

UNIVERZITET U SARAJEVU - FILOZOFSKI FAKULTET
ODSJEK ZA PSIHOLOGIJU

ZAVRŠNI RAD

Potencijal MDM-a i psilocibina u tretmanu PTSP-a i depresije

Mentorica: Prof. dr. Maida Koso-Drljević

Student: Draško Mikić

Sarajevo, Juni, 2025.

UNIVERSITY OF SARAJEVO - FACULTY OF PHILOSOPHY

DEPARTMENT OF PSYCHOLOGY

FINAL WORK

The potential of MDM-a and Psilocybe in the treatment of PTSD and depression.

Mentor: Prof.dr. Maida Koso-Drljević

Student: Draško Mikić

Sarajevo, June, 2025

SAŽETAK

Poremećaji poput posttraumatskog stresnog poremećaja i kliničke depresije zahtijevaju različite vidove stručne intervencije, u ovisnosti od težine oblika poremećaja. Farmakoterapija i psihoterapija se najčešće koriste u kombinaciji, kako bi se tretirale osobe sa navedenim poremećajima. Međutim, istraživanja ukazuju da postoje slučajevi koji imaju otporniji oblik poremećaja na koji ne djeluju dostupne terapijske metode. Više decenija se bavimo otkrivanjem i razvijanjem različitih pristupa, metoda i supstanci za liječenje mentalnih poremećaja. Istražujući različite supstance, naučnici su prepoznali psihoaktivne supstance kao potencijalna (potentna) sredstva za tretiranje mentalnih poremećaja. Naime, između 1950 g. i 1970 g. je objavljeno više od 1000 istraživačkih radova o liječenju pacijenata uz pomoć psihodelika. Istraživanje te naučne sfere je privremeno stalo 1970g. kada je CSA (The Controlled Substance Act) zabranila korištenje psihodelika u istraživačke i kliničke svrhe. U međuvremenu, potraga i razvoj lijekova s novim mehanizmima djelovanja su stali. Međutim, naučnici u zadnjih par decenija prepoznaju urgentnu potrebu da istražuju, ne samo nove supstance, već nove pristupe tretiranja mentalnih poremećaja. Kao rezultat tih istraživanja, prepoznaju potencijal u nekoliko psihoaktivnih supstanci koji mogu uveliko doprinijeti liječenju ljudi. Psihodelične supstance koje imaju najznačajniju empirijsku potkrijepljenost su psilocibin i MDMA, i to specifično za tretman depresije i PTSP-a. Akcenat je na psihoterapiji koja je potpomognuta psihodelicima, prije nego na izolovanoj primjeni psihodelika. U suštini, psihodelične supstance predstavljaju potentno sredstvo u procesu psihoterapije koje ima utjecaj na biološke aspekte čovjeka, te samim tim ostvaruje i psihološke efekte koji psihoterapiju čine svrsishodnijom i efikasnijom, jer drugo stanje svijesti (izazvano psihodelicima) omogućava terapeutu, kao i samom klijentu drugačiji pristup problemu, koji otvara prostor za učinkovitije tretiranje istog. Shodno naučnim nalazima, iznimno je važno diskutovati, promišljati, pronalaziti načine i prostor za implementaciju stečenog znanja, kako bi u konačnici to znanje i alati koje imamo pomogli u liječenju mentalnih poremećaja. Na koncu, cilj ovog rada je sagledati, odnosno definisati trenutna ograničenja tretiranja mentalnih poremećaja, te detaljnije ući u tematiku drugih, nekonvencionalnih tretmana. Psihodelične supstance čiji se terapijski benefiti istražuju decenijama, dobijaju sve više naučnog prostora zbog evidentnih (empirijskih), pozitivnih efekata koji se ogledaju kroz ulogu psihodelika u psihoterapijskom procesu. Međutim, i dalje postoje mnoga ograničenja te vrste tretmana, te svi oni koji se naučno bave ovom temom

imaju prostora za unaprijeđenje kvalitete istraživanja na ovu temu, s ciljem obuhvatnijeg shvatanja tematike i mogućnosti generalizacije rezultata.

Ključne riječi: MDMA, psilocibin, PTSP, depresija, terapija

ABSTRACT:

Disorders such as post-traumatic stress disorder (PTSD) and clinical depression require different forms of professional intervention, depending on the severity of the condition. Pharmacotherapy and psychotherapy are most commonly used in combination to treat individuals with these disorders. However, research indicates that there are cases with more resistant forms of the disorder that do not respond to available therapeutic methods. For decades, efforts have been made to discover and develop various approaches, methods, and substances for the treatment of mental disorders. While exploring different substances, scientists have identified psychoactive compounds as potential (and potent) agents for treating mental disorders. Between 1950 and 1970, more than 1,000 clinical papers were published on the treatment of patients using psychedelics. Research in this scientific field came to a temporary halt in 1970 when the Controlled Substances Act (CSA) prohibited the use of psychedelics for research and clinical purposes. In the meantime, the development of medications with new mechanisms of action also came to a standstill. However, in recent decades, scientists have recognized the urgent need to explore not only new substances but also new approaches to treating mental disorders. As a result of this research, several psychoactive substances have been identified with the potential to significantly contribute to treatment. Psychedelic substances with the strongest empirical support are psilocybin and MDMA, specifically for the treatment of depression and PTSD. The emphasis is on psychotherapy that is assisted by psychedelics, rather than on the isolated use of psychedelics. Essentially, psychedelic substances act as powerful tools in the psychotherapy process, influencing biological aspects of the individual and thereby producing psychological effects that make psychotherapy more effective. The altered state of consciousness (induced by psychedelics) allows both the therapist and the client to approach the problem differently, creating space for more effective treatment. In line with scientific findings, it is extremely important to engage in discussions, reflections, and the search for ways and opportunities to implement the acquired knowledge, so that ultimately, this knowledge and the tools we have can help in the treatment of mental disorders. Ultimately, the aim of this paper is to examine and define the current limitations in the treatment of mental disorders, as well as to explore in more detail the topic of other, unconventional treatments. Psychedelic substances, whose therapeutic benefits have been researched for decades, are gaining increasing scientific attention due to their evident (empirical) positive effects, particularly in the context of their role in the psychotherapeutic process. However, there are still

many limitations to this type of treatment, and all those who scientifically engage with this topic have room to improve the quality of research in this area, with the goal of achieving a more comprehensive understanding of the subject and the possibility of generalizing the results.

Key words: MDMA, psilocybin, PTSD, depression, therapy

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PSIHODELICI	2
2.1. MDMA (eng. 3,4-methylenedioxymethamphetamine)	5
2.2. PSILOCIBIN	7
3. PTSD (eng. Post-traumatic stress disorder)	8
4. PSIHOTERAPIJA POTPOMOGNUTA PSIHODELICIMA	10
5. UPOTREBA PSIHODELIKA U TRETMANU PTSP-a SA AKCENTOM NA MDMA	12
6. DEPRESIJA	17
7. UPOTREBA PSIHODELIKA U TRETMANU DEPRESIJE SA AKCENTOM NA PSILOCIBIN	19
8. RIZICI I NUSPOJAVE	26
9. ZAKLJUČAK	28
LITERATURA	30

1. UVOD

Suočeni sa izazovom učinkovitog tretiranja mentalnih poremećaja, stručnjaci posežu za različitim metodama, supstancama, psihoterapijskim pravcima, s ciljem liječenja, uspostavljanja funkcionalnosti, te poboljšanja kvalitete življenja onih koji pate od mentalnih poremećaja. Ponukani činjenicom da postoji značajan broj ljudi koji su rezistentni na trenutno dostupne terapije (farmakoterapije i psihoterapije), naučnici istražuju supstance za koje postoje naučno utemeljene indicije da mogu doprinijeti liječenju mentalnih poremećaja. Ono što je važno napomenuti jeste da supstance poput psihodelika ne iziskuju svakodnevnu uporabu, već na osnovu jedne ili nekoliko terapijskih sesija potpomognutim psihodelicima, učesnici doživljavaju remisiju simptoma ili značajno poboljšanje u periodu od nekoliko mjeseci nakon takve vrste terapije. Psihodelici imaju određene sličnosti sa konvencionalnim antidepresivima, kao što je serotonergička modulacija, međutim razlike se ogledaju u mehanizmima djelovanja i psihološkim efektima koje ostvaruju. Kao na primjer, antidepresivni učinak SSRI-a (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina) podrazumijeva smanjenu reaktivnost limbičkog sistema i emocionalnu usmjerenost ili “otupljenost”, što se prema mišljenju istraživača dešava putem postsinaptičkog signaliziranja preko 5-HT_{1A} receptora, što je u suprotnosti sa značajnijom ulogom signaliziranja preko 5-HT_{2A} receptora kod psihodelika, uz emocionalno oslobađanje koje karakteriše primjena psihodelika (Carhart-Harris & Goodwin, 2017 prema Cowen & Browning 2015; Deakin & Graeff, 1991; McCabe i sur., 2010). Emocionalni aspekt i promjene u toj sferi zapravo predstavljaju esencijalne razlike između SSRI i psihodeličnih tretmanskih modela (Carhart-Harris & Goodwin, 2017). Psihofarmaci su usmjereni prvenstveno na biološke mehanizme, dok se pretpostavlja da psihodelici ostvaruju terapijski potencijal kroz facilitaciju različitih stanja svijesti, iznimno korisnih za terapijski proces (Majić i sur., 2015 prema Chandler & Hartman, 1960; Savage i sur., 1964). Upravo ove razlike otvaraju nove mogućnosti, razloge za ispitivanja i razotkrivanje potencijala tretmana korištenjem psihodelika, kako bi u konačnici, ukoliko rezultati studija to nametnu, postala terapija dostupna za sve predisponirane za takvo što. Veoma je važno sagledati sve faktore koji mogu biti otežavajući na putu liječenja ljudi korištenjem psihodelika. Ulazni kriteriji koje studije definišu za uopšte mogućnost pristupa takvoj vrsti liječenja su od velike važnosti, te moraju imati svoja naučna utemeljenja i strogo ih poštovati od strane svih stručnjaka

uključenih u ovakve tretmane. Upravo ti kriteriji i ograničavaju određeni dio populacije na mogućnost liječenja korištenjem psihodelika, ali faktor predostrožnosti i potencijalni negativni efekti su važan aspekt razvijanja i standardizacije ovakve vrste tretmana. Cilj ovog rada je dati teorijski i praktični pregled psihodelika, njihovog historijata i upotrebne vrijednosti sa akcentom na MDMA i psilocibin, a to su psihodelične supstance sa najvećom empirijskom potporom. Naime, trenutno dostupne terapije za poremećaje poput PTPS-a i depresije imaju ograničenja koja mogu dijelom biti prevaziđena upotrebom psihodelika u psihoterapijskom procesu. Kroz ovaj rad predočit ćemo i raslojiti psihoterapijski proces potpomognut psihodelicima. Također, pregled kriterija i standarda ovog tretmana, pružit će bolje razumijevanje istog, kao i prostora za unaprijeđenje i optimizaciju određenih aspekata tog procesa. Nadalje, sinteza istraživanja koristeći MDMA i psilocibin u tretmanu poremećaja poput PTSP-a i depresije, ponudit će nam razumijevanje kvalitete dosadašnjih empirijskih nalaza na ovu temu, kao i izgleda da pomenuti tretman postane dostupan široj populaciji, van istraživačkog konteksta. Kroz rad ćemo se dotaći i potencijalnih rizika, te nuspojava koje je važno sagledati i uzeti za ozbiljno, zbog mogućnosti preveniranja potencijalnih negativnih efekata, kao i osiguravanja pouzdanog tretmanskog pristupa.

2. PSIHODELICI

Termin “psihodelik” je deriviran od grčkih riječi *ψυχή* *psychē* 'duša, um' i *δηλεῖν* *dēleîn* 'manifestovati', sa konačnim značenjem “moždani manifest”. Naučnici, šamani, iscjelitelji, dugi niz godina istražuju fenomen psihodelika i njihovu primjenu kako u terapijske, tako i u spiritualne svrhe. Očigledno, naučni i šamanski svijet se razlikuje po mnogočemu, kako u metodologiji, empiriji, tako i u načinu praktikovanja i implementaciji stečenih spoznaja. Štoviše, koncepti mozga i poremećaja, odnosno bolesti se drastično razlikuju u modernom, naučnom svijetu, u odnosu na spiritualne, domorodačke narode. Nakon višestolječne religijske i šamanske primjene psihodelika, trenutak kada su takve prakse kročile u formalno-naučni svijet je onda kada je hemičar Albert Hofmann po prvi put, 1938. godine sintetizirao prvi sintetički halucinogen, odnosno psihodelik (LSD), radeći za farmaceutsku kompaniju Sandoz (Reiff i sur., 2020 prema Hofmann 2009; Lee i sur., 1992). Eksploatacija, interes šire javnosti, kao i istraživanja psihodeličnih supstanci počinju početkom 1940ih godina. Rapidan pad kliničkih istraživanja psihodelika je uslijedio, potom potpuni prekid zbog zakona o kontrolisanim supstancama iz 1970. godine (Reiff i sur., 2020) koji

je svrstao psihodelike u “Schedule I” supstance koje se smatraju visoko rizičnim za zloupotrebu, bez medicinske vrijednosti, te nesigurne za korištenje čak i u medicinskom okruženju. Međutim, od početka prošle decenije dolazi do značajnog porasta istraživanja terapijske primjene psihodeličnih supstanci (Reiff i sur., 2020). Ono što je, između ostalog, ohrabrilo istraživače da ne posustaju od ispitivanja psihodeličnih supstanci, jesu obećavajući rezultati opsežnog pregleda naučnih članaka (studije korištenja psihodelika za tretiranje poremećaja raspoloženja) u periodu između 1949g. i 1973g. koji sugerise da 79% učesnika pokazuje klinički značajno poboljšanje nakon tretmana koji uključuje psihodelike (Carhart-Harris & Goodwin, 2017 prema Rucker i sur., 2016). Generalna podjela psihodelika se odnosi na klasične i neklasične psihodelične supstance. U grupu klasičnih psihodelika spadaju: Lysergic acid diethylamide (LSD), N,N-dimethyltryptamine (DMT), psilocibin, i meskalin. Neklasičnu klasifikaciju čine: ibogain, ketamin, MDMA, salvinorin A i THC (tetrahidrokanabinol) (Mendes i sur., 2022). Također, psihodelici se mogu podijeliti i prema svojstvenim farmakološkim profilima i hemijskim strukturama, iz kojih je i derivirana inicijalna podjela (klasični i neklasični). Kao takve, raspoznavamo četiri klase psihodelika: 1) klasični psihodelici (agonisti serotoninskih 2A [5-HT_{2A}] receptora); 2) empatogeni ili entaktogeni (hemijski spojevi koji djeluju kao inhibitor ponovne pohrane nerotransmitera, kao što su serotonin i dopamin, te potiče njihovo otpuštanje); 3) disocijativni anestetici (antagonisti N-metil-D-aspartat [NMDA] receptora); 4) atipični halucinogeni koji djeluju na više neurotransmiterskih sistema; (Reiff i sur., 2020 prema Garcia-Romeu i sur., 2016). Sve psihodelične supstance imaju drugačiji farmakološki profil, čije razumijevanje nam omogućuje da detaljnije shvatimo psihološke efekte koje izazivaju. Na primjer, psihološki efekti MDMA i ketamina su poprilično slični, s tim da se pozadinski neurobiološki procesi znatno razlikuju. Često je slučaj da su psihološki efekti psihodelika slični, dok su strukture i farmakološki profili drugačiji (Reiff i sur., 2020). Među klasičnim psihodelicima, LSD se najsnažnije veže za 5-HT_{2A} serotoninski receptor, koji se značajno povezuje sa psihoaktivnim djelovanjem klasičnih psihodelika. Također, jedino LSD pokazuje značajnu vezu sa $\alpha 1$ adrenergičkim receptorima, te ima afinitet za dopaminergičke receptore D1-3. Takve vrste afiniteta LSD supstance čine ovu supstancu potentnijom, farmakološki i psihološki različitom od psilocibina, koji je snažniji inhibitor serotoninskog transportera (Reiff i sur., 2020 prema Rickli i sur., 2016). Jedna od tema istraživača psihodelika je bila usmjerena ka opservaciji i povezivanju psihodeličnih efekata na čovjeka sa simptomima psihoze, kao npr. halucinacije

(Swanson, 2018). Naučnici smatraju da se terapija psihodelicima ne treba posmatrati kao farmakoterapija, već kao vid psihoterapije potpomognute psihodeličnim supstancama (Roseman, Nutt, & Carhart-Harris 2018). Takvo što, upravo predstavlja jednu od razlika između klasične farmakoterapije (SSSRis) i terapije psihodelicima, jer pri terapijskom psihodeličnom tretmanu obavezno je prisustvo obučanih, akreditovanih psihoterapeuta, dok uzimanje klasične farmakoterapije ne zahtijeva konstantno prisustvo, te često pacijenti dobiju terapiju uz redovne kontrole koje mogu biti u razmacima i od nekoliko mjeseci. Prema teoriji filtracije, psihodelici, kao sredstvo, omogućavaju terapeutu i pacijentu svrsishodan rad izvan svakodnevnih patoloških, inhibitornih mehanizama (Swanson, 2018). Zahvaljujući razvitku naprednih metoda za istraživanje mozga kao što su EEG (elektroencefalografija), funkcijski slikovni prikazi mozga poput fMRI (funkcionalna magnetna rezonanca) i PETa (pozitronska emisijska tomografija), omogućeno je istraživanje neuroloških procesa koji se dešavaju tokom psihodeličnog iskustva. Tako su Carhart-Harris i sur. (2012; 2013) proučavali kako se mijenja povezanost krucijalnih moždanih mreža u stanju izazvanim psihoaktivnim supstancama, te su uočili smanjenje aktivnosti u prednjem i srednjem cingularnom korteksu, što je povezano sa oslabljenom vezom između medijalnog prefrontalnog i zadnjeg cingularnog korteksa. Promjene u interakciji moždanih mreža su također potvrđene u studiji Muthukumaraswamy i sur., (2013), u kojoj se koristila neuroznanstvena metoda magnetoencefalografija (MEG) (Majić i sur., 2015). Ovi nalazi nam govore o utjecaju psihodelika na uobičajene obrasce moždane povezanosti (naročito unutar “default brain network”), odnosno promjene na biološkom nivou koje neminovno utječu na ustaljene oblike ponašanja, razmišljanja, percepcije i samog doživljaja stvarnosti. Količina psihodelika je jedan od glavnih prediktora efektivnosti i intenziteta iskustva koju osoba može imati koristeći ovakve supstance (Swanson, 2018, prema Strassman et al., 1994; Riba et al., 2001b; Hasler et al., 2004; Hintzen i Passie, 2010; Studerus et al., 2011, 2012; Liechti et al., 2017). Također postoji niz drugih prediktora koji imaju značajnu ulogu predviđajući smjer djelovanja i doživljavanja psihodeličnog iskustva. Ličnost čovjeka, zdravstveno i psihičko stanje, okruženje u kojem se odvija sesija (“set and setting”), očekivanja, te niz drugih eksternih faktora koji mogu utjecati na samo iskustvo. (Swanson, 2018, prema Leary et al., 1963; Studerus et al., 2012; Hartogssohn, 2016; Carhart-Harris and Nutt, 2017). Veoma važan aspekt podvrgavanja psihodeličnim supstancama su pripremne psihoterapeutske sesije koje imaju za cilj uspostavljanje povjerenja i ugodne atmosfere koja će doprinijeti tome da se klijenti “emocionalno otvore” i

rasterete (Richards, 2015; Russ i Elliot, 2017 prema Roseman i sur., 2018). Efekti psihodelika na razne aspekte čovjeka su toliko kompleksni i mnogobrojni, da će biti izazovno obuhvatiti i opisati sve dostupne, naučno utemeljene mehanizme utjecaja. Efekat psihodeličnih supstanci na percepciju čovjeka može uključivati intenziviranje percepcije, iluzije, distorzije, mentalnu imaginaciju, te elementarne i kompleksne halucinacije (Swanson, 2018, prema Klüver, 1928; Kometer i Vollenweider, 2016; Preller i Vollenweider, 2016). Psihodelični efekti na percepciju značajno variraju, modulirani su vanjskim stimulusima, te su usko povezani sa kognitivnim i emocionalnim efektima (Swanson, 2018). Emocionalni efekti psihodelika se odnose na generalno intenziviranje osjećaja (tj. emocija), proširivanje spektra emocionalnog doživljaja, te povećavanje svjesnog pristupa vlastitim emocijama (Swanson, 2018). Utjecaj na ego i osjećaj selfa ovisi od doze psihodelika, a ego disolucija se javlja najčešće pri visokoj dozi supstance (Swanson, 2018). Prethodna istraživanja psihodelika pokazuju da se ego disolucija koristi kao mjera procjene koja ima značajno mjesto pri istraživanju ovih koncepta. Oni koji dožive “potpunu” ego disoluciju u terapiji asistiranoj psihodelicima će vjerovatnije iskusiti pozitivne kliničke ishode u odnosu na one koji nisu doživjeli “potpunu” disoluciju ega (Swanson, 2018, prema Griffiths et al., 2008, 2016; Majic et al., 2015; Ross et al., 2016; Roseman et al., 2017). Pored niza eksternih faktora koje mogu utjecati na emocionalni doživljaj pojedinca za vrijeme psihodelične sesije, najznačajniji je utjecaj muzike, odnosno zvuka generalno (Swanson, 2018). Muzika je obično umirujućeg karaktera, emocionalno usmjerena, te popraćena ugodnim okruženjem, prigušenim osvjetljenjem, često sa povezom na očima (Roseman i sur., 2018). Povez na očima je vid poticanja usmjerenja ka unutrašnjim procesima, te smanjivanja mogućnosti distrakcije eksternog svijeta.

2.1. MDMA (eng. 3,4-methylenedioxymethamphetamine)

MDMA je fenetilamin (osnovna hemijska struktura) sa prstenastim supstituentima (dodane hemijske skupine) koji je u Merckovom indeksu (referentna knjiga koja sadrži informacije o hemijskim elementima, lijekovima i biološkim supstancama) klasifikovan kao entaktogen jer ga karakteriše poticanje empatije, odnosno suosjećanja prema sebi i drugima (Feduccia i sur. 2019). Nadalje, MDMA podstiče otpuštanje sljedećih neurotransmitera: serotonin, norepinefrin i dopamin (ostvaruje biološke efekte navedenih neurotransmitera); te može djelovati izravno na određene adrenergičke, kolinergičke i serotonergičke receptore (Feduccia i sur., 2019 prema

Feduccia i sur., 2018). Otpuštanje serotonina uzrokovano primjenom MDMA, rezultuje obostranim smanjenjem aktivnosti amigdale, moždane strukture uključene u sticanje i pohranu zastrašujućih sjećanja, koja imaju značajnu ulogu u neurocirkularnom modelu PTSP-a (Varker i sur., 2021 prema Carhart-Harris i sur., 2015; Gamma i sur., 2000; Rauch i sur., 1998). Utvrđeno je da smanjena aktivnost pomenute moždane strukture zajedno sa pojačanom stimulacijom serotoninskog sistema, utječe na promjenu emocionalnih i kognitivnih procesa na način da potiče povećanje kognitivne fleksibilnosti, smanjuje reakcije na negativne podražaje, pojačava odgovore na pozitivne emocije, te doprinosi pozitivnijim ponašajnim obrascima i doživljavanju u socijalnom kontekstu, odnosno socijalnim situacijama (Varker i sur., 2021 prema Wagner i sur., 2019; Bedi i sur., 2009; Wardle & de Wit, 2014). MDMA također utječe na tijelo kroz otpuštanje kortizola, oksitocina, prolaktina i vazopresina (Varker i sur., 2021 prema Baumeister i sur., 2014; Carhart-Harris i sur., 2015; Feduccia & Mithoefer 2018). Ono što također karakteriše MDMA jeste unikatan farmakodinamski profil kod ljudi koji uključuje veću prosocijalnu sklonost, povećanu empatiju, intenziviran osjećaj međuljudske bliskosti, povećanu sposobnost tolerisanja uznemirujućih sjećanja, manju uznemirenost kao odgovor na socijalnu isključenost, te veću nagradu od ugodnih sjećanja (Feduccia i sur., 2019 prema Carhart-Harris i sur., 2014; Frye i sur., 2014; Hysek i sur., 2014; Kirkpatrick i sur., 2014; Bershad i sur., 2016). Fiziološki efekti jedne doze MDMA, prema Hysek i sur., (2012) uzrokuje privremena, ali podnošljiva povećanja srčanog ritma (tahikardija), krvnog pritiska (sistolički i dijastolički krvni pritisak) i tjelesne temperature kod zdravih ispitanika (Reiff i sur., 2020). Shodno spoznajama o mehanizmu djelovanja MDMA, proizašle su hipoteze o terapijskom djelovanju MDMA koje uključuju rekonsolidaciju sjećanja, efikasnije smanjenje straha, unapređenje terapijskog saveza, širenje “prozora tolerancije” za uznemirujuće misli ili iskustva, te reaktivacija ili intenziviranje osjetljivog perioda za doživljaj socijalne nagrade (Feduccia i sur., 2019 prema Nardou i sur., 2019; Mithoefer i sur., 2016; Feduccia i sur., 2018). Standardna “terapijska” doza MDMA je 125 mg, s efektima koji traju od 4 do 8 sati (Bird i sur., 2021 prema Johansen & Krebs, 2009; Krediet i sur., 2020). Negativna reputacija ove supstance proizlazi iz rekreativnog, nekontrolisanog i neodgovornog uzimanja u okolnostima koje nisu optimalne i takve da potiču pozitivni ishod MDMA. Većina smrti koja se desila zbog rekreativnog uzimanja MDMA, bila je povezana ili sa konzumacijom više droga istovremeno ili međudjelovanje upotrebe supstance, rizičnih ponašanja i okruženja (kao npr. dehidracija, pretjerana hidratacija ili pretjerani fizički naponi). Detaljne sistematske analize

potvrđuju ove nalaze, te zaključuju da je MDMA u “normalnim” dozama relativno sigurna terapija kada se primjenjuje u kontrolisanom okruženju (Bird i sur., 2021 prema Jones i sur., 2011; Kaye i sur., 2009; Mithoefer i sur., 2016; Illingworth i sur., 2020).

2.2. PSILOCIBIN

Psilocibin se klasifikuje kao biljni alkaloid deriviran iz triptaminskih prekursora, te se nalazi u raznim vrstama gljiva (Reiff i sur., 2020 prema Schultes i sur., 1992). Psilocibin se po unosu u tijelo metabolizira u psilocin, koji ima ulogu inhibitora transportera serotonina, te je i parcijalni agonist (aktivira receptor kada se na njega veže) 5-HT_{2A} receptora sa učinkovitošću aktivacije manjom od 40%. Nadalje, on se veže i na druge receptore poput: 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B}; specifičnim redoslijedom u skladu sa opadajućim afinitetima vezanja (Reiff i sur., 2020 prema Rickli i sur., 2016; Johnson i sur., 2019). Mehanizmi djelovanja psilocibina, koji se odnose na vezanje supstance sa serotoninskim receptorima, potvrđeni su s dvije studije u kojima je pokazano da primjena psilocibina, prethodno praćena ketanserinom (blokator 5HT-2A receptora), je rezultirala značajnom smanjenju učinaka tvari (Majić i sur., 2015 prema Kometer i sur., 2013; Vollenweider i sur., 1998). Pored ključne uloge serotoninskih receptora, interakcija sa drugim neurotransmiterima (npr. dopaminom ili noradrenalinom) može uveliko doprinijeti razlikama u djelovanju same supstance (Majić i sur., 2015 prema Halberstadt & Geyer 2011; Marona-Lewicka i sur., 2005; Nichols, 2004; Passie i sur., 2008).

Psihoaktivne komponente: psilocibin i psilocin; koje određene vrste gljiva sadrže su po prvi put izolovani iz vrste gljive po imenu “*Psilocybe mexicana*” u sklopu istraživanja mikologa Roger Heima, Albert Hofmanna i saradnika (Reiff i sur., 2020 prema Hofmann, 2009). Sistemska istraživanja ove supstance počinju 1962. godine kroz “Marsh Chapel Experiment”, kada su Walter Pahke i Timothy Leary htjeli da procijene potencijalna enteogena svojstva psilocibina na uzorku od dvadeset volontera, te su u konačnici potvrdili hipotezu o efektima psilocibina (Reiff i sur., 2020). U ovisnosti od doze unesenog psilocibina, izaziva različite efekte na čovjeka. Ukoliko se radi o visokoj dozi od 0.3 do 0.6 mg po kilogramu, može da izazove blage do duboke promjene u senzornoj percepciji, uključujući euforiju, sinesteziju, senzorne iluzije te slušne i vizualne halucinacije (efekti čija dužina trajanja ovisi od doze, te je najčešće između 3 i 6 sati). Naučnici iznose vrlo interesantne podatke, ukazujući da je psilocibin, kao i ostali klasični psihodelici

povezan sa promjenama u mozgu, kao što je hipofrontalnost (smanjeni protok krvi u prefrontalni korteks), te sa smanjenom povezanošću i neuronskom aktivnošću u ključnim regijama “default mode network-a”, neposredno nakon uzimanja supstance (Reiff i sur., 2020 prema Carhart-Harris i sur., 2014). Neugodni efekti psilocibina se mogu ogledati u strahu ili uvjerenju da trenutno stanje neće proći nikada, kao i u fiziološkim poteškoćama poput mučnine, povraćanja i prolazne glavobolje (Reiff i sur., 2020 prema Dinis-Oliveira, 2017; Passie i sur., 2002; Nicholas i sur., 2018; Bogenschutz & Ross, 2016; Johnson i sur., 2012; Griffiths i sur., 2016). Pored istraživanja efekata i terapijskog liječenja depresije uz pomoć psilocibina, dolazi do porasta istraživanja psilocibina u tretmanu poremećaja raspoloženja i opsesivno-kompulzivnih poremećaja (otpornih na liječenje), te anksioznosti od smrti, kao i poremećaji vezani za upotrebu duhana i alkohola (Reiff i sur., 2020). FDA (Food and Drug Administration) je 2018. godine dodijelila status ubrzanog razvoja psilocibinu klasifikujući supstancu kao “probojnu terapiju” za tretiranje depresije otporne na liječenje, čime dobija status supstance koja je prioritetna za razmatranje u regulatornom procesu (Reiff i sur., 2020).

3. PTSD (eng. Post-traumatic stress disorder)

Posttraumatski stresni poremećaj je čest poremećaj koji (u ovisnosti od težine) otežava svakodnevno funkcionisanje pacijentima. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO), anketa o mentalnom zdravlju na uzorku od 68 894 učesnika u 24 zemlje ukazuje da je 70.4% uzorka iskusila neku životnu traumu (Bird i sur., 2021 prema Kessler i sur., 2017). Tipični simptomi koji se vezuju za PTSP pojavljuju se nakon izloženosti jednom ili više traumatskih događaja, koji mogu biti povezani sa izloženošću stvarnoj ili prijetećoj smrti (npr. rat), ozbiljnom ozljeđivanju ili seksualnom nasilju (American Psychiatric Association, 2013). Ono što je važno naglasiti je da posttraumatski stresni poremećaj može nastati i kao posljedica svjedočenja traumatskom događaju(ima) koji su se dogodili drugima, pored izravnog doživljavanja istog. Nadalje, česti simptomi osoba sa PTSP-em su oni koji se ogledaju u uznemirujućim, ponavljajućim sjećanjima na traumatski događaj koja se pojavljuju bez ikakve kontrole. Drugi simptomi koji mogu biti prisutni se odnose na snove uznemirujućeg karaktera u kojima je afekt i/ili sadržaj sna povezan s traumatskim događajem (ima), te disocijativne reakcije (npr. “flashback-ovi”), kada se osoba ponaša ili osjeća kao da se traumatski događaj(i) ponavljaju. Također osobe mogu

doživljavati intenzivnu psihološku patnju pri izlaganju unutrašnjim ili vanjskim podražajima koji podsjećaju na neki aspekt traumatskog događaja, što može izazvati i fiziološku reakciju kod pojedinca. Neke od kognitivnih promjena nastalih ili pogoršanih nakon traumatskog događaja se odnose na: nemogućnost prisjećanja važnih aspekata traumatskog događaja (najčešće zbog disocijativne amnezije), iskrivljena shvatanja o uzrocima i posljedicama traumatskog događaja, te niz poremećaja raspoloženja koja se ogledaju u negativnim uvjerenjima, ustrajnim stanjima negativnih emocija, otuđenost od drugih, smanjenom interesu za sudjelovanje u aktivnostima, i nemogućnošću doživljavanja pozitivnih emocija. Važno za istaći jeste to što osobe sa PTSP-em doživljavaju česte promjene u pobuđenosti i reaktivnosti, koje su povezane sa traumatskim događajem, a počele su se pojavljivati ili pogoršavati nakon traumatskog događaja. Takve promjene se mogu manifestovati kroz razdražljivo ponašanje ili ispade bjesa, samouništavajuće ponašanje, intenzivno reagovanje na iznenadni podražaj, poremećaje pažnje, poteškoće sa koncentracijom, te smetnje spavanja (American Psychiatric Association, 2013). Više od 80% onih sa PTSP (posttraumatski stresni poremećaj) dijagnozom imaju neki komorbidni poremećaj (Mitchell, Ot'alora, van der Kolk, Shannon, Bogenschutz, Gelfand & Yazar-Klosinski, 2023). Najučestaliji komorbidni poremećaj je veliki depresivni poremećaj (Bird i sur., 2021 prema Center for Substance Abuse Treatment 2014). PTSP je povezan sa povećanom smrtnošću i kardio-metaboličkom morbidnošću, kao i sa povećanim rizikom od suicida. (Feduccia, Jerome, Yazar-Klosinski, Emerson, Mithoefer & Doblin, 2019). Tarrier & Gregg (2004) ukazuju da oni koji pate od PTSP-a imaju šest puta veću vjerovatnoću da će počiniti samoubistvo (Smith i sur., 2022). Neke od negativnih konsekvenci posttraumatskog stresnog poremećaja na pojedinčev svakodnevni život mogu biti: narušeni odnosi, depresija, narušene kognitivne sposobnosti i psihosocijalno funkcionisanje, kao i zloupotreba supstanci (Feduccia i sur., 2019). Popratne pojave PTSP-a često čine ljude radno-nesposobnim što u velikoj mjeri utječe na društvo i na potencijalnu radnu snagu koja biva veliki finansijski teret za državne sisteme. Kao i za većinu mentalnih poremećaja, tako i za PTSP postoji farmakoterapija, te različiti oblici psihoterapije. Međutim, efektivnost tretmana usmjerenih na liječenje PTSP-a nije na najzavidnijem nivou, te naučnici sagledavaju i alternativne pravce liječenja, koji imaju naučno uporište, kako bi obuhvatili i one pacijente koji su rezistentni na postojeće terapije. Osvrćući se na globalnu sliku svijeta, kao i recentnu historiju, svjedočimo nizu ratova, prirodnih nepogoda, globalnih zaraza itd. Takve okolnosti povećavaju rizik za razvijanje i održavanje mentalnog poremećaja poput PTSP-a. Američka agencija za hranu i

lijekove (FDA) je odobrila i klasifikovala kao najučinkovitiju farmakoterapiju: sertralin (Zoloft) i paroxetin (Paxil) (Mitchell et al., 2023). Procjenjuje se da 40% do 60% pacijenata zapravo ne odgovaraju na ove supstance (Mitchell et al., 2023, prema Steenkamp, Litz, Hoge & Marmar, 2015). Određene osobe koje boluju od posttraumatskog stresnog poremećaja, imaju poteškoće da procesuiraju i verbalizuju traumatska sjećanja, te u tim slučajevima primarna, preporučena farmakoterapija biva neadekvatna (Varker i sur., 2021 prema Wild & Gur, 2008). Pored farmakoterapije, postojeće, empirijski potkrijepljene psihoterapije za traumu, kao što su prolongirano izlaganje i kognitivno-bihevioralna terapija smatraju se jednim od najboljih tretmana za PTSP, međutim i dalje postoji procenat onih koji ne uspijevaju odgovoriti na tretman ili se ne uspijevaju riješiti simptomatologije ili jednostavno odustaju od ovakvog tretmana (Mitchell et al., 2023, prema Mavranouzouli 2020 & Alexander i sur., 2012 & Davis i sur., 2022). Provedena je meta-analiza s ciljem evaluacije učinkovitosti psihoterapije usmjerene na traumu, u odnosu na farmakoterapiju za PTSP. Autori zaključuju da psihoterapija ima značajno veću i dugotrajniju učinkovitost, odnosno efektivnost smanjenja simptoma PTSP-a. (Lee DJ i sur., 2016, prema Feduccia i sur., 2019). Lee DJ i sur., (2016) su usporedbom kontrolne i eksperimentalne grupe (grupe koja je uzimala “SSRI” - Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina) zaključili da su učesnici u eksperimentalnoj grupi imali neznačajne ili niske/umjerene efekte, dok su psihoterapije fokusirane na traumu varirale od malog do velikog efekta. Uzimajući u obzir mehanizam djelovanja MDMA (supstituirani amfetamin) koji indukuje otpuštanje serotonina vezujući se za presinaptičke transportere serotonina, naučni krugovi uočavaju da bi MDMA mogao biti jedna od alternativnih terapija za PTSP (Mitchell i sur., 2023, prema Mitchell i sur., 2021).

4. PSIHOTERAPIJA POTPOMOGNUTA PSIHODELICIMA

Najčešće korištene psihoterapijske paradigme potpomognute psihodeličnim supstancama su: psiholitička i psihodelična terapija (Reiff i sur., 2020 prema Bogenschutz & Ross, 2016; Grof 2008). Psiholitička terapija se razvijala u Europi od 1950-ih do 1970-ih godina, te je dobila ime po Ronald Sandisonu. Odnosi se na ponavljanje, male doze LSD-a; koje su se davale kroz više seansi, u kontekstu psihodinamski i psihoanalitički usmjerenih terapija (Passie i sur., 2022 prema Barolin 1961). S druge strane psihodelična terapija je razvijana u Americi istovremeno unutar egzistencijalističke i humanističke škole psihologije, te služi kao pripremna terapija, popraćena

jednom ili više velikih doza psihodelija s ciljem stvaranja ugodnog ozračja i pripreme učesnika za “intenzivno i nadnaravno iskustvo”, koje se potom analiziralo i procesuiralo kroz integrativnu terapiju nakon psihodelične sesije (Reiff i sur., 2020 prema Garcia-Romeu & Richards 2018). Recentna istraživanja MDMA-a, ukazuju na korištenje kombinacije psiholitičke i psihodelične terapije, dok kod većine recentnih studija ispitivanja efekata psilocibina, dominantna je psihodelična terapija (Reiff i sur., 2020 prema Griffiths i sur., 2016; Carhart-Harris i sur., 2016; Ross i sur., 2016; Mithoefer, 2013). Nadalje, psihoterapija potpomognuta psihodelicima, koja sadrži elemente psiholitičke i psihodelične terapije, obično uključuje tri faze, odnosno tri sesije: priprema, seanse sa primjenom supstance (jedna do tri seanse s umjerenim do visokim dozama psihodelika), te integracijske sesije (Reiff i sur., 2020 prema Nielson & Guss, 2018). U okviru pripremne sesije, terapeuti facilitiraju proces samootkrivanja kod klijenata, usmjeravajući ih na dublje istraživanje lične, životne prošlosti, prepoznavanje i razumijevanje simptoma, namjera, s krajnjim ciljem prepoznavanja mogućnosti za emocionalni i psihološki razvoj. Također, zadatak terapeuta je da edukuju pacijenta o tome šta može očekivati tokom sesije sa primjenom supstance, kao i stvaranje povjerenja i terapijskog savezništva (Reiff i sur., 2020 prema Pollan, 2018; Grof, 2008). U fazi primjene supstance, pacijent je u društvu muškog i ženskog asistenta koji su dio terapijskog tima, što zapravo odražava integritet i sigurnost terapijskog odnosa, kako ne bi dolazilo do seksulane pristrasnosti, koja se uveliko prožimala u prošlosti koristeći MDMA u psihoterapijskom procesu 1980-ih godina (Reiff i sur., 2020 prema Passie, 2018). Nadalje, primjena supstance se dešava u ugodnom prostoru, koji je namješten na način da izgleda poznato i neuznemirujuće kako obično izgledaju medicinske ustanove. Nakon primjene supstance, pacijent biva usmjeren i ohrabren da svoju pažnju usmjeri na introspekciju, te mu se daje mogućnost slušanja muzike i nošenja poveza za oči (Reiff i sur., 2020 prema Pollan, 2018; Ross i sur., 2016; Mithoefer, 2013; Grof, 2008). Muzika i povez, mogu pomoći osobi da se usmjeri na unutrašnje procese i samim tim efektivnije dođe do spoznaja i perspektive koja će utjecati na pacijentovo liječenje. Za vrijeme trajanja psihodelične sesije (6 do 8 sati) terapeut sluša pacijenta sa empatijom, te zadržava nenametljiv, neutralan terapijski pristup. Ono što usmjerava iskustvo jeste sami efekat uzete supstance, kao i sadržaj pacijentovih misli. Terapeut stremi ka tome da potiče osjećaj sigurnosti, otvorenosti i povjerenja (Reiff i sur., 2020 prema Pollan, 2018; Mithoefer, 2013). Tokom integracijske sesije, kroz suradnju između terapeuta i pacijenta, nastoji se raditi na interpretaciji sadržaja psihodeličnog iskustva, kako bi se oblikovale stečene spoznaje i integrisale

u smislen i dugoročan osobni razvoj. Nesvakidašnje misli, ideje i koncepti koje se pojavljuju tokom psihodelične sesije (kao i interpretacije istih) služe osobi kao uvid i glavni alat osobnog razvoja (Reiff i sur., 2020 prema Pollan, 2018; Grof, 2008; Nielson & Guss, 2018). U konačnici terapijski efekat, prema mišljenju stručnjaka je rezultat interakcije supstance, pacijentovog “mindseta”, eksternih faktora (npr. potencijalnih distraktora) i terapijskog osoblja (Reiff i sur., 2020 prema Hofmann, 2009; Mithoefer, 2013; Garcia-Romeu & Richards, 2018). Iznad opisani faktori pored same supstance, često se nazivaju “set and setting” koji smanjuju vjerovatnoću nepovoljnih ishoda, čak i kada se osoba suoči sa izazovnim i bolnim iskustvom, koje je važan dio terapijskog procesa (Reiff i sur., 2020).

5. UPOTREBA PSIHODELIKA U TRETMANU PTSP-a SA AKCENTOM NA MDMA

Usljed potrebe za pronalaskom adekvatnijeg tretmana za PTSP, autori su se upustili u istraživanje potencijalnih terapijskih benefita psihoaktivnih supstanci, poput ketamina, LSD-a, MDMA-a, psilocibina i drugih. Ketamin je razvijen kao generalni anestetik, te je posljedično postao rekreativna droga koja se uveliko zloupotrebljava daleko od kontrolisanih, stručnih inicijacija (Varker i sur., 2021 prema Jansen, 2000). Iako su trenutno poprilično nepoznati biološki mehanizmi odgovorni za efekat ketamina na simptome PTSP-a, životinjske studije pokazuju da hronični stres smanjuje sinaptičku gustoću i složenost u prefrontalnom korteksu i hipokampusu, pri čemu se ti učinci poništavaju nakon liječenja ketaminom (Varker i sur., 2021 prema Li i sur., 2011). Naime, Pradhan i sur., (2018) su proveli istraživanje koje je ispitalo potencijalni terapijski efekat ketamina kod populacije sa PTSP-em rezistentnim na terapiju. Uzorak od 20 učesnika (N=20) metodom slučajne raspodjele je podijeljen u dvije grupe: 1) grupa koja prima jednu dozu ketamina uz TIMBER (vrsta psihoterapije specijalizovane za PTSP); 2) grupa koja prima placebo infuziju i istu vrstu psihoterapije (TIMBER). 24 sata nakon podvrgavanja ketaminu ili placebo, svi ispitanici su iskusili smanjenje PTSP simptoma na glavnim mjerama: PCL i CAPS. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa, međutim dužina trajanja efekta je bila dugotrajnija u grupi sa ketaminom, u odnosu na placebo grupu. Zaključno, autori potvrđuju da su dokazi efikasnosti ketamina u kombinaciji sa psihoterapijom poprilično oskudni, te je potrebno više studija na većim uzorcima, kako bi se u konačnici mogao izvući validan zaključak o djelotvornosti ketamina u ovom kontekstu (Varker i sur., 2021). Nadalje, LSD (lysergic acid

diethylamide) je polusintetički serotonergički halucinogen koji izaziva psihosenzorne promjene, pojačava emocionalne reakcije i mijenja kogniciju, što se povezuje sa novim doživljajem “selfa”, odnosa i objekata (Varker i sur., 2021 prema Geyer i sur., 2009; Gasser i sur., 2014). Iako su vrlo oskudna istraživanja terapijskog korištenja LSD-a za tretiranje PTSP-a, studija Oehen & Gasser (2022) sugeriraju da primjena LSD-a i MDMA-a u grupnoj terapiji pojačava i produbljuje individualni terapijski proces, te ga čine terapijski učinkovitijim u pogledu ishoda. Iako je istraživanje psilocibina usmjereno ka tretmanu depresije, pretpostavlja se da psilocibin može imati pozitivan efekat kod populacije ljudi sa PTSP-em. Takav efekat se ogleda u tome da psilocibin može ublažiti reakcije straha tokom ponovnog proživljavanja traumatskih sjećanja. Uzimajući u obzir da su depresivne i negativne misli dio simptomatologije ljudi sa PTSP-em, mogućnost psilocibina da intenzivira pozitivna emocionalna stanja bi zapravo mogao biti jedan od načina kako psilocibin može djelovati terapijski na ovu populaciju (Bird i sur., 2021). Kako bi to tvrdili, potrebno je provesti istraživanja koja govore u prilog postavljenim hipotezama. Studije na životinjama, preciznije miševima, pokazuju zapanjujuće nalaze iz kojih proizlaze spoznaje o mehanizmima djelovanja MDMA. Naime, pokazano je u jednoj od studija da MDMA povećava gašenje sjećanja povezanih sa strahom, tako što dolazi do povećanog izražavanja moždanog neurotrofnog faktora (BDNF) u amigdali. Nadalje, studije koje su provedene na ljudima, koristeći mjerenje BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) aktivnosti, pokazuju da je MDMA povezan sa smanjenom BOLD aktivnošću amigdale za vrijeme prikazivanja negativnih emocionalnih podražaja (Mitchell i sur., 2023, prema Zimmerman, Benjamin & Seijas-Rodriguez 2022). Sumirajući nalaze istraživanja mehanizama djelovanja MDMA možemo reći da MDMA ostvaruje terapijski efekat kroz amigdalarnu serotonergičku funkciju čiji disbalans doprinosi održavanju PTSP-a, te funkcija koja reguliše ponašanja zasnovana na strahu. Tumačenje mehanizama djelovanja MDMA je višeslojno i postoje špekulacije da MDMA potiče ponovno otvaranje krucijalnog oksitocin-zavisnog perioda neuroplastičnosti koji se inače zatvara poslije adolescencije. MDMA ima potencijal da olakša obradu i oslobađanje uspomena negativne valencije (traumatskih uspomena) povezane sa PTSP-em (Mitchell i sur., 2023). Uzimajući u obzir pretpostavljenu djelotvornost MDMA-a koji indukuje otpuštanje serotonina vezujući se za presinaptičke transportere serotonina, naučni krugovi uočavaju da bi MDMA mogao biti jedna od alternativnih terapija za PTSP (Mitchell i sur., 2023, prema Mitchell i sur., 2021). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je 16. augusta 2017. godine prepoznala terapiju liječenja uz

pomoć MDMA-a, dodjelivši joj posebni status ubrzanog razvoja, koji predstavlja veoma značajan korak na putu mogućnosti da bude dostupna i legalna terapija svim onim kojima je potreban ovakav vid liječenja (Feduccia i sur. 2019). Nadalje, efikasnost MDMA se ispitivala u kliničkoj studiji Mithoefera i sur. (2011) koja je uključivala slučajnu raspodjelu eksperimentalne i kontrolne grupe, s ciljem procjene učinkovitosti MDMA u tretmanu hroničnog PTSP-a. Ispitivanje je uključivalo uzorak od 23 učesnika. Uzorak su sačinjavali ispitanici koji imaju PTSP rezistentan na terapiju i 3 mjeseca neuspješnog tretmana koristeći SSRI, uz 6 mjeseci psihoterapije. Ispitanici su podijeljeni u eksperimentalnu i placebo grupu. Eksperimentalna grupa je podrazumijevala psihoterapiju potpomognutu MDMA-om (125 mg oralno, uz mogućnost dodatne doze od 62,5 mg). Mjere procjene (CAPS) su primjenjivane pri početnoj tački, 4 dana nakon svake eksperimentalne sesije i 2 mjeseca nakon druge sesije. Prije podvrgavanja eksperimentalnim sesijama, rezultati korištene skale CAPS su iznosili 79.6 (SD=8.1) za placebo grupu, te 79.2 (SD=6.6) za MDMA grupu ($p=0.966$). Rezultati na CAPSU tri do 5 dana nakon prve eksperimentalne sesije su iznosili 74.1 (SD=10.3) za placebo grupu, te 37.8 (SD=8.4) za MDMA grupu ($p=0.013$), dok su rezultati na istoj skali tri do 5 dana nakon druge eksperimentalne sesije iznosili 66.8 (SD=8.0) za placebo grupu i 29.3 (SD=6.5) za MDMA grupu ($p=0.002$). U konačnici 2 mjeseca nakon druge eksperimentalne sesije rezultati na primarnoj mjeri su iznosili 59.1 (SD=9.4) za placebo grupu, u odnosu na 25.5 (SD=7.7) za MDMA grupu ($p=0.013$). Statistički značajan procenat ispitanika u MDMA grupi je iskustvo smanjenje simptoma na CAPS-u, u odnosu na kontrolnu, placebo grupu. S ciljem ispitivanja dugoročnog efekta terapije potpomognute MDMA, autori su koristili mjere procjene (CAPS) 17 do 24 mjeseca nakon dvije sesije u kojima je korišten MDMA, na istom uzroku kao u prethodnom istraživanju. 16 učesnika je ispunilo sve mjerne skale kroz 3.5 godine, te su autori uvidjeli da nije bilo značajnih razlika u prosječnim rezultatima CAPS-a u vremenskoj tački neposredno nakon završetka ispitivanja i finalnoj vremenskoj tački procjene ispitanika. U prosjeku, ispitanici eksperimentalne grupe konzistentno pokazuju značajno smanjenje simptoma PTSP-a (statistički i klinički gledano), što sugerše mogućnost dugoročnog efekta terapije koja je upražnjena (Reiff i sur., 2020 prema Mithoefer i sur., 2013). Nadalje, autori su ispitivali efekat MDMA na liječenje PTSP-a u okvirima podržavajuće psihoterapije na populaciji koja je uključivala pripadnike službi, vatrogasaca, policajaca i veterana. Slučajnom raspodjelom, učesnici su raspodijeljeni u tri MDMA grupe: niska doza (30 mg), srednja doza (75 mg) ili visoka doza (125 mg). Eksperimentalni nacrt je uključivao

dvostruko slijepu tehniku. Tokom sesija sa MDMA-om implementirala se psihoterapija uz podršku pomenute supstance. Primarne mjere procjene su podrazumijevale prosječne promjene na CAPS (Clinician Administered PTSD Scale). Grupe srednjih i visokih doza su pokazale značajno veće smanjenje simptoma, u odnosu na grupu koja je primala malu dozu (mala doza: 211.4, SD=12.7; srednja doza: 258.3, SD=9.8; $p=0.0005$; visoka doza group: 244.3, SD=28.7; $p=0.004$). Rezultati su se uspoređivali između početnog mjerenja i jednog mjeseca nakon druge eksperimentalne sesije. Nije bilo značajnih razlika između grupe u kojoj je primijenjena srednja doza, u odnosu na grupu u kojoj je primijenjena visoka doza. Remisija simptoma se pojavila kod 86% ispitanika u grupi srednje doze, 58% u grupi visoke doze, te 29% u grupi niske doze (Mithoefer, Mithoefer Feduccia, Jerome, Wagner & Doblin 2018).

Možemo reći da su Mitchell i sur., (2023) sprovedli istraživanje koje je superiorno u pogledu metodologije i koristi se kao glavna referenca pri zagovaranju legalizacije i dostupnosti ovakve vrste tretmana kod nadležnih organa. Naime, ispitivali su efektivnost MDMA podržavajuće terapije za tretman PTSP-a, te su rezultati istraživanja obećavajući. Bavili su se procjenom efikasnosti i sigurnosti MDMA podržavajuće terapije kod pojedinaca koji pate od PTSP-a. Učesnici su bili podijeljeni u dvije grupe, eksperimentalnu i kontrolnu, te su primali tri doze MDMA ili placebo u kontrolisanom, kliničkom okruženju, u prisutnosti terapijskog tima. Ključni mjerni instrumenti su bili CAPS-5 (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5) i SDS (Safety Data Sheets), te su učesnike procjenjivali neovisni, “zaslijepljeni”, dijagnostički procjenjivači, što doprinosi smanjenju potencijalne pristrasnosti jer ni sami istraživači (istraživački asistenti) nisu znali da li se prima, odnosno daje placebo ili MDMA. Rezultati pokazuju statistički značajnu razliku rezultata u eksperimentalnoj grupi sa MDMA, što je pokazano promjenom ukupnih rezultata instrumenta CAPS-5 (simptomatologija PTSP-a) od početne vrijednosti do 18 sedmica nakon (Mitchell i sur., 2023). Efekat između grupa (kontrolne i eksperimentalne), uključujući podržavajuću terapiju u obje grupe, usporedbom istih, veličina efekta MDMA grupe iznosi 2.1, dok veličina efekta u placebo grupi iznosi 1.2. Također, rezultati na SDS su značajno manji kod grupe MDMA podržavajuće terapije, u odnosu na placebo podržavajuću terapiju, procjenjivane kroz period od 18 sedmica, što nam govori o značajno smanjenom funkcionalnom oštećenju eksperimentalne grupe. Nakon 18 sedmica, na posljednjoj vremenskoj tački mjerenja primarne studije, 28 od 42 (67%) učesnika eksperimentalne (MDMA) grupe nisu ispunjavali dijagnostičke kriterije za PTSP, u odnosu na kontrolnu (placebo) grupu u kojoj 12 od 37 (32%) učesnika nije

ispunjavalo kriterije PTSP-a nakon tri sesije. Međutim, postoje i negativne nuspojave koje su se dešavale u periodu između prve eksperimentalne sesije do zadnje integrativne sesije. Prateći negativni efekti su bili privremenog karaktera, te su vremenom nestajali, dok su pozitivni efekti ostajali dugoročno. Negativne konsekvence su se odnosile na mučninu, osjećaj hladnoće, smanjenje apetita, stezanje mišića, te hiperhidroza. Ove nuspojave su preovladavale u MDMA grupi, te su bile blagog do umjerenog intenziteta. Ono što je također bilo karakteristično za eksperimentalnu grupu, je privremeno povećanje krvnog pritiska i srčanog ritma. Kao važno, ističemo da nije bilo povećanja neželjenih događaja povezanih sa suicidom u MDMA grupi, dok su suicidalne ideje bile minimalne kroz studiju i zastupljene su bile skoro samo u placebo, kontrolnoj grupi (Mitchell i sur., 2023). Rezultati ove studije ilustruju benefite MDMA podržavajuće terapije, te potencijalne superiornosti takvog tretmana nad već postojećom farmakoterapijom, koja se trenutno nalazi na vrhu liste FDA kao tretman za PTSP. (Mitchell i sur., 2023). Autori se referišu na studije u kojima su poredili zasebno efektivnost sertralina i paroksetina, uspoređujući sa kontrolnom, placebo grupom, te zaključuju da je veličina efekta za tretiranje PTSP-a ubjedljivo najveća u uslovima MDMA podržavajuće terapije, s tim da direktna usporedba bi bila nužna kako bi mogli doći do validnijeg zaključka. Sve dok se MDMA podržavajuća terapija ne uspoređi s terapijama usmjerenim na traumu u randomiziranom ispitivanju, ne možemo sa sigurnošću tvrditi o učinkovitosti i podnošljivosti pomenutih tretmana (Feduccia i sur., 2019). Također, ishod ove studije ukazuje da MDMA povećava efekte podržavajuće terapije, koja je bila prisutna u obje grupe učesnika (placebo i MDMA grupa), ali čiji se efekti značajno povećavaju u eksperimentalnoj grupi (Mitchell i sur., 2023). Istraživanja o učinku MDMA na procesiranje emocionalnih informacija koristeći slikovne tehnike prikaza mozga su pokazale važne uvide. Naime, sprovedeno je dvostruko slijepo, randomizirano istraživanje koristeći fMRI (funkcionalna magnetna rezonanca) na zdravim volonterima (n=9). Rezultati pokazuju da tokom vrhunca učinka MDMA supstance, MDMA je smanjio reaktivnost amigdale na prikazana ljuta lica (ona sa facijalnom ekspresijom emocije ljutnje), ali ne i na uplašena lica, te je identifikovana pojačanu aktivnost ventralnog striatuma na sretna lica. Također, učesnici u grupi MDMA, su bolje prepoznavali pozitivne facijalne ekspresije i imali su većih poteškoća u prepoznavanju negativnih, u odnosu na placebo grupu (Reiff i sur., 2020 prema Bedi i sur., 2009; Wardle i sur., 2014). Evaluacija efikasnosti MDMA i SSRI-s sprovedena od strane Feduccia i sur., (2019), sugerise da rezultati nekoliko istraživanja na skali za procjenu PTSP-a

prema DSM-IV (CAPS-IV) pokazuju značajan efekat MDMA, u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$), sa velikim učinkom između-grupa, s Cohenovom d veličinom efekta od 0,9; što je otprilike dvostruko više od paroksetina (0,45-0,56) i trostruko više od sertralina (0,31-0,37). Nadalje, pored same efikasnosti MDMA podržavajuće terapije, važan benefit koji se ističe u istraživanjima, odnosi se na dugotrajnost učinka. Naime, pokazano je da efekti MDMA podržavajuće terapije traju 12 mjeseci kod velikog broja učesnika, preciznije 67.8% od ukupno 90 učesnika nisu ispunjavali dijagnostičke kriterije, dok uputstva za paroksetin (12 sedmica) i sertralin (3 sedmice) navode da dugoročna učinkovitost nije ispitivana (Feduccia i sur., 2019). Dodatni benefiti koji autori naglašavaju tiču se načina uzimanja supstance MDMA u pojedinačnim dozama u razmacima od po mjesec dana u kontrolisanom okruženju, u odnosu na svakodnevno doziranje paroksetina ili sertralina. Kao na primjer, faktor suradnje nije stvarao poteškoću u istraživanjima s MDMA, jer se sve doze primjenjuju u strogo kontrolisanim uslovima pod nadzorom stručnjaka, dok SSRI lijekovi ovise o pojedinčevoj disciplini svakodnevnog uzimanja, što može biti izazovno zbog kognitivnih i ponašajnih poteškoća koje mogu pratiti osobe sa PTSP-em (Feduccia i sur., 2019 prema Keller i sur., 2010). Potom, zabilježene nuspojave su značajno manje nakon primjene MDMA primarno zbog manjeg broja doziranja, uz postojanje drugih faktora. Većina nuspojava je zabilježena na dan primjene MDMA i većinski smanjena u nadolazećim danima. S druge strane, nuspojave koje se vezuju uz sertralin i paroksetin su dugotrajnije uslijed kontinuirane prisutnosti lijeka u krvnoj plazmi tokom 12 sedmica liječenja (Feduccia i sur., 2019). Nuspojave koje su prijavljene u jednoj od studija MDMA podržavajuće terapije za tretman PTSP-a su prijavljene sedam dana nakon MDMA sesije, te su uključivale anksioznost, vrtoglavicu, depresivno raspoloženje, umor, glavobolju, stezanje ili grčenje čeljusti, gubitak apetita, mučninu i napade panike (Feduccia i sur., 2019 prema Mithoefer i sur., 2019).

6. DEPRESIJA

Veliki depresivni poremećaj je široko rasprostranjen mentalni poremećaj, koji pogađa više od 300 miliona svjetske populacije (Davis, Barrett, May, Cosimano, Sepeda, Johnson & Griffiths, 2021). Simptomi koji se vežu za veliki depresivni poremećaj moraju biti prisutni gotovo svakodnevno (osim simptoma promjene tjelesne težine i suicidalnih promišljanja), kako bi zadovoljili dijagnostičke kriterije na osnovu kojih se dijagnosticira veliki depresivni poremećaj (American

Psychiatric Association, 2013). Potrebna je prisutnost pet (ili više) sljedećih simptoma u periodu od dvije sedmice, te da ti simptomi predstavljaju promjenu od ranijeg funkcionisanja (kao preduslov dijagnoze pomenutog poremećaja): 1) depresivno raspoloženje veći dio dana; 2) značajno smanjenje doživljaja zadovoljstva u svim ili gotovom svim aktivnostima veći dio dana; 3) znatan gubitak ili dobivanje tjelesne težine (bez namjere-dijete); 4) poremećaji spavanja (nesanica ili pretjerano spavanje); 5) psihomotorni nemir (opaženo i od strane drugih, pored subjektivnog osjećaja); 6) umor ili gubitak energije; 7) osjećaj bezvrijednosti ili krivnje; 8) kognitivne poteškoće (poteškoće u mišljenju, pažnji ili donošenju odluka); 9) ponavljajuće misli o smrti ili suicidu (ili pokušaj ili planiranje suicida) (American Psychiatric Association, 2013). Nadalje, pomenuti simptomi traju gotovo cijeli dan, skoro svakodnevno, najmanje dvije uzastopne sedmice. Depresivna epizoda koju karakterišu spomenuti simptomi je popraćena klinički značajnom patnjom ili oštećenjima u esencijalnim područjima funkcionisanja, poput: socijalnog, radnog, i/ili drugim važnim životnim sferama (American Psychiatric Association, 2013). Veoma je važno napraviti distinkciju između potencijalnog objašnjenja simptoma psihoaktivnim tvarima, drugim zdravstvenim stanjima, drugim mentalnim poremećajima, te maničnim ili hipomaničnim epizodama (American Psychiatric Association, 2013).

Depresije se tretira farmakoterapijom, kao i različitim vrstama psihoterapije. No, uprkos tome postoje izazovi pri pronalasku terapije koja će biti učinkovita i obuhvatna za sve one kojima je potrebna. Postoji značajan broj farmakoterapija razvijenih za depresiju, međutim te farmakoterapije imaju ograničenja koja se ogledaju u limitiranoj efikasnošću, štetnim efektima, te se povezuju i sa problemima pridržavanja kod samih pacijenata, budući da iziskuju svakodnevnu i odgovornu upotrebu (Davis i sur., 2021). Cipirani i sur., (2018) su istraživali efikasnost i prihvatljivost 21 različitih antidepresiva za tretman velikog depresivnog poremećaja kod odraslih. Kroz sistematski pregled i meta-analizu autori su utemeljili ispitivanje na 522 dvostruko slijepa, randomizirana, kontrolisana istraživanja koja su sprovedena u periodu od 1979 g. i 2016 g., sa prosječnim trajanjem 8 sedmica. Rezultati analiza tako velikog broja naučnih članaka sugerišu da je kombinovana veličina učinka (svi antidepresivi objedinjeni) u odnosu na placebo iznosila 0,3 (Johansson, 2023). Shodno tome, očigledno je da postoje veliki izazovi pri pronalasku adekvatnog i obuhvatnog tretmana koji će biti učinkovit što većem postotku depresivnih pacijenata. Mehanizam djelovanja većine farmaceutske supstance za tretiranje velikog depresivnog poremećaja se ogleda u povećanju nivoa monoaminskih neurotransmitera kao što su norepinefrin

i serotonin (najčešće kroz blokiranje “ponovne apsorpcije”) (Davis i sur., 2021, prema Morilak DA i sur., 2004). Neuspjelost dva ciklusa tretiranja depresije farmakoterapijom, odnosno antidepresivima se općenito klasifikuje kao pacijenti sa depresijom otpornom na liječenje (Goodwin, Aaronson, Alvarez, Arden, Baker, Bennett & Malievskaia 2022). Ono što je karakteristično kod ove skupine pacijenata jeste to što oni imaju veći intenzitet i trajanje bolesti, rizik od samoubistva, invalidnost, fizičke bolesti, incidenciju hospitalizacija i ekonomske troškove, u odnosu na pacijente sa depresijom koji odgovaraju na liječenje, odnosno tretman (Goodwin i sur., 2022). Generalno, veliki depresivni poremećaj je povezan sa visokom stopom smrtnosti, većinski zbog počinjenog suicida, ali ne i isključivo iz tog razloga (American Psychiatric Association, 2013). Upravo zbog višestruko negativnog utjecaja depresije na svjetsku populaciju, nužno je sprovesti više istraživanja i tragati za alternativnim načinima liječenja koji mogu imati brži i održiviji antidepresivni efekat (Davis i sur., 2021).

7. UPOTREBA PSIHODELIKA U TRETMANU DEPRESIJE SA AKCENTOM NA PSILOCIBIN

Analizom dostupne literature, uočavamo da su istraživanja na ovu temu najviše usmjerena ka korištenju psilocibina za tretman depresije. Sistematski pregled koji je uključivao analizu dostupnih naučnih članaka je pored psilocibina uključivao i pregled naučne literature vezane za tretman depresije koristeći LSD i DMT. Autori nisu pronašli studije koje su se bavile korištenjem LSD-a u terapijsku svrhu liječenja depresije. Također, nisu pronađene kliničke studije koje su ispitivale djelovanje samog DMT-a u liječenju depresije, budući da su sve analizirane studije koristile ajahuasku, što predstavlja svojevrsni problem pri zaključivanju jer se ajahuaska uzima u kombinaciji sa inhibitorima monoaminooksidaze, koji sami po sebi mogu utjecati na raspoloženje. Povrh toga, ajahuaska sadrži aktivne spojeve, kao što su harmin i harmalin, te se priprema tako što se kuhaju više vrsta biljaka, što predstavlja teškoću pri preciziranju egzaktna količine unesenih alkaloida (Więckiewicz i sur., 2021 prema Brito-da-Costa i sur., 2020; Rodrigues i sur., 2019). Istraživanja pokazuju antidepresivno djelovanje ketamina kao vrste tretmana za liječenje rezistentne depresije, pri čemu se simptomi značajno smanjuju nekoliko sati nakon intravenske infuzije, te učinci u nekim slučajevima traju i do sedmicu dana. Međutim, iako postoje reference koje govore u prilog učinkovitosti ketamina, i dalje postoji bojazan u vezi s kratkim djelovanjem,

moćnim disocijativnim nuspojavama i rizikom od zloupotrebe, što bi se trebalo razjasniti kroz buduća istraživanja (Muscat i sur., 2021; Zanos & Gould 2018; Marcantoni i sur., 2020). Od kada su psihodelici postali predmet naučnih istraživanja, postoji značajan broj studija koje su ispitivale učinkovitost korištenja psilocibina kao pomoćnog sredstva u psihoterapijskom procesu, upravo zbog unikatnih farmakoloških karakteristika koje su govorele u prilog hipotezi da ova supstanca može biti učinkovita za tretiranje mentalnih poremećaja. Tako su istraživači proveli istraživanje čiji je cilj identifikovati prihvatljivu, efikasnu dozu sintetičkog psilocibina, te procijeniti sigurnost iste, primijenjujući je kod pacijenata za depresijom rezistentnom na liječenje, zajedno sa podržavajućom psihoterapijom. (Goodwin, Aaronson, Alvarez, Arden, Baker, Bennett & Malievskaia 2022). Istraživačke metode korištene u ovom istraživanju su dvostruko-slijepi uslov, kao i randomizirano kliničko ispitivanje paralelnih grupa. Za procjenu depresivnih simptoma, korišten je mjerni instrument Montgomery–Åsbergova skala ocjenjivanja depresije (MADRS) (Goodwin i sur. 2022 prema Montgomery SA i sur., 1979). Kriterij za učestvovanje ispitanika u istraživanju odnosio se na dobnu granicu 18 godina i stariji, te oni koji su ispunjavali dijagnostičke kriterije DSM V, za pojedinačne ili ponavljajuće epizode depresivnog poremećaja, bez psihotičnih poremećaja na osnovu kliničke procjene, te medicinske dokumentacije (Goodwin i sur., 2022). Ukupno 95% učesnika su izvještavali prethodne, depresivne epizode (u prosjeku 6.9 depresivnih epizoda tokom života), dok je 86% učesnika izvijestilo da je trajanje trenutne depresivne epizode duže od jedne godine. Također jedan od kriterija je bio prestanak ili značajno smanjeno uzimanje antidepresiva ili sličnih propisanih medikamenata koji utječu na centralni nervni sistem (CNS) najmanje 2 sedmice prije inicijalne posjete. Ono što je značajno napomenuti jeste da su se ispitanici najmanje 3 puta u 2 sedmice susretali sa terapeutom u svrhu građenja povjerenja, pružanja psihoedukacije, u svrhu pripreme za psihodelično iskustvo (Goodwin i sur., 2022). Ispitivanje je pratilo učesnike 12 sedmica nakon tretmana, te su učenici imali dvije integracijske sesije sa glavnim terapeutom i asistentom, neposredno nakon završetka istraživanja (sedmicu nakon). Terapeuti su posavjetovani da djeluju podržavajuće, bez konkretnih usmjerenja ka učesnicima (Goodwin i sur., 2022 prema Tai i sur., 2021). Nadalje, procjena efektivnosti se mjerila (putem MADRS), i uspoređivala sa periodom prije tretmana (tačnije jedan dan prije primjene supstance/vođenja kroz psihodelično iskustvo), te tri sedmice nakon istraživačke sesije (Goodwin i sur., 2022). Procjenjivanjem simptoma depresije (prije davanja psilocibina) koristeći prethodno navedeni mjerni instrument, pokazano je da je depresija bila umjerena kod 30% učesnika, dok je

kod 68% njih procijenjena kao teška. Učesnici su metodom “slučajne raspodjele” podijeljeni u tri istraživačke grupe: 1) 25 mg i podržavajuća terapija; 2) 10 mg i podržavajuća terapija; 3) 1 mg i podržavajuća terapija. Zahvaljujući metodi randomizacije, prosječne MADRS vrijednosti su iznosile 31.9 u 25 mg grupi, 33.0 u 10 mg grupi, te 32.7 u 1 mg grupi, prije samog podvrgavanja eksperimentalnoj sesiji (Goodwin i sur., 2022). Primarna analiza se odnosila na usporedbu grupa od 25 mg i 10 mg (eksperimentalne grupe) sa grupom koja je dobijala samo 1 mg supstance. Iskusni kliničari su primjenjivali mjerni instrument MADRSa putem telefona u periodu od: 2 dana nakon sesije, te u 1., 3., 6., 9. i 12. sedmici. O efektivnosti same supstance, odnosno ovog tretmana, možemo zaključiti na osnovu promjene srednje vrijednosti izračunate metodom najmanjih kvadrata od početne vrijednosti do 3. sedmice u MADRS ukupnom rezultatu koja je iznosila -12.0 bodova u grupi sa 25 mg psilocibina, -7.9 u grupi sa 10 mg supstance, te -5.4 u grupi koja je dobijala 1 mg supstance. Kada istoimenom metodom usporedimo 25 mg grupu i 1 mg grupu, dobijemo rezultat -6,6 (95% interval pouzdanosti [CI], -10,2 do -2,9), što zapravo ovu razliku čini statistički značajnom (Goodwin i sur., 2022). Učestalost remisije u trećoj sedmici evaluacije iznosi 29% u grupi koja je primala 25 mg psilocibina, 9% u grupi koja je primala 10 mg supstance, te 8% u grupi kojoj je dat 1 mg psihoaktivne supstance (omjer izgleda za skupinu s dozom od 25 mg u odnosu na skupinu s dozom od 1 mg bio je 4,8 (95% CI, 1,8 do 12,8); dok je omjer izgleda za skupinu s dozom od 10 mg u odnosu na skupinu s dozom od 1 mg iznosio 1,2 (95% CI, 0,4 do 3,9). Procenat onih koji su “odgovorili” na tretman prema utvrđenim kriterijima (značajno kliničko poboljšanje u simptomima) iznosi 37% u grupi s dozom 25 mg, 19% u grupi s dozom 10 mg i 18% u grupi s dozom 1 mg. (omjer izgleda za skupinu s dozom od 25 mg u odnosu na skupinu s dozom od 1 mg bio je 2,9 (95% CI, 1,2 do 6,6); dok je omjer izgleda za skupinu s dozom od 10 mg u odnosu na skupinu s dozom od 1 mg iznosio 1,2 (95% CI, 0,5 do 3,0). Postotak značajnosti reakcije na tretman koja se zadržala u 12. sedmici bio je 20% u skupini od 25 mg, 5% u skupini od 10 mg i 10% u skupini od 1 mg (omjer izgleda za skupinu s dozom od 25 mg u odnosu na skupinu s dozom od 1 mg bio je 2,2 (95% CI, 0,9 do 5,4); dok je omjer izgleda za skupinu s dozom od 10 mg u odnosu na skupinu s dozom od 1 mg iznosio 0.7 (95% CI, 0,2 do 2,0) (Goodwin i sur., 2022). Međutim, bez obzira na značajnost, možemo reći da postotak od 37% učesnika u grupi od 25mg, predstavlja numerički pokazatelj koji je niži u odnosu na prvu liniju farmakoterapije za veliki depresivni poremećaj čija se efektivnost procjenjivala u nekoliko velikih istraživanja za citalopram (Goodwin i sur. 2022 prema Rush i sur., 2006), nefazodone i ercitalopram, te sertralin (Goodwin

i sur. 2022 prema Saveanu i sur., 2015), ali pomenuti numerički pokazatelj efektivnosti tretmana je bio veći u odnosu na STAR*D istraživanju za drugu sesiju tretmana (Goodwin i sur., 2022). Nadalje, Carhar-Harris i sur., (2016) su također ispitali efikasnost terapije potpomognute psilocibinom na uzorku od 12 učesnika. Ispitanici su u dva navrata (u vremenskom razmaku od 7 dana) bili podvrgnuti psihoterapijskoj sesiji u sklopu koje su primali manju dozu psilocibina (10 mg) u prvom navratu, te veću dozu (25 mg) u drugom navratu. Mjere procjene su primjenjivane pri početnoj tački, sedmicu nakon druge sesije, te 3 mjeseca po završetku druge primjene supstance. Rezultati mjernoj skali QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) ukazuju na značajno smanjenje depresivnih simptoma u različitim vremenskim razmacima (početna tačka, sedmica nakon, 3 mjeseca nakon). Prosječna promjena QIDS rezultata nakon jedne sedmice iznosi -11.8 (SD=4.9; p=0.002), te -9.2 (SD=6.0; p=0.003) nakon 3 mjeseca. Sekundarne mjere (BDI & HAM-D) koje su se također odnosile na depresivne simptome sugerišu da je 67% iskusilo kategoričku remisiju (redukcija od 50% u BDI rezultatima) , sedmicu nakon drugog tretmana, dok je 58% ispitanika pokazalo kategoričku remisiju simptoma 3 mjeseca nakon tretmana. Samo 5 ispitanika (42%) su ostali u potpunoj remisiji, u zadnjoj tački mjerenja (nakon 3 mjeseca) (Reiff i sur., 2020). Autori su otišli korak dalje, te su koristili i slikovni prikaz (funkcionalna magnetna rezonanca - fMRI) mozga pri početnoj tački, te jutro nakon druge (velike) doze psilocibinskog tretmana. U oba navrata učesnicima su prikazane različite fotografije prestrašenih, sretnih ili neutralnih facijalnih ekspresija. Učesnici koji su podvrgnuti sesiji koja je uključivala psilocibin su pokazali izraženiju aktivaciju amigdale kao reakciju na fotografije prestrašenih lica, u odnosu na fotografije neutralnih lica, što je zapravo bio prediktor povoljnijeg kliničkog ishoda, koji je potvrđen rezultatima na mjernim skalama sedmicu nakon druge tretmanske sesije. Ovakvi pokazatelji funkcionalne magnetne rezonance su tumačeni kao distinktivno djelovanje antidepresiva, kod kojih je uočena smanjena aktivnost amigdale na emocionalne podražaje (Reiff i sur., 2020 prema Ma Y, 2015). Naučnici su se također bavili istraživanjem ovakvog pristupa liječenja kod specifičnih populacija, poput onih koji su oboljeli od teških bolesti, te pate od popratnih mentalnih poremećaja. Tako su Griffiths i sur., (2016) sprovedi istraživanje ispitivajući efikasnost psilocibina za tretman depresije i anksioznosti kod psihološki uznemirenih pacijenata, oboljelih od raka. Kao u većini studija, učesnici su morali ispunjavati niz kriterija, kako bi učestvovali u ovom istraživanju. Metodološki nacrt je uključivao dvostruko slijepo ispitivanje, te je korišten kros-over dizajn, pri čemu su pacijenti primali placebo, potom

psihoaktivnu supstancu ili obrnuto. Uspoređivali su se efekti grupa koje su primale malu sa grupom koja je primala veliku dozu supstance, te su se glavne mjere odnosile na skale depresivnog raspoloženja, anksioznosti, kvaliteta života, te mjere kratkotrajnih i dugotrajnih promjena u stavovima i ponašanju. Bile su prisutne i kardiovaskularne mjere, koje su mjerile krvni pritisak, srčani ritam i procjene na monitoru, koje su se odnosile na ocjenjivanje nekoliko dimenzija ponašanja ili raspoloženja učesnika. Ove mjere su se primjenjivale 10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 i 360 minuta nakon uzimanja kapsule. (Griffiths, Johnson, Carducci, Umbricht, Richards, Richards & Klinedinst, 2016). Učesnicima je sugerisano da legnu na kauč, da stave povez oko očiju (s ciljem blokiranja eksternih vizuelnih distrakcija), te da stave slušalice na kojima je puštan isti muzički program za sve ispitanike. Nadalje, nisu davane nikakve specifične upute učesnicima, u smislu posebnog usmjeravanja pažnje i slično (Griffiths i sur., 2016). Rezultati pokazuju da je psilocibin shodno dozi i vremenskim tačkama utjecao na povećanje krvnog pritiska i srčane frekvencije, te su identifikovane i promjene na svih 16 dimenzija ponašanja ili raspoloženja učesnika koje su ocjenjivali monitori tokom sesija. Ovakvi pokazatelji su konzistentni sa rezultatima prethodnih studija koristeći psilocibin (Griffiths i sur., 2016 prema Griffiths i sur., 2006, 2011). Međutim, niti jedan pokazatelj kardiovaskularnih mjera nije prešao kriterij, koji bi zahtijevao medicinsku intervenciju. U konačnici, sugerise se da je psilocibin proizveo značajne i dugotrajne učinke na dvije primarne (ali i većinu sekundarnih), terapijski relevantne mjere (evaluirane od strane kliničara), procijenjenih u početnoj tački mjerenja, zatim 5 sedmica nakon svake sesije, te na šestomjesečnom praćenju. Visoke doze psilocibina ukazuju na značajne efekte na primarnim mjerama, kao i više rezultate na mjerama pozitivnih, dugotrajnih efekata na skalama stavova o životu i “selfu”, promjene raspoloženja, socijalnih efekata, ponašanja i spiritualnosti, u odnosu na grupu koje je primala nisku dozu. Vrlo značajno za pomenuti, jeste da su se efekti zadržali i nakon 6 mjeseci. Iskustva koja su učesnici imali pri primanju visokih doza, bila su značajnija u smislu osobnog značenja, duhovne važnosti, te povećanog osjećaja blagostanja, odnosno životnog zadovoljstva, te su se razlike, ponavljamo zadržale i nakon 6 mjeseci (Griffiths i sur., 2016). Procentualno izraženi rezultati, ukazuju da je sveukupni klinički (primarne mjere za depresiju i anksioznost) ishod pozitivan i značajan nakon 6 mjeseci, te iznosi 78% i 83%, te sveukupan rezultat za remisiju simptoma iznosi 65% i 57%. Medijacijska analiza sugerise da “iskustvo mističnog tipa” ima medijacijsku ulogu u pozitivnom terapijskom ishodu (Griffiths i sur., 2016). Naime, iako se radi o specifičnom uzorku, postojanju određenih metodoloških

nedostataka, rezultati ove studije sugerišu da psilocibin uz adekvatnu psihološku podršku može doprinijeti smanjenju depresivnog raspoloženja i anksioznosti, kao i redefinisaju određenih uvjerenja i usmjeravanju ka pozitivnijim stavovima i kvaliteti života. U drugom, jednako interesantnom i značajnom istraživanju Davis-a i sur., (2021) eksperimentalni nacrt je uključivao dvije randomizirane skupine: 1) inicijalni/trenutni tretman i 2) odgođeni tretman (lista čekanja - kontrolna grupa). Svrha uslova “odgođeni tretman” je diferenciranje psilocibinske intervencije od spontanijih simptoma poboljšanja. Odgođeni period je bio 8 sedmica, nakon čega su i ti učesnici prošli kroz sve potrebne procjene i započeli sa intervencijskim periodom (podvrgavanje psilocibinu) (Davis i sur., 2021). Intervencijski period je trajao 8 sedmica, te je uključivao najmanje 18 uživo susreta, uključujući 2 cjelodnevne psilocibinske administracije. Uživo susreti su uključivali ukupno 8 sati pripremnih sesija, dvije sesije sa facilitatorima prije psilocibinske intervencije, kao i dodatne susrete nakon same intervencije u trajanju od 2 do 3 sata (Davis i sur., 2021). Randomizacija učesnika se sprovedla nakon predselekcijskog procesa procjenjivanja koji je uključivao: učestalost depresivnih epizoda, recentnost konzumacije psihodelika, starosnu dob, prestanak uzimanja antidepresiva na određeni period, medicinsko stanje, te anamnezu psihotičnih poremećaja, kao i poremećaja sa alkoholom ili drugim drogama i određene specifičnosti vezane za spol (da žena nije u trudnoći, da nije “non-nursing”, te da pristane na uzimanje kontracepcije). Dvije cjelodnevne psilocibinske administracije su uključivale različite doze psilocibina. U prvoj sesiji doza supstance je bila 20 mg/70kg, a u drugoj sesiji značajno veća, te je iznosila 30 mg/70kg. Tokom sesije, učesnicima je data uputa da legnu na kauč u okolini koja je ličila na dnevnu sobu, te su facilitatori ohrabrivali učesnike da svoju pažnju usmjere ka vlastitoj unutrašnjosti (introspekcija), suočavajući se sa svim iskustvima koja se pojave. Primarni mjerni instrument ovog ispitivanja je skala procjene depresije, GRID-HAMD (skala sa 17 čestica) koja ima visoku valjanost i pouzdanost (Davis i sur., 2021 prema Williams i sur., 2008). Na osnovu ukupnog GRID-HAMD rezultata (0-7: nema depresije; 8-16: blaga depresija; 17-23: umjereno-teška depresija; 24 i više: teška depresija) procjenjivala se težina depresije, te je utvrđeno da je klinički značajan odgovor 50% (i više) smanjenje rezultata na skali depresije u odnosu na početnu tačku, kada su također ispunjavali spomenutu skalu depresije. Kada govorimo o remisiji simptoma depresije, rezultat bi morao iznositi 7 ili niže (Davis i sur., 2021). Fiziološke mjere su se ispitivale prije i tokom same psilocibinske sesije, te su se odnosile na krvni pritisak i srčani ritam. Koristeći t test, istraživači su dobili sljedeće rezultate: u inicijalnom/trenutnom tretmanu, prosjek rezultata

skale depresije je bio 22.9 (3.6 - standardna devijacija) u početnom mjerenju, 8.0 (7.1 - standardna devijacija) u petoj sedmici i 8.5 (5.7 - standardna devijacija) u osmoj sedmici. S druge strane, u uslovu odgođenog tretmana, rezultati su sljedeći: 22.5 (4.4 - standardna devijacija) u početnoj tački mjerenja, 23.8 (5.4 - standardna devijacija) u petoj sedmici i 23.5 (6.0) u osmoj sedmici. Rezultati ukazuju da je nakon psilocibinske sesije, 17 učesnika (71%) u prvoj, 17 učesnika (71%) u četvrtoj sedmici imalo klinički značajan odgovor na psilocibinsku intervenciju (50% ili više). Kriterij za remisiju depresije je dostignut kod 14 učesnika (58%) u prvoj sedmici, te 13 učesnika (54%) u četvrtoj sedmici (Davis i sur., 2021). Ono što dodatno potkrepljuje ove rezultate jeste QIDS-SR mjera depresije koja se koristila za učestalije procjene. QIDS-SR pokazuje brzo i značajno smanjenje prosjeka (SD) rezultata na skali depresije uspoređujući rezultate od početne tačke do prvog dana nakon prve psilocibinske sesije. 1 (16.7 [3.5] vs 6.3 [4.4]; Cohen $d = 2.6$; 95% CI, 1.8-3.5; $P < .001$) (Davis i sur., 2021). Neke od potencijalnih riziko faktora, odnosno negativnih efekata kao što su suicidalne ideacije, nisu prelazili stepene značajnosti. Fiziološke mjere su pokazale prolazno, povišen krvni pritisak koji nije zahtijevao medicinsku intervenciju (Davis i sur., 2021). U konačnici, zaključujemo da ispitivanje ukazuje na značajne i nekratkorojne efekte smanjenja depresivnih simptoma koristeći psilocibinsku-asistiranu terapiju kod učesnika sa velikim depresivnim poremećajem (Davis i sur., 2021). Nalazi ovog istraživanja su konzistentni sa drugim istraživanjima koje potkrepljuju dokaz da farmakoterapija kombinovana sa psihoterapijom je više efikasna u tretmanu velikog depresivnog poremećaja, u odnosu na zasebne intervencije. Najveće ograničenje ove studije se odnosi na znatno mali uzorak (Davis i sur., 2021). Nadalje, Roseman i sur., (2018) su se bavili pitanjem da li kvaliteta akutnog psihodeličnog iskustva predviđa dugotrajnije kliničke ishode. Autori su se pobrinuli da postoje ulazni kriteriji, odnosno uslovi, kako bi učesnici mogli učestvovati u istraživanju i kako bi ih se bezbjedno i izloveno od potencijalnih konfundirajućih varijabli podvrglo psilocibinu. Naime, hipoteza se odnosila na to da li će rezultati na skalama: “oceanska bezgraničnost” i “strah od raspada ega” (indukovano psilocibinom); zapravo predviđati smanjenje depresivnih simptoma na krajnjoj tački mjerenja (Roseman i sur., 2018). Ovo istraživanje proizlazi iz istraživanja Carhart-Harris i sur., (2017), te su korišteni rezultati dobijeni u tom istraživanju, kako bi se “povukle” nove paralele, koje bi mogle dovesti do novih naučnih spoznaja. Naime, istraživanje je uključivalo 20 učesnika sa velikim depresivnim poremećajem koje nisu doživjele poboljšanje uprkos dva kursa tretmana antidepressivima (Roseman i sur., 2018). Također, učesnicima je rečeno da ne uzimaju

antidepresive bar dvije sedmice prije studije. Imali su dvije psilocibinske, terapijsko-podražavajuće sesije, dok je prva sesija uključivala manju dozu (10 mg, oralno) psilocibina, a druga veću dozu (25 mg, oralno). Rezultati pokazuju da interakcija varijabli vrijeme X OBN (oceanska bezgraničnost), te varijabli vrijeme X DED (strah od raspada ega), pokazuje da su efekti između-grupa i unutar-grupa značajni, u odnosu na početnu tačku mjerenja ($p < 0.05$), što potvrđuje glavnu hipotezu istraživanja (Roseman i sur., 2018). Zaključno, visoki rezultati na skali OBN (“oceanic boundlessness”) indukovani psilocibinom, te niski rezultati na skali DED (“dread of ego dissolution”), također indukovani psilocibinom, predviđaju dugoročno pozitivne kliničke ishode u okvirima ovog kliničkog ispitivanja, sa svim ograničenjima koja su prisutna (Roseman i sur., 2018).

8. RIZICI I NUSPOJAVE

Konzistentno kroz studije možemo primijetiti da ispitanici nemaju ozbiljnih štetnih efekata koji se povezuju sa primjenom MDMA. Kardiovaskularne promjene su popratne pojave supstance MDMA, ali te promjene ne prelaze kriterije za medicinsku intervenciju, niti ostavljaju posljedice nakon samog tretmana. Najčešće kardiovaskularne promjene se odnose na povećanje srčanog ritma i krvnog pritiska, te se shodno tome određeni oblici hipertenzije i kardiovaskularne patologije smatraju kontraindikacijama (Krediet i sur., 2020 prema Vizeli i Liechti, 2018). Neke od nuspojava koje su se pojavile u istraživanju Oehena i sur., (2013) uključivale su umjerenu nesanicu, gubitak apetita, napetost u čeljusti, nemir, osjećaj hladnoće, žeđ, vrtoglavicu, glavobolje i poremećaj hoda/ravnoteže, bez ozbiljnih nuspojava koje čine dugoročnu štetu pojedincu (Varker i sur., 2021). Nuspojave koje se prožimaju kroz većinu studija sa MDMA uključuju anksioznost, zatezanje čeljusti, glavobolju i umor (Krediet i sur., 2020 prema Feduccia i sur., 2019; Mithoefer i sur., 2019). Anksiozne epizode se često pojavljuju kada osoba prepozna prve efekte MDMA, međutim uz psihoterapijsku podršku anksioznost se može značajno smanjiti (Krediet i sur., 2020 prema Passie, 2012). Prema nekim autorima, postoji zabrinutost zbog potencijalne neurotoksičnosti i mogućnosti zloupotrebe MDMA, međutim takvo što se ne javlja u strogo kontrolisanim uslovima pod adekvatnom supervizijom (Krediet i sur., 2020 prema Parrot, 2014; Schenk & Newcombe, 2018; Roger i sur., 2009; Biezonski & Meyer, 2011; Heal i sur., 2018; Feduccia i sur., 2019; Mithoefer i sur., 2019). Kao i većina postojećih supstanci, tako i psilocibin

i iskustvo pod dejstvom psilocibina može imati negativnih nuspojava. Ono što je važno naglasiti jeste da postoji niz faktora (“set and setting”, očekivanja, psihofizičko, zdravstveno stanje) koji mogu pospješiti ili smanjiti mogućnost pojave negativnih konzekvenci. Kako bi se detaljnije sagledalo i kritički osvrnulo na negativnim efektima, važno se referirati na istraživanja koja nam pružaju empirijske podatke. Naime, u istraživanju Goodwin i sur. (2022) nepovoljni efekti su se pojavili ili čak pogoršali, nakon eksperimentalne sesije u kojoj je dat psilocibin. Najčešćiji nepovoljni efekti u grupi koja je primala 25 mg supstance na dan sesije su: glavobolja (24% učesnika), mučnina (22% učesnika), te vrtoglavica i umor kod 6% učesnika (Goodwin i sur., 2022). Nadalje, osim navedenih nepovoljnih efekata, referirajući se na “ICH Good Clinical Practice criteria” i “Columbia Suicide Severity Rating Scale”, istraživači zaključuju da se pojavljivali ozbiljni, nepovoljni efekti, čija operacionalizacija se odnosi na suicidalnu ideaciju sa namjerom ili odobravanjem bilo kojih stavki u sekciji suicidalno-ponašanje, uključujući i nesuicidalna samoozljeđujuća ponašanja. U inicijalnom mjerenju, suicidalne ideacije (bez konkretne namjere ili plana), zabilježene su kod 21 učesnika (27%) u grupi od 25mg, 27 učesnika kod grupe od 10mg, te kod 19 učesnika u grupi od 1 mg. Ono što je važno napomenuti, jeste postojanje značajnog postotka onih čije se suicidalno stanje pogoršalo za vrijeme istraživanja. Naime, broj onih čije se suicidalno stanje pogoršalo iznosi 11 (14%) u 25 mg grupi, 13 (17%) u 10 mg grupi i 7 (9%) u 1 mg grupi, dok je troje učesnika iz grupe od 25 mg pokazivalo suicidalno ponašanje poslije treće sedmice. Sva tri učesnika su u prošlosti pokazivali suicidalna ponašanja ili nesuicidalno samoozljeđivanje, te tretman nije bio više efikasan u vremenskoj tački od 3 sedmice (Goodwin i sur., 2022). Također, ono što se smatra kontraindikacijama na fiziološkom aspektu mogu biti određeni oblici hipertenzije i teške kardiovaskularne patologije, međutim kao što je slučaj sa MDMA, većina istraživanja koja su sprovedena u kontrolisanim, medicinskim uslovima, u prisustvu stručnjaka ukazuju da ove vrste psihodelika ne izazivaju ozbiljne neželjene efekte (Krediet i sur., 2020 prema Johnson i sur., 2018; Cohen, 1960; Malleson 1971; Johnson i sur., 2018). Istraživači sa Univerziteta Džons Hopkins su se bavili procjenom potencijalne zloupotrebe medicinske primjene psilocibina i utvrdili da bi, u slučaju da ga nadležna tijela odobre kao lijek, psilocibin bio prikladan za klasifikaciju u “Kategoriju IV” (Schedule IV), u kojoj su trenutno svrstani benzodiazepini i hipnotici s relativno niskim potencijalom za zloupotrebu i razvoj ovisnosti (Reiff i sur., 2020). Također, procijenjivani su i fiziološka stanja učesnika putem evaluacije kliničkih laboratorijskih testova, vitalnih parametara (fiziološki pokazatelji) i elektroencefalograma (ECG)

u različitim vremenskim distancama. (Goodwin i sur., 2022). Rezultati ukazuju da nije bilo klinički značajnih promjena u vitalnim znakovima, kliničkim-laboratorijskim testovima, kao i na elektroencefalogramu (ECG) tokom procesa (Goodwin i sur., 2022).

9. ZAKLJUČAK

Pregledom istraživanja na temu tretmana mentalnih poremećaja korištenjem terapije potpomognute psihodelicima, možemo zaključiti da postoje benefiti koje takva terapija posjeduje promatrajući je odvojeno, ali i uspoređujući je i sa trenutno dostupnim, odnosno dominantnim terapijama. Očigledna je ograničenost trenutno dostupnih terapija, te nužnost za traganjem i ispitivanjem novih oblika tretmana. Također, veoma je važno istaći ispunjenje svih potrebnih kriterija, prije upuštanja u tretman sa korištenjem psihodelika, kako bi se pobrinulo da se izbjegnu negativni efekti, koji mogu nanijeti štetu pojedincu. Psihodelici su stekli negativnu reputaciju, kroz dostupnost opštoj javnosti putem nelegalnih kanala, što posljedično dovodi do nekontrolisanog uzimanja bez stručne, odnosno medicinske regulacije. Međutim, kada nauka preuzme odgovornost i zagovara potpunu regulaciju, te stručni pristup ovoj problematici, to je svojevrsan doprinos mijenjanju paradigme i otključavanju benefita psihodeličnih supstanci. Kroz recentna istraživanja psihodelika koji su predmet rasprave ovog rada, primijetimo da su uzorci u dosta slučajeva bili oni koji su rezistentni na terapiju. Upravo oni, koji ne odgovaraju na postojeće terapije, su svojevrsni inicijatori potrage za alternativnom terapijom koja će im pomoći. Međutim, ukoliko istraživanja nastave potkrepljivati potencijal koji je neosporan, kroz još strožije i metodološki superiornije studije, psihodelici mogu postati terapija koja neće biti samo predviđena za one koji su rezistentni na terapiju, već može postati terapija izbora i u ranim fazama borbe sa mentalnim teškoćama. Pod metodološkim nedostacima se podrazumijeva prevashodno ograničenje koje se prožima kroz sve studije, a to je mali, nereprezentativan uzorak, s nedovoljnim demografskim diverzitetom, koji ne dozvoljava generalizaciju rezultata. Povrh toga, u većini studija nailazimo na prigodan uzorak, kojem nedostaje nasumičnosti i podjednake mogućnosti sudjelovanja u istraživanju. Također, određeni autori naglašavaju određene nedostatke i konfundirajuće varijable koje se prožimaju kroz studije sa psihodelicima, a to su: poteškoće u postizanju zaslijepljenosti; nedostatak podataka o akutnim i hroničnim učincima doziranja; pristrasnost pacijenata i očekivanja; isključivanje onih sa rizičnim faktorima zbog prevencije i potencijalno loših efekata, ali takvo isključivanje ograničava

razumijevanje stvarnih rizika takvih supstanci (Reiff i sur., 2020). Razlike između grupa (eksperimentalnih i kontrolnih) u istraživanjima se utvrđuju putem rezultata na određenim skalama (skalama depresije, PTSP-a), s toga je važno standardizirati skale za procjenu, s ciljem omogućivanja obuhvatnijih analiza, kao i svrsishodnije usporedbe nalaza istraživanja. Referirajući se na sprovedene studije, uočavamo snažne indicije da MDMA sa svojim farmakološkim svojstvima i mehanizmima djelovanja, zajedno sa podržavajućom terapijom, kao veoma važnim “partnerom” u tretmanu PTSP-a, ima značajne prednosti u odnosu na trenutno dostupne medikamente korištene kao primarni tretman za PTSP, koje se ogledaju u sigurnosti, efikasnosti, nuspojavama, kao i dugotrajnom učinku, odnosno trajanju remisije (Fedducia i sur., 2019). Također, psilocibin, kao druga najviše istražena i terapijski potkrijepljena supstanca, ukazuje na veliki potencijal i vjerovatnoću dobijanja legalnog statusa za tretman prevashodno depresije, a moguće i drugih mentalnih poremećaja za koje postoje insinuacije da bi psilocibin bio efektivan. Sintezom sprovedenih istraživanja uviđamo ograničenja, rizike, nuspojave, koje su od krucijalne važnosti sveobuhvatnog pristupa i razumijevanja trenutne naučno-istraživačke faze tretmana sa psihodelicima, kao i smjera kretanja budućih istraživanja.

LITERATURA:

- Bird, C. I., Modlin, N. L., & Rucker, J. J. (2021). Psilocybin and MDMA for the treatment of trauma-related psychopathology. *International Review of Psychiatry*, 33(3), 229-249.
- Carhart-Harris, R. L., & Goodwin, G. M. (2017). The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105-2113.
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., ... & Griffiths, R. R. (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 78(5), 481-489.
- Feduccia, A. A., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2019). Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Frontiers in psychiatry*, 10, 650.
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., ... & Malievskaia, E. (2022). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637-1648.
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., ... & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197.
- Johansson, A. (2023). THE RE-EMERGENCE OF A PSYCHIATRIC PARADIGM: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE EFFICACY OF MDMA-ASSISTED AND PSILOCYBIN-ASSISTED PSYCHOTHERAPY FOR PTSD AND MDD.
- Krediet, E., Bostoen, T., Brecksema, J., van Schagen, A., Passie, T., & Vermetten, E. (2020). Reviewing the potential of psychedelics for the treatment of PTSD. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(6), 385-400.
- Majić, T., Schmidt, T. T., & Gallinat, J. (2015). Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences?. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 241-253.

- Marcantoni, W. S., Akoumba, B. S., Wassef, M., Mayrand, J., Lai, H., Richard-Devantoy, S., & Beauchamp, S. (2020). A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009–January 2019. *Journal of affective disorders*, 277, 831-841.
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., ... & Doblin, R. (2023). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Focus*, 21(3), 315-328.
- Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wagner, M., Wymer, J., ... & Doblin, R. (2018). 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (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. *The Lancet Psychiatry*, 5(6), 486-497.
- Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of $\pm$ 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of psychopharmacology*, 25(4), 439-452.
- Muscat, S. A., Hartelius, G., Crouch, C. R., & Morin, K. W. (2021). An integrative approach to ketamine therapy may enhance multiple dimensions of efficacy: improving therapeutic outcomes with treatment resistant depression. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 710338.
- Muthukumaraswamy, S. D., Forsyth, A., & Lumley, T. (2021). Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert review of clinical pharmacology*, 14(9), 1133-1152.
- Oehen, P., & Gasser, P. (2022). Using a MDMA-and LSD-group therapy model in clinical practice in Switzerland and highlighting the treatment of trauma-related disorders. *Front Psychiatry* 13: 863552.
- Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., ... & Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research. (2020). Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 391-410.

- Roseman, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Frontiers in pharmacology*, 8, 974.
- Smith, F. L., Neill, J. C., & Wainwright, V. (2022). An interpretative phenomenological analysis of the use of psilocybin by veterans with symptoms of trauma. *Drug Science, Policy and Law*, 8, 20503245221124117.
- Swanson, L. R. (2018). Unifying theories of psychedelic drug effects. *Frontiers in pharmacology*, 9, 172.
- Varker, T., Watson, L., Gibson, K., Forbes, D., & O'Donnell, M. L. (2021). Efficacy of psychoactive drugs for the treatment of posttraumatic stress disorder: a systematic review of MDMA, ketamine, LSD and psilocybin. *Journal of Psychoactive Drugs*, 53(1), 85-95.
- Więckiewicz, G., Stokłosa, I., Piegza, M., Gorczyca, P., & Pudło, R. (2021). Lysergic acid diethylamide, psilocybin and dimethyltryptamine in depression treatment: a systematic review. *Pharmaceuticals*, 14(8), 793.
- Zanos, P., & Gould, T. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular psychiatry*, 23(4), 801-811.