*, które połączone w jedno słowo oznaczają "objawiający duszę/umysł". Oznacza to, iż mogą ujawniać one nieświadome treści umysłu oraz umożliwić wgląd w siebie. Innym określeniem używanym często, aby opisać te substancje, są *enteogeny*, czyli „substancje generujące wewnętrzną boskość”. Określenie to ma zastosowanie głównie do substancji naturalnych, których historia użycia datuje się na wiele tysięcy lat, w kontekście religijnym i mistycznym.

Mówiąc o psychodelikach, warto na początku odróżnić je od innych substancji, co do których także używa się określenia „halucynogeny”. Należą do nich empatogeny (MDMA, czyli ecstasy), dysocjanty (ketamina, ibogaina, salwinoryna A) oraz delirianty (atropina, difenhydramina, muscymol). Wszystkie z nich wykazują zupełnie inny mechanizm działania od klasycznych psychodelików, charakteryzują się też odmiennym efektem działania. [9]

Pod względem farmakologicznym psychodeliki można podzielić na:

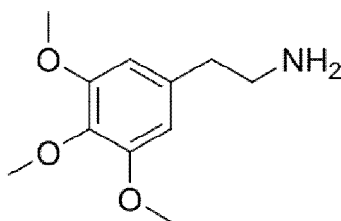
1. pochodne tryptaminy (psylocybina, psylocyna, DMT)
2. pochodne fenyloetyloaminy (meskalina, seria DOx, 2c-x, NBOMe)
3. pochodne kwasu lizergowego (LSD, LSA) [10]

Rysunek 1: DMT – dimetylotryptamina,



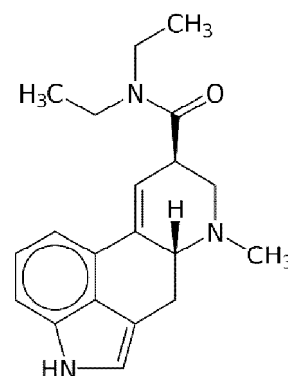
Źródło: pl.wikipedia.org

Rysunek 2: Meskalina – 2-(3,4,5-trimetoksyfenylo)etyloamina



Źródło: commons.wikimedia.org

Rysunek 3: LSD - dietyloamid kwasu lizergowego



Źródło: pl.wikipedia.org

Wszystkie z nich działają poprzez agonizm receptorów serotoninowych 5-HT₂, przede wszystkim ich podtypu 5-HT_{2A}, w ośrodkowym układzie nerwowym. Mogą wpływać także na 5-HT_{2C}, 5-HT_{2B} oraz 5-HT_{1A}.

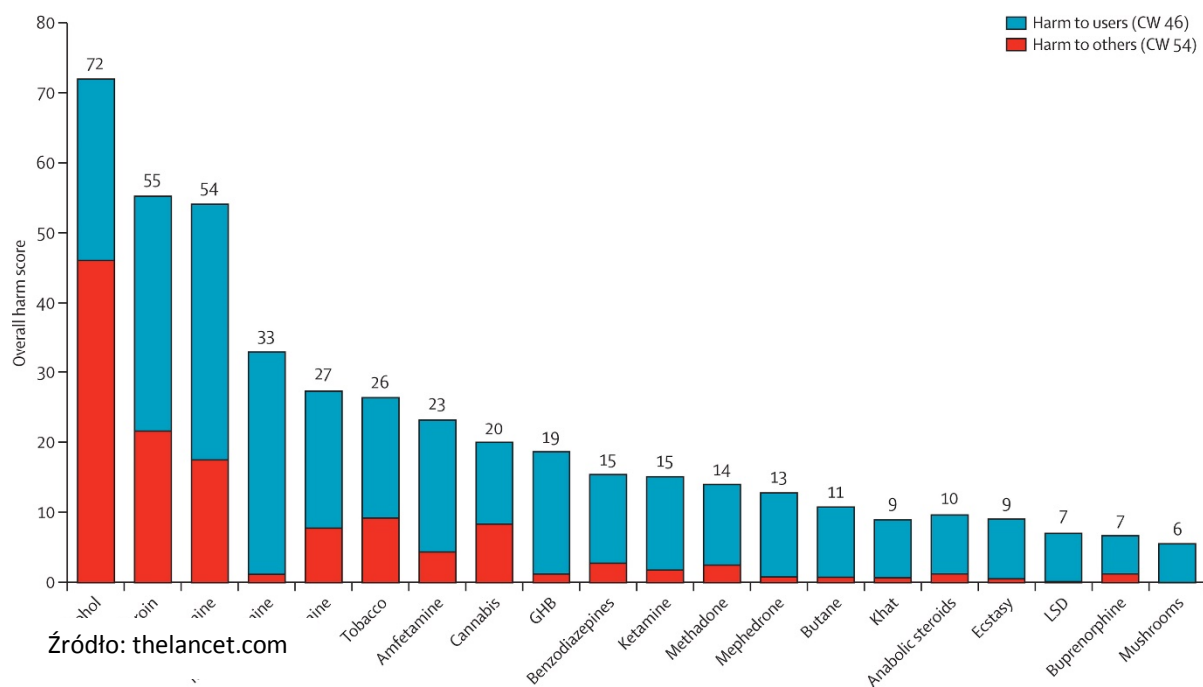
Dla osoby zażywającej psychodelik jego działanie na wyżej wymienione receptory objawia się głównie zintensyfikowaniem bodźców, zarówno zewnętrznych i wewnętrznych. Substancja zmienia percepcję, myślenie i emocje, a stan po zażyciu może przypominać trochę inne odmienne stany świadomości, jak marzenia sennie czy medytację. Może pojawić się też efekt synestezji, czyli przechodzenia jednych zmysłów w drugie, jak np. widzenie dźwięków, zwiększona jest także kreatywność. Jeśli zaś chodzi o „halucynacje”, to środki te nie wywołują ich, lecz raczej modyfikują istniejącą już rzeczywistość. Osoba pod wpływem takiej substancji może obserwować zmiany kolorów i kształtów przedmiotów wokół niej oraz pojawienie się tekstur i fraktali – zarówno przy zamkniętych, jak i otwartych oczach. Zaburzone jest poczucie czasu, który może bardzo się wydłużać. Mogą pojawić się także przeżycia o charakterze duchowym i mistycznym lub poczucie wglądu w siebie i wszechświat. Rodzaj przeżycia wybitnie zależy od *set and setting*, czyli

nastawienia i otoczenia, co wynika z intensyfikacji bodźców wywoływanych przez te substancje. Jeśli *set and setting* jest nieodpowiednie, może wystąpić *bad trip*, objawiający się dysforią i lękiem, a w skrajnych przypadkach paniką. [11]

Bezpieczeństwo stosowania

Klasyczne psychodeliki, takie jak psylocybina, LSD, meskalina czy DMT są uznawane za bezpieczne pod względem fizjologicznym i nie prowadzą do wystąpienia zależności. Na tle innych związków zmieniających świadomość (szczególnie tych legalnych), są jednymi z najbezpieczniejszych, zarówno dla użytkowników jak i innych osób. [12, 13]

Rysunek 5: Tabela szkodliwości narkotyków wg. prof. Davida Nutta opublikowana w czasopiśmie "The Lancet".



Jednak w przypadku niektórych stosunkowo niedawno zsyntezowanych psychodelików, np. syntetycznych pochodnych fenyloetyloaminy (zwłaszcza seria NBOMe), może dochodzić do efektów toksycznych, głównie dla układu sercowo-naczyniowego (poprzez agonizm receptora 5-HT_{2B} [14]). Pochodne fenyloetyloaminy mają niski indeks terapeutyczny, co oznacza że jest mała różnica między dawką zazwyczaj używaną a dawką toksyczną.

Natomiast w przypadku tryptamin i pochodnych kwasu lizergowego indeks terapeutyczny jest bardzo wysoki, więc praktycznie nie istnieje ryzyko toksycznego przedawkowania tych substancji. [15]

Mimo iż większość psychodelików jest bezpieczna dla zdrowia fizycznego, ich użycie może przyczynić się do pewnych szkód, głównie z powodu zaburzenia osądu i rozeznania sytuacji. Osoba pod ich wpływem może źle ocenić swoje możliwości i doprowadzić do wypadku. W przypadku tych substancji trzeba także szczególnie dokładnie dobrać tzw. *Set & setting*. Jeśli wstępne nastawienie, otoczenie, lub dawka okażą się nieodpowiednie, po zażyciu psychodelika może nastąpić *bad trip*. Jeśli chodzi zaś o długoterminowe zażywanie tych substancji, nie wykazano występowania znaczących efektów ubocznych czy chorób psychicznych. Niektóre badania pokazują nawet, że regularne użycie psychodelików zmniejsza ryzyko problemów psychicznych i psychiatrycznych hospitalizacji. [16] Przejdę teraz do krótkiej charakterystyki najważniejszych i zarazem najczęściej stosowanych substancji w eksperymentalnych próbach leczenia lęku i depresji.

Psychodeliki – omówienie

LSD

Dietyloamid kwasu lizergowego został wynaleziony w 1938 roku w laboratorium Sandoz w Szwajcarii przez Alberta Hofmanna, naukowca pracującego nad opracowaniem stymulanta krążeniowo-oddechowego ze związków znajdujących się w sporyszu. Odkrycie jego psychodelicznych właściwości nastąpiło w roku 1943, kiedy Hoffman przypadkowo zaaplikował sobie nieznaną i niską dawkę związku.

Rysunek 4: blotter (teksturka z nakropionym roztworem LSD) upamiętniający "Bicycle Day"



Źródło: wykop.pl

Trzy dni później powtórzył doświadczenie, a następnie pojechał na rowerze do domu. Nowoodkryta substancja najpierw zdobyła popularność w psychiatrii (w leczeniu nerwic i alkoholizmu), potem przeniknęła do świata pisarzy i artystów, aż w końcu rozprzestrzeniła się na cały świat. W USA LSD był jednym z

czynników wyzwalających rewolucję hippisowską, która przyczyniła się w końcu do jego zdelegalizowania i zejścia w podziemie. [17] Pod względem farmakologicznym, dawka aktywna jest niebywale mała i wynosi tylko 1-3µg/kg, przy czym czas działania wynosi 10-12h. Związek ten jest też wyjątkowo bezpieczny i nie wykazuje toksyczności narządowej, nawet przy wielokrotnie przekroczonych dawkach. LSD od innych psychodelików odróżnia także profil działania - jako jeden z niewielu jest także agonistą receptorów dopaminowych D2. [18]

Psylocybina

Psylocybina, która wraz z psylocyną jest substancją aktywną występującą w „magicznych grzybach” z rodzaju *Psilocybe*, była istotnym czynnikiem wpływającym na kulturę prekolumbijskich cywilizacji Ameryki Środkowej, m.in. Majów i Azteków. Używana była zwykle w kontekście religijnym, w celach rytualnych i dywinacyjnych, a grzyby ją zawierające nazywano *teonanacatl*, czyli „ciało bogów”. [19] W Polsce najpopularniejszym grzybem zawierającym te substancje jest *Psilocybe semilanceata*, czyli łysiczka lancetowata. Dawka aktywna psylocybiny to 10-25mg, [20] a ilość alkaloidów w grzybach różni się w zależności od gatunku. Czas działania jest krótszy od LSD i wynosi 4-6h. Psylocybina także jest jedną z najbezpieczniejszych substancji psychoaktywnych znanych człowiekowi. Aby umrzeć należałoby skonsumować 17kg świeżych grzybów. [21]

Ayahuasca

Jednym ze środków zdolnym wywołać najgłębsze i najbardziej zmieniające człowieka przeżycie jest ayahuasca. Jest ona napojem spożywanym rytualnie na terenie Amazonii od wieków, jako forma medycyny tradycyjnej. Zażyciu jej zawsze towarzyszy ceremonia; jest traktowana jako sakrament i ściśle złączona z duchowością oraz religią. W ciągu ostatnich lat użycie ayahuaski rozpowszechniło się szeroko na cały świat i nie jest już związane z konkretnym systemem wierzeń; wciąż jednak zażycie jej przyjmuje najczęściej formę rytuału i prowadzone jest przez „szamana”. Za efekt ayahuaski odpowiada zawartość dwóch roślin; jedna z nich zawiera pochodne tryptaminy, głównie DMT, który jest agonistą receptora 5-HT_{2A} i innych receptorów 5-HT, a także sigma-1. [22] Co ciekawe, substancja ta nie występuje tylko w roślinach; można ją znaleźć także w mózgu człowieka, dokładniej w szyszynce, a także w płucach. [23] Postuluje się, że jej obecność może być związana z produkcją snów, stanami śmierci klinicznej, bądź przeżyć mistycznych. Druga roślina natomiast zawiera harminę i harmalinę, z których obie działają jako inhibitory

monoaminooksydazy – enzymu, który rozkłada DMT. W ten sposób przyjmując jednocześnie DMT i inhibitor, zażywający może doświadczyć działania dimetylotryptaminy, która po podaniu bez inhibitora byłaby nieaktywna. [24] Wg portalu Erowid.org, dawki zwykle przyjmowane obejmują 50mg DMT oraz 100mg harminy/harmaliny, a czas ceremonii zamyka się w mniej więcej 6 godzinach.

Mechanizmy działania

Istnieje kilka postulowanych mechanizmów działania psychodelików, które odpowiadają za ich efekt antydepresyjny i przeciwłękowy. Przede wszystkim jest to agonizm receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}. Pobudzenie receptora 5-HT_{1A} zmniejsza depresję i lęk, dlatego ten mechanizm jest wykorzystywany także w lekach antydepresyjnych oficjalnej medycyny (np. buspiron czy trazodon). Dwa ostatnie receptory są odpowiedzialne za intensyfikację emocji i efekt psychodeliczny, lecz także psychozy i lęk. Dlatego w obecnie funkcjonującym modelu leczenia można je określić jako *antitarget*, a antagoniści tych receptorów są skutecznie używani w leczeniu schizofrenii i lęku (risperidon, kwetiapina, trazodon). Obserwowano zwiększone stężenie tych receptorów u osób zmarłych z ciężką depresją. Istnieją jednak badania, które pokazują, że także agonizm tych receptorów może mieć efekt przeciwłękowy. [25] Ich dokładny wpływ na depresję i lęk nie jest więc znany, lecz można przypuszczać, że to czy doświadcza się efektu przeciwny prołękowego zależy od sytuacji wyjściowej – *set and setting*.

Innym mechanizmem działania jest wzrost poziomu neurotrofin: BDNF i GDNF, co skutkuje zwiększoną neurogenezą i neuroplastycznością. Neurogeneza jest jednak znacząco powiązana z dawką i jest silniejsza przy niższych dawkach niż przy tych wysokich. [26]

Zaobserwowano także wpływ psychodelików na układ immunologiczny poprzez aktywację receptora 5-HT_{2A}. Powodowało to zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych: TNF-alfa, IL-6 i IL-8. [27]

Model psychologiczny

By wyjaśnić głębokie zmiany, jakie zachodzą w ludziach pod wpływem środków psychodelicznych można skupić się nie tyle na receptorach i wpływie na różne cząsteczki, lecz także zwrócić uwagę na subiektywne wrażenia osób, które doświadczyły działania takich substancji. [28]

Jednym z możliwych wyjaśnień skuteczności psychodelików w leczeniu depresji i lęku może być to, że wywołują one silny odmienny stan świadomości obejmujący zmiany w percepcji, myśleniu i odczuwaniu emocji. Tak głębokie przeżycie może przyczynić się do przzerwania stałych, skostniałych sposobów myślenia i postępowania. Innymi słowy, może być to okazja, aby spojrzeć na siebie i świat z zupełnie nowej perspektywy i tym samym ujrzeć inne możliwości. Co ciekawe, wydają się to potwierdzać badania neuroobrazowania mózgu pod wpływem psychodelików, które pokazują, że człowiek pod ich wpływem wykazuje się większą otwartością na nowe idee. [28]

Innym możliwym psychologicznym wyjaśnieniem jest zdolność psychodelików do potęgowania bodźców, w tym emocji. Jest to zjawisko negatywne dla ludzi cierpiących na lęk i depresję, jednak paradoksalnie może też przynieść ulgę. Przeżycie złych, negatywnych odczuć mocniej umożliwia dotarcie do ich istoty i korzeni, a następnie przepracowanie i uwolnienie, czyli katharsis. [29]

Istnieje także trzecie możliwe wyjaśnienie, a dotyczy ono ich wpływu na duchowość, czyli indukcji przeżyć mistycznych przez te substancje. Doświadczenie głębokich przeżyć, które przeżywający opisują właśnie w tych kategoriach, ma silnie pozytywny wpływ na nastawienie, nastrój, zachowanie i osobowość. [30] W jednym z badań 58% uczestników stwierdziło, że doświadczenie z psylocybiną było jednym z pięciu najważniejszych przeżyć w ich życiu, natomiast 67% uznało, że było to jednym z pięciu najważniejszych doświadczeń duchowych, jakie udało im się przeżyć. [31]

Badania kliniczne

Z racji statusu prawnego większości psychodelików, które są nielegalne, badania z ich udziałem wymagają specjalnych pozwoleń i są utrudniane. Jednakże nie zniechęca to naukowców, wśród których temat psychodelików rośnie na popularności tak samo jak liczba badań, szczególnie w ostatnich latach. Do najważniejszych można zaliczyć przegląd badań klinicznych opublikowanych w recenzowanych czasopismach wykonany w 2016

roku, obejmujący 25 lat od 1990 roku do 2015 i dotyczących leczenia depresji, lęku i uzależnień. Badanymi substancjami były LSD, psylocybina i ayahuasca a wyniki pokazały, że każda z nich jest skuteczna w leczeniu depresji i lęku (szczególnie gdy są powiązane z chorobami zagrażającymi życiu oraz depresji lekoopornej). Substancje były dobrze tolerowane przez pacjentów. Badacze wyrazili jednak sugestię, że potrzeba przeprowadzić kontrolowane badania na większej ilości osób. [32]

Psychodeliki a SSRI – porównanie

Co ciekawe, porównując mechanizmy działania psychodelików oraz SSRI, można znaleźć kilka punktów wspólnych. Jak wiemy, SSRI w początkowym okresie działania poprzez wzrost ilości serotoniny w synapsie przyczyniają się do pobudzenia receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}. Psychodeliki są natomiast bezpośrednimi agonistami tych receptorów. Jednak w drugiej fazie działania SSRI ilość wyżej wymienionych receptorów ulega zmniejszeniu, co jest celem ich stosowania oraz oznaką działania antydepresyjnego i przeciwlękowego tych leków. W przypadku stosowania psychodelików istnieje także „druga faza działania”, która objawia się np. polepszonym nastrojem następnego dnia po ich zażyciu, tzw. *afterglow*. Być może wynika ona właśnie ze zmniejszenia gęstości tych receptorów. Innym widocznym skutkiem tego zjawiska jest tolerancja, czyli brak wrażliwości na normalną dawkę psychodelika, w przypadku zażywania substancji przez pacjenta w dniu następnym i kolejnych. Tolerancja na psychodeliki, w zależności od rodzaju substancji, może się utrzymywać od około 3-4 dni w przypadku LSD, do 2 tygodni w przypadku środków z grupy NBOMe (wg. portalu Erowid.org).

Poza działaniem na receptory serotoninowe, tym co łączy obie grupy substancji jest także pozytywny wpływ na poziom BDNF i neurogenezę – stosowanie obu środków pobudza tworzenie szarych komórek, a także zmniejszenie poziomu TNF-alfa i IL-6, czyli obniżenie stanu zapalnego często obserwowanego w depresji.

Istnieje jednak między tymi grupami związków podstawowa różnica; psychodeliki zażywa się by odczuć aktywację receptorów 5-HT₂, natomiast SSRI – by odczuć zmniejszoną neurotransmisję poprzez ten receptor. Biorąc psychodeliki, ludzie chcą odczuwać silniejsze emocje, wzmocnienie bodźców, zmiany w myśleniu i percepcji... czasem nawet lekki lęk wynikający z doświadczania czegoś nowego. Natomiast w przypadku stosowania SSRI, pożądanym działaniem jest wynikające ze zmian receptorowych wytłumienie emocjonalne, które blokuje odczuwanie zbyt mocno tego świata. W wielu badaniach stwierdzono, że

dołączenie do terapii SSRI blokerów receptora 5-HT_{2A} oraz 5-HT_{2C} (czyli, można powiedzieć, „antypsychodelików”) zwiększa efekt antydepresyjny tych leków. [33] Dla osoby zażywającej psychodelik w celu leczenia zaburzeń depresyjnych lub lękowych, najistotniejszą różnicą jest jednak moment pojawienia się efektu antydepresyjnego i przeciwłękowego. Efekt ten po zażyciu psychodelika pojawia się natychmiastowo i może utrzymać się przez 2-3 miesiące. W przypadku SSRI, efekt pojawia się dopiero po dwóch tygodniach. Ponadto, eksperymentalne terapie psychodelikami są skuteczne w depresji opornej na tradycyjne leczenie [34,35], a także nie wykazują typowych efektów ubocznych, które mogą wystąpić przy stosowaniu SSRI (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nadmierne pobudzenie lub senność, zmiany masy ciała, spadek libido i zaburzenia seksualne [36]).

Podsumowanie

W świetle najnowszych badań psychodeliki, substancje używane zazwyczaj dla przyjemności i nielegalnie mogą być skutecznie stosowane w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych. Postawmy więc pytanie dlaczego, skoro znamy te substancje już od dziesiątków lat, nie wprowadzono ich jeszcze do oficjalnego leczenia? Przyczyną może być ograniczenie badań nad nimi przez prawo, co wzmacniane jest przez opinię społeczną. Substancje te umieszczane są wraz z resztą związków działających na ośrodkowy układ nerwowy (poza alkoholem, nikotyną, kofeiną i lekami) do grupy substancji o nazwie „narkotyki”, co określa je jako szkodliwe, uzależniające i bez potencjału terapeutycznego. Taka postawa wynika jednak przede wszystkim z niewiedzy. Jak pisał kiedyś Howard Philips Lovecraft, „najstarszym i najsilniejszym uczuciem znanym ludzkości jest strach, a najstarszym i najsilniejszym rodzajem strachu jest strach przed nieznanym.” W ludziach, którzy nie mają odpowiedniej wiedzy lub też własnych doświadczeń z powyższymi substancjami, określenia typu ‘halucynacje’, ‘wizje’ oraz powiązanie substancji chemicznych z przeżyciami o charakterze religijnym i mistycznym mogą powodować niezrozumienie i awersję, ponieważ jest to coś całkowicie im obcego. Ostatnio jednak badań naukowych jest coraz więcej, a do ich rozpowszechnienia przyczynia się Internet. Można więc sądzić, że użycie substancji psychodelicznych w leczeniu depresji jest tylko kwestią czasu.

Bibliografia

1. Alonso, J., Angermeyer, MC., Bernert S., et al. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl.* 420, 21-7.
2. Celada, P., Puig, M. V., Amargós-Bosch M., et al. (2004). The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29(4), 252–265.
3. Kessler, R., Bromet E. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annu Review Public Health.* 34, 119–138.
4. Gonda, X., Konstantinos, F., Kaprinis G., et al. (2007). Prediction and prevention of suicide in patients with unipolar depression and anxiety. *Annals of General Psychiatry.* 6, 23.
5. dos Santos, R., Osório, F., Crippa J., et al. (2016). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(3), 193–213.
6. Hasler, G. (2010). Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry.* 9(3), 155–161.
7. Bystritsky, A., Sahib, K., Cameron, M., et al. (2013). Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(1), 30-38, 41-44, 57.
8. Yoshimura, R., Hori, H., Ikenouchi-Sugita, A., et al. (2009). Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(4), 722-6.
9. Nichols, D. (2016) Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355.
10. Baumeister, D., Barnes G., Giaroli, G., et al. (2014). Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology.* 4(4), 156–169.
11. Nichols, D. (2016) Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355.
12. Nutt D., King, L., Phillips, L., Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*, 6;376(9752), 1558-65.
13. Nichols, D. (2016) Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355.
14. Rothman, RB., Baumann., MH, Savage, JE.,et al. (2000). Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*, 102(23), 2836-41.
15. Nichols, D. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355

16. Nichols, D. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355
17. Das, S., Barnwal, P., Ramasamy, A., et al. (2016). Lysergic acid diethylamide: a drug of 'use'? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 6(3), 214–228.
18. Giacomelli, S., Palmery, M., Romanelli, L., et al. (1998). Lysergic acid diethylamide (LSD) is a partial agonist of D2 dopaminergic receptors and it potentiates dopamine-mediated prolactin secretion in lactotrophs in vitro. *Life Sciences* 63(3), 215-22.
19. Nichols, D. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355
20. Mahapatra, A., Gupta, R. (2017). Role of psilocybin in the treatment of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 7(1), 54–56.
21. van Amsterdam, J., Opperhuizen, A., van den Brink, W., (2011). Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regulatory toxicology and pharmacology* 59(3), 423-9.
22. dos Santos, R., Bouso, J., Hallak, J. (2017). Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 7(4), 141–157.
23. Barker, S., Borjigin, J., Lomnicka, I., et al. (2013). LC/MS/MS analysis of the endogenous dimethyltryptamine hallucinogens, their precursors, and major metabolites in rat pineal gland microdialysate. *Biomedical chromatography: BMC*, 27(12), 1690-700
24. dos Santos, R., Bouso, J., Hallak, J. (2017). Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 7(4), 141–157.
25. dos Santos, R., Osório, F., Crippa J., et al. (2016). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(3), 193–213.
26. Baumeister, D., Barnes G., Giaroli, G., et al. (2014). Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 4(4), 156–169.
27. Celada, P., Puig, M. V., Amargós-Bosch M., et al. (2004). The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29(4), 252–265.
28. dos Santos, R., Osório, F., Crippa J., et al. (2016). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(3), 193–213.

29. Frecska, E., Bokor, P., Winkelman, M. (2016). The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 35
30. dos Santos, R., Osório, F., Crippa J., et al. (2016). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(3), 193–213.
31. Griffiths, R., Richards, W., Johnson, M., et al. (2011). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 621–632.
32. dos Santos, R., Osório, F., Crippa J., et al. (2016). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(3), 193–213.
33. Cremers, Tl., Rea, K., Bosker, FJ., et al. (2007). Augmentation of SSRI effects on serotonin by 5-HT_{2C} antagonists: mechanistic studies. *Neuropsychopharmacology*, 32(7), 1550-7.
34. Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., et al. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(7), 513-20.
35. Mahapatra, A., Gupta, R. (2017). Role of psilocybin in the treatment of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 7(1), 54–56.
36. Ferguson, J.M. (2001). SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 3(1), 22–27

'Shock therapy' or 5-HT_{2A} receptor agonists in treatment of depression and anxiety

The most widespread ailment that affects people nowadays are depressive and anxiety disorder, which may concern even 20% of the population. Profits of pharmaceutical companies from drug trade on these ailments are among the biggest, which shows a large scale of the problem. The most commonly used drugs in these cases are SSRIs - selective serotonin reuptake inhibitors, whose antidepressant and anxiolytic effects are mainly based on change in density of some receptors, which translates into a reduction intensity of emotions. However, recently researchers have turned to drugs that acts reverse to SSRIs. These substances are psychedelics, for instance LSD, psilocybin and ayahuasca, which are 5-HT_{2A} receptor agonists in the central nervous system. It turns out that substances which almost all countries of the world are illegal, properly used can have therapeutic properties, and this action is based not on suppressing emotions and thoughts, but on increasing their intensity. This allows in some way understand and work on the disorder. Following text presents a brief description of depression and anxiety, psychedelics pharmacodynamics and safety of their use. Then we discussed some of the compounds most commonly used in research and possible scientific explanations why they work therapeutically. There are presented also SSRIs mechanism of action and their comparison with psychedelics, both in terms of receptor activity or different molecules in the brain, as well as in subjective perceptions of the effects.