Narkotyki w terapii. LSD, MDMA, marihuana, psylocybina, dopalacze i ich potencjał we współczesnej medycynie

Agata Tadeja

Katedra Toksykologii i Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Drugs in therapy. LSD, MDMA, marijuana, psilocybin, designer drugs and its potential in modern medicine

Research on using drugs in medicine was almost completely stopped and delegialized in 1971, by Convention on Psychotropic Substances. Most of studies carried out before 1971 were methodologically inappropriate according to current research methodologies, yet it was proven that there is some potential in using substances like lysergic acid diethylamide, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, marijuana or psilocybin in treating some disorders, especially psychiatric disorders. Currently, there are being performed studies on influence of using drugs in many health problems. Therapy with psilocybin, seems perspective on people with anxiety, depression or other drugs abuse. This kind of therapy (psilocybin therapy) is always parallel to psychotherapeutic sessions. Similar results are observed in therapies using lysergic acid diethylamide on patients with terminal cancer stadium or drug addicts. 3,4-methylenedioxymethamphetamine could have a positive effect on people with post-traumatic stress disorder or social fears linked with adult autism in situation there is no effect after using classical therapies. Using of Cannabis sativa L. in different forms has a proven and broad positive effect in medical treatment of: post-traumatic stress disorder, epilepsy, neurological pain and many cutaneous conditions. A very wide source of potential new medicines could be a psychoactive substance group called designer drugs (or legal highs), which mimic effects of using well known classical drugs. Currently, new psychoactive substances are being developed in a very fast and massive way with biological impact very hard to predict and estimate. Basing on structural studies and effects described by people using them, some of those new designer drugs can have interesting positive properties like: weight reduction or reducing anxiety. The biggest challenge it is to properly verify and test, if drug therapy (lysergic acid diethylamide, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, marijuana, psilocybin or designer drugs) can be safe for patients and as effective as standard therapies. Testing and estimating proper safe dosage and effective for the patient will be the most challenging. Further research and analysis should be taken on wider group of patients to expand the knowledge of this field of medical science.

Keywords: drug therapy, cannabis, designer drugs, psilocybin, psychotropic drugs, MDMA, Lysergic Acid Diethylamide.

Adres do korespondencji

Agata Tadeja, Katedra Toksykologii i Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Jurasza 2, 85-089, Bydgoszcz, Polska, e-mail: agatatadeja.cm@gmail.com

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.09.06

Zaakceptowano: 2020.09.28

Opublikowano on-line: 2020.09.28

DOI

10.32383/farmpol/127922

ORCID

Agata Tadeja (ORCID iD: 0000-0003-4334-2978)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Zainteresowanie gatunku ludzkiego uzależniającymi substancjami psychoaktywnymi jest potwierdzone w najwcześniejszych zapisach. Psychodelików używano na długo przed 1897 r., kiedy Arthur Heffter wyizolował meskalinę z kaktusa (*Lophophora williamsii*). Najwcześniejsze bezpośrednie dowody użycia roślin psychotropowych sięgają 5700 lat wstecz, północnego wschodu Meksyku [1], gdzie odciski kaktusów pejetlowych i czerwonej fasoli, datowane na węgiel, zawierające meskalinę, znaleziono w jaskiniach wykorzystywanych do zamieszkiwania przez ludzi. Eleuzyjskie ceremonie starożytnej Grecji były prawdopodobnie oparte na jakiejś formie związków psychodelicznych [2]. Psylocybina występuje w grzybach, które rosną na całym świecie i są szeroko stosowane [3]. W Brazylii [4] rytualne praktyki uzdrawiania i duchowe ceremonie są praktykowane z użyciem ayahuasca – napoju, pochodzenia roślinnego, łączącego inhibitory monoaminooksydazy DMT (dimetylotryptamina) i b-karboliny, które pozwalają na stosowanie go doustnie.

Nasi przodkowie udoskonalili silniejsze związki i opracowali szybsze drogi podawania, które przyczyniły się także do nadużyć. Zastosowanie patologiczne opisano już w klasycznej starożytności. Kwestia utraty kontroli nad substancją, zwiastująca dzisiejszą koncepcję uzależnienia, była już dyskutowana w XVII w. [5].

Celem tej publikacji jest zapoznanie czytelnika z historyczną perspektywą stosowania narkotyków, takich jak: dietyloamid kwasu D-lizergowego (LSD), 3,4-metylenodioksyfetamina (MDMA), marihuana, psylocybina, dopalacze, w chorobach różnego typu, w szczególności w zaburzeniach psychicznych. Ponadto, celem jest również przedstawienie i omówienie pojawiających się w ostatniej dekadzie licznych analiz oraz nowych badań, w których wykorzystano te substancje jako potencjalnie przełomowe terapie licznych zaburzeń i jednostek chorobowych.

Badania substancji psychoaktywnych przed wprowadzeniem prohibicji

Badania klinicznej użyteczności psychodelików opublikowane przed rokiem 1970, jak wiele badań w tamtym czasie, były metodologicznie nieoptymalne. Lista problemów obejmuje chociażby fakt, że grupy terapeutyczne były niewłaściwie i nieśpójnie zdefiniowane, a grupy kontrolne często nieobecne. Kwestią wzbudzającą wątpliwości było także niezgłaszanie działań niepożądanych. Nie przeprowadzano również analiz statystycznych uzyskanych wyników.

Począwszy od wyizolowania meskaliny i testowania jej przez badaczy na sobie oraz ochotnikach, na przełomie dziewiętnastego i dwudziestego wieku, rozpoczął się etap prób leczenia różnego typu zaburzeń psychicznych za pomocą środków psychoaktywnych [6, 7]. W latach 40. i 50. ubiegłego wieku wzrastało zainteresowanie LSD i możliwością jego zastosowania u osób hospitalizowanych z manią bądź schizofrenią, jednak uzyskane wyniki budziły znaczne wątpliwości [8, 9]. Pojawiały się doniesienia mówiące o istniejących korzyściach dla pacjentów z zaburzeniami nerwowymi wynikającymi z terapii LSD. Należy jednak zauważyć, że w badaniach zabrakło grupy kontrolnej, a wśród osób badanych poprawę odnotowano u 27 z 30 pacjentów [10]. W latach 60. badano również możliwość zastosowania LSD u osób uzależnionych od alkoholu. Wyniki często były jednak niejednoznaczne [11, 12].

Podsumowując, badania przeprowadzone przed 1970 r. sugerują, że istnieje potencjał stosowania środków psychoaktywnych w populacjach pacjentów mających problemy ze zdrowiem psychicznym. Nie udało się wypracować jednoznacznych i bezsprzecznych wniosków na temat skuteczności i bezpieczeństwa przed wprowadzeniem sankcji prawnych, które były w dużej mierze motywowane społeczno-politycznie, choć odzwierciedlały również obawy medyczne o następstwa przyjmowania narkotyków rekreacyjnie.

Badania dotyczące wykorzystywania substancji psychotropowych we współczesnej terapii

Psylocybina

Psychodeliczny agonista 5-HT_{2A} (receptor serotoninowy 2A), psylocybina, wykazuje potencjał w leczeniu psychiatrycznym w przypadku zaburzeń związanych z lękiem, depresją oraz nadużywaniem innych substancji. Terapia wspomagana psylocybiną stanowi nowe podejście w leczeniu, charakteryzujące się tylko kilkoma sześciogodzinnymi sesjami terapii lekami z psychologicznym wsparciem. Te sesje psylocybinowe, wspierane przez kilkutygodniowe sesje psychoterapii integracyjnej, mogą znacznie poprawić stan, zredukować objawy i pomóc pacjentom uzyskać poprawę lub remisję w ciągu tygodni, mogące utrzymywać się przez wiele miesięcy po zażyciu psylocybiny [13].

Znaczący niepokój i depresja są częste u pacjentów z chorobą nowotworową i są związane ze złym stanem zdrowia. W podwójnie ślepych, kontrolowanym badaniu krzyżowym, 29 pacjentów z lękiem i depresją związaną z nowotworem zostało losowo przydzielonych i otrzymało leczenie pojedynczą dawką psylocybiny lub niacyny,

w połączeniu z psychoterapią. Początkowo oceniane było nasilenie lęku i stopień depresji w obu grupach. Psylocybina wytwarzała natychmiastową, istotną i trwałą poprawę: zmniejszenie lęku i depresji oraz prowadziła do obniżenia poczucia beznadziejności związanego z chorobą nowotworową. Terapia skutkowała lepszym samopoczuciem i wyższą jakością życia. Podczas 6,5-miesięcznego okresu obserwacji, zastosowanie psylocybiny wiązało się z trwałym działaniem przeciwłękowym i przeciwdepresyjnym (u około 60–80% uczestników utrzymywało się zmniejszenie depresji lub lęku), korzyści pozostawały niezmiennie. Dzięki zmniejszeniu egzystencjalnego niepokoju i co za tym idzie podniesieniu jakości życia, leczenie skutkowało także pozytywną zmianą podejścia do własnej śmiertelności. W połączeniu z psychoterapią pojedyncze podanie psylocybiny o umiarkowanej dawce daje szybkie, solidne i trwałe działanie przeciwłękowe oraz przeciwdepresyjne u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, związanymi z występowaniem u nich choroby nowotworowej [14].

Przeprowadzono także badania [15] oceniające możliwe korzyści z podania psylocybiny u dwunastu pacjentów z depresją oporną na leczenie. W czasie trwania eksperymentu, wszyscy pacjenci byli w trakcie aktywnego epizodu depresyjnego i nie wykazali poprawy po dwóch próbach podjęcia leczenia lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas farmakologicznych, trwającego dłużej niż sześć tygodni. Oceniono, że wszyscy pacjenci mieli w momencie włączenia do badania depresję od umiarkowanej do ciężkiej. Po odbyciu dwóch sesji leczenia psylocybiną, 67% pacjentów osiągnęło remisję kliniczną. Nie wystąpiły żadne poważne działania niepożądane, stwierdzono jedynie przejściowe splątanie, lęk, łagodne zaburzenie myśli, ból głowy i łagodne nudności. Ten profil skutków ubocznych jest porównywalny do występującego podczas stosowania obecnie dostępnych terapii. Jeśli dalsze badania będą kontynuowane, aby wiarygodnie wykazać bezpieczeństwo i skuteczność, psylocybina mogłaby potencjalnie stawać się dobieranym indywidualnie sposobem leczenia w przypadku, kiedy inne metody nie są skuteczne.

Inne otwarte badanie pilotażowe [16] wykazało, że dawki umiarkowane (dwie do trzech) i dawki wysokie psylocybiny, w połączeniu z terapią poznawczo-behawioralną (ang. *Cognitive Behavioral Therapy*, CBT), skutkowały znacznie wyższym wskaźnikiem 6-miesięcznej abstynencji od palenia niż zwykle obserwuje się w przypadku innych leków lub samej CBT. W 12-miesięcznym okresie obserwacji, 10 osób (67%) zostało uznanych za osoby niepalące. Podczas długoterminowej obserwacji, 9 osób (60%) zostało uznanych

za osoby niepalące. Podczas 12-miesięcznych obserwacji, 13 uczestników (86,7%) wymieniło swoje doświadczenia zastosowania psylocybiny jako jedno z pięciu najbardziej znaczących, osobiste i duchowo, doświadczeń ich życia. Wyniki te sugerują, że w kontekście ustrukturyzowanego programu leczenia, psylocybina daje nadzieję na promowanie długotrwałej abstynencji od palenia. Opisane badanie stanowi uzupełnienie najnowszych i historycznych dowodów sugerujących wysokie wskaźniki sukcesu przy stosowaniu klasycznych psychodelików w leczeniu uzależnienia.

Aktualne wyniki testów klinicznych terapii wspomaganey psylocybiną w psychiatrii pojawiały się w ciągu ostatniej dekady wielokrotnie. Interesujące efekty wykazane w niektórych z tych badań, na małych grupach pacjentów, uzasadniają konieczność przeprowadzenia rozszerzonych badań klinicznych w celu ustalenia skuteczności psylocybiny w określonych wskazaniach psychiatrycznych. To nowatorskie podejście do leczenia, z ograniczoną terapią psylocybinową, byłoby znacząco inne niż obecny standard codziennego przyjmowania leków. Zasadniczą różnicą między klasycznym podejściem terapeutycznym a zastosowaniem psylocybiny byłby fakt, że terapie wspomagane psylocybiną mogą wymagać jedynie kilku sesji dawkowania, a ich efekty wydają się utrzymywać dłużej niż w przypadku innych opcji leczenia. Kolejną różnicą jest stosowanie psychoterapii przed, podczas i po sesjach psylocybinowych. Badania wykazały, że psychoterapia wspomagana psylocybiną łagodzi objawy bardziej niż sama psychoterapia. Nie jest jasne, jakie korzyści kliniczne (jeśli występują) będą pochodzić z zastosowania wyłącznie psylocybiny, ponieważ sam eksperyment psylocybinowy może zostać uznany za nieetyczny. Sugeruje się [17], że wsparcie i przygotowanie pacjenta wpływa na zmniejszenie negatywnych skutków psychicznych w porównaniu do najwcześniejszych przeprowadzanych eksperymentów psylocybinowych.

Wymagane są dodatkowe badania w celu ustalenia, czy psylocybina zostanie uznana za bezpieczną i wystarczająco skuteczną, aby uzyskać zgodę na powszechne zastosowanie. Podczas gdy jej użyteczność kliniczna nadal pozostaje niepewna, należy kontynuować badania, aby ustalić, czy ten nowy schemat leczenia ma potencjał uzyskania zdecydowanej poprawy stanu pacjentów z przedstawionymi powyżej zaburzeniami psychicznymi.

LSD

Dietyloamid kwasu lizergowego, często określany uliczną nazwą: „kwas”, jest jednym z najsilniejszych znanych halucynogenów. Jest klasycznym psychodelikiem, podobnym do psylocybiny,

który wywiera efekt poprzez agonizm receptora 5-HT_{2A}. Podczas gdy we wczesnych badaniach klinicznych stosowano LSD, współczesne badania mają tendencję używać psylocybiny ze względu na krótszy czas działania i mniej kontrowersyjną historię. Z tego powodu nie ma tak licznych doniesień związanych z zastosowaniem LSD w porównaniu z psylocybiną. Niemniej jednak w ciągu ostatniej dekady powstały nowe analizy lub metaanalizy.

W badaniu klinicznym analizującym wpływ LSD na pacjentów z chorobami zagrażającymi życiu, 12 osób ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową w stadium terminalnym, z chorobami autoimmunologicznymi i neurologicznymi, w okresie trzech miesięcy objętych zostało programem 6–8 sesji psychoterapii z dwoma sesjami LSD, w odstępach od 4 do 6 tygodni. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej pełną dawkę lub aktywne placebo. Początkowo wszyscy uczestnicy wykazywali znaczny niepokój. Dziewięć z 12 osób ukończyło badania kontrolne po 1 tygodniu, 2 miesiącach i 12 miesiącach. Chociaż pierwotna miara wyniku nie była statystycznie znacząca (brak klinicznej poprawy wyników lękowych), stwierdzono pozytywny kierunek w zmniejszeniu nasilenia lęku. Co ważniejsze, badanie wykazało, że u żadnego z tych pacjentów nie wystąpiły działania niepożądane, często przypisywane LSD [18].

Najwięcej badań, dotyczących skuteczności zastosowania LSD w walce z alkoholizmem, powstało od 1966 do 1970 r. Wyniki metaanalizy wykazały statystycznie znaczącą poprawę w problematycznym spożywaniu alkoholu. Po 2–6 miesiącach obserwacji, zastosowanie LSD wiązało się ze zmniejszeniem zachowań problemowych związanych z piciem. Wykazano również, że LSD ma pozytywny wpływ na abstynencję i jest on znaczący, przynajmniej w krótkim okresie obserwacji (1–3 miesiące). Ostatecznie interesujące jest wzięcie pod uwagę, że pojedyncza dawka LSD może zapewnić podobne działanie jak doustny naltrekson, który wymaga codziennego przyjmowania. Można jednak argumentować, że dla możliwie porównywalnych korzyści zastrzyki z naltreksonem o długim czasie działania są wygodniejsze i mniej kontrowersyjne do podawania w warunkach ambulatoryjnych. Nie ma analiz porównujących skuteczność LSD z naltreksonem. W badaniach nie stwierdzono trwałych szkodliwych działań niepożądanych LSD, nawet w dużej populacji. Wykonana metaanaliza wskazuje na potencjalne korzyści z zastosowania LSD w powszechnie występującym zaburzeniach związanych z nadużywaniem substancji [19].

Przeprowadzono również badanie skuteczności krótkotrwałej psychoterapii psychodelicznej z zastosowaniem LSD u osób uzależnionych od heroiny. Porównawcze zweryfikowane dane, dotyczące abstynencji w pierwszym roku po leczeniu, wskazywały na korzyść grupy leczonej [20].

Podsumowując, pomimo pewnych kontrowersji, LSD jawi się jako potencjalny środek terapeutyczny w psychiatrii – jak dotąd najsilniejsze przesłanki istnieją dla stosowania LSD w leczeniu alkoholizmu. Pomimo trudności w projektowaniu podwójnie ślepych prób klinicznych z tą substancją, konieczne są nowe badania przeprowadzone zgodnie z nowoczesnymi standardami, aby wzmocnić naszą wiedzę, pomóc usunąć piętno, które wciąż ciąży na tej substancji i stworzyć nowe możliwości stosowania w przyszłości.

MDMA

MDMA, znane powszechnie pod nazwą ecstazy, po raz pierwszy zsyntetyzowano w 1912 r. w firmie farmaceutycznej Merck. MDMA zostało w latach siedemdziesiątych opisane jako stosunkowo łagodny, krótko działający lek, który wspomagał introspekcję, zmniejszał uczucie strachu i zachęcał do przyjaźni z innymi, bez kłopotliwego zmiennego postrzegania czy labilności emocjonalnej, obserwowanej przy stosowaniu LSD [21]. Jego skutki uboczne były wówczas postrzegane jako minimalne, przy rozsądnym użyciu, zgodnym z zaleceniami terapeutów. Chociaż historycznie MDMA było stosowane w leczeniu różnych zaburzeń, w tym zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu, zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi, lęku u schyłku życia i następstw traumy psychicznej [22], współczesne badania, w ostatniej dekadzie, koncentrowały się na jego potencjale jako nowej terapii u chorych z zespołem stresu pourazowego (PTSD).

Obecne wytyczne dla PTSD sugerują psychoterapię jako pierwszą linię leczenia, a także stosowanie terapii farmakologicznej sertralina i paroksetyną [23]. Jednak, chociaż jest to podejście skuteczne, wskaźnik odpowiedzi dla uczestników, którzy ukończyli cały cykl aktywnego leczenia psychoterapeutycznego (zwykle 10–12 tygodni) mieści się w przedziale od 60 do 95% [24]. Innymi słowy, podczas gdy badania wskazują, że psychoterapia jest skutecznym sposobem leczenia PTSD, około 25 do 50% uczestników, którzy wzięli udział w badaniach klinicznych, pozostaje opornych na tego typu leczenie. Jasno podkreśla to potrzebę dalszych badań nad skuteczniejszymi lub alternatywnymi sposobami leczenia tej wyniszczającej choroby [25].

PTSD jest powszechny wśród personelu wojenskowego i osób udzielających pierwszej pomocy,

z których wiele nie reaguje na obecnie dostępne leczenie. Badano skuteczność i bezpieczeństwo psychoterapii wspomaganą MDMA w leczeniu przewlekłego PTSD. Wykonano randomizowane, podwójnie zaślepięone, badanie zależności skuteczności od dawki. Bezpieczeństwo monitorowano na podstawie zdarzeń niepożądanych: spontanicznie zgłaszano reakcje, myśli i zachowania samobójcze. Kryteria kwalifikacyjne spełniło 26 weteranów i ratowników medycznych i zostali losowo przydzieleni do otrzymywania 30 mg, 75 mg lub 125 mg MDMA oraz psychoterapii. W pierwszorzędownym punkcie końcowym pacjenci w grupach, w których zastosowano 75 mg i 125 mg MDMA mieli znacznie większy spadek nasilenia objawów PTSD niż w grupie, w której zastosowano 30 mg. Objawy PTSD uległy znacznemu zmniejszeniu w 12-miesięcznym okresie obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowej, po tym, jak wszystkie grupy otrzymały MDMA w pełnej dawce. Osiemdziesiąt pięć zdarzeń niepożądanych zostało zgłoszonych przez 20 uczestników. Spośród nich, cztery (5%) były poważne: trzy uznano za niezwiązane, a jedno prawdopodobnie związane z badanym leczeniem farmakologicznym. Dawki czynne (75 mg i 125 mg) MDMA, z wspomagającą psychoterapią w kontrolowanym otoczeniu, były skuteczne i dobrze tolerowane i doprowadziły do złagodzenia objawów PTSD u weteranów i osób udzielających pierwszej pomocy [26].

Standardowe podejścia terapeutyczne w celu zmniejszenia lęku społecznego u osób dorosłych z autyzmem mają ograniczoną skuteczność. Psychoterapia wspomaganą MDMA jest obiecująca jako leczenie innych zaburzeń lękowych, więc przeprowadzono badanie pilotażowe [27], aby przeanalizować wykonalność i bezpieczeństwo psychoterapii wspomaganą MDMA w celu zmniejszenia lęku społecznego i unikania, które są częste w populacji osób ze stwierdzonym autyzmem. Podwójnie zaślepięone sesje eksperymentalne były przeprowadzone w odstępie około miesiąca, z 3 sesjami psychoterapii po każdej. Poprawa wyników była znacznie większa w grupie, w której zastosowano MDMA w porównaniu z grupą placebo. Lęk społeczny pozostał taki sam lub nieznacznie obniżał się u większości uczestników w grupie MDMA, po zakończeniu aktywnej fazy leczenia.

Ze względu na powiązanie ze stosowaną rekreacyjnie ecstasą, MDMA ma stałą markę kontrowersyjnej substancji. Ta narracja powinna jednak zostać zmieniona – częściowo dlatego, że związek jest wyraźnie bezpieczny i skuteczny w warunkach klinicznych, a częściowo dlatego, że polityka i błędne opinie kreowane przez media nie powinny dyktować postępu badań medycznych. MDMA nie jest w pełni bezpieczny – może

być jednocześnie zarówno inwazyjny, jak i mieć korzystny wpływ, dlatego te same zasady zarządzania klinicznego oparte na dowodach naukowych powinny być stosowane do psychedelików, podobnie jak do innych podejść terapeutycznych. Klinicznie stosowane MDMA i stosowane rekreacyjnie ecstasy są nieporównywalne pod względem czystości substancji, podawania, kontroli i monitorowania wybranych uczestników. Warto podjąć próby przekonania krytyków, że związek stosowany rekreacyjnie przez tak wielu ludzi może również, w formie klinicznej, przynosić korzyści pacjentom cierpiącym na zaburzenia psychiczne odporne na leczenie [28].

***Cannabis sativa* L. (konopie medyczne)**

Lista schorzeń, dla których zastosowanie marihuany może być skuteczne jest obszerna i obejmuje nudności i wymioty wywołane przez chemioterapię, kacheksję, jadłowstręt psychiczny, stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne, uszkodzenie i chorobę rdzenia kręgowego, epilepsję, ból i wiele innych [29, 30]. Roślina konopna zawiera setki składników farmakologicznych, z których nie wszystkie są dobrze scharakteryzowane. Obecność i ilość tych składników znacznie różni się między roślinami i produktami, a nawet w obrębie jednego osobnika. Tetrahydrokannabinol (THC) jest najlepiej przebadanym i jest głównym składnikiem farmakologicznym odpowiedzialnym za psychoaktywne i fizyczne skutki marihuany. Kannabidiol (zwany również powszechnie CBD) jest drugim najczęściej stosowanym farmakologicznie aktywnym związkiem. Nie ma właściwości psychotropowych, ale postuluje się, że stanowi cenny związek w leczeniu szerokiej gamy schorzeń. Producenci marihuany i ekstraktów konopi do celów medycznych są w stanie dostarczyć produkty o określonych, pożądanach ilościach i proporcjach THC i kannabidiolu [31].

Kannabidiol jest jednym z wielu związków występujących w konopiach indyjskich. Nie zmienia świadomości ani nie wywołuje „haju”. Ostatnio w publikacjach naukowych znaleźć można dowody przedkliniczne i kliniczne dokumentujące wartość CBD w niektórych zaburzeniach neuropsychiatrycznych, w tym epilepsji, lęku i schizofrenii [29, 30]. Dowody wskazują na uspokajający efekt CBD. Zainteresowanie wykorzystaniem tej substancji jako sposobu leczenia szerokiej gamy zaburzeń wzrasta, jednak w literaturze psychiatrycznej istnieje niewiele badań klinicznych. Większość analiz ma charakter retrospektywny, dotyczy serii przypadków w klinice psychiatrycznej, obejmujące kliniczne stosowanie CBD w leczeniu lęków i dolegliwości związanych ze snem, jako uzupełnienie

zwykłego leczenia. Taka właśnie retrospektywna analiza [32] obejmowała miesięczną dokumentację lęku i jakości snu u 72 dorosłych pacjentów. Wyniki lękowe zmniejszyły się w ciągu pierwszego miesiąca u 57 pacjentów (79,2%) i pozostały zmniejszone podczas trwania badania. Wyniki dotyczące snu poprawiły się w ciągu pierwszego miesiąca u 48 pacjentów (66,7%), ale zmieniały się w czasie. W tym przypadku CBD było dobrze tolerowane u prawie wszystkich, oprócz 3 pacjentów. Sądzi się, że CBD może przynosić korzyści w zaburzeniach lękowych, potrzebne są jednak kontrolowane badania kliniczne [32].

Wzrosło również zainteresowanie używaniem konopi indyjskich jako skuteczniejszych i lepiej tolerowanych, alternatywnych metod leczenia PTSD. Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania elektronicznego i opracowania uzyskanych danych [33] zauważono, że konopie indyjskie i syntetyczne kannabinoidy mogą mieć potencjalne zastosowanie terapeutyczne u pacjentów z PTSD (zmniejszenie lęku, modulowanie procesów związanych z pamięcią i poprawa jakości snu). Chociaż obecna literatura sugeruje, że konopie indyjskie i syntetyczne kannabinoidy mogą odgrywać rolę w leczeniu PTSD, dostępnych jest niewiele dowodów dotyczących ich bezpieczeństwa i skuteczności. Potrzebne są dodatkowe badania w celu lepszego zrozumienia wpływu i działania tych substancji oraz monitorowania ich bezpieczeństwa. Próby samoleczenia zaburzeń za pomocą konopi indyjskich są powszechne u pacjentów chorych psychicznie. Dotychczasowe dowody potwierdzają jednak bardziej szkodliwy niż terapeutyczny wpływ rekreacyjnego stosowania konopi indyjskich w takich przypadkach [34].

Z analizy danych z przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych oceniających potencjał marihuany w leczeniu bólu neuropatycznego wynika, że marihuana może być tak samo tolerowana i skuteczna, jak obecnie stosowane środki neuropatyczne. Potrzebne są jednak dalsze analizy w celu ustalenia długoterminowych skutków używania konopi medycznych. Jednocześnie również dalsze badania nad optymalizacją dawkowania, proporcji kannabinoidów i alternatywnych dróg podawania mogą pomóc udoskonalić rolę marihuany w leczeniu tego typu bólu [26]. Skala i jakość dotychczasowych eksperymentów są nieco ograniczone, dlatego niezbędne wydają się dalsze próby w celu ustalenia jej skuteczności jako alternatywy dla opiatów lub terapii wspomagającej oraz w celu określenia najbardziej odpowiednich metod podawania, aby osiągnąć optymalną skuteczność przy minimalnych skutkach ubocznych [35].

Sugeruje się także, że marihuana jest potencjalną alternatywną terapią padaczki opornej na leczenie, która dotyka 30% przypadków epilepsji zarówno dorosłych, jak i dzieci, nie reagujących na obecnie stosowane leczenie. Istnieje duże niezaspokojone zapotrzebowanie medyczne na nowe leki przeciwpadaczkowe, które nie zakłócałyby normalnego funkcjonowania u tych pacjentów. Twierdzenia o skuteczności klinicznej konopi, z przewagą CBD lub marihuany medycznej, pochodzą głównie z ograniczonych badań, ankiet lub opisów przypadków. Co więcej, mechanizmy leżące u podstaw skuteczności przeciwpadaczkowej konopi indyjskich pozostają niejasne. Konieczna jest rygorystyczna ocena kliniczna farmaceutycznych produktów CBD w celu ustalenia bezpieczeństwa i skuteczności ich stosowania. Identyfikacja mechanizmów leżących u podstaw skuteczności przeciwdrgawkowej CBD ma również kluczowe znaczenie dla określenia innych potencjalnych opcji leczenia [36].

W związku z rosnącym użyciem konopi, również dermatolodzy zauważają zwiększoną presję na przepisywanie konopi indyjskich i obserwują skutki uboczne ich stosowania z większą częstotliwością. Istnieje kilka zatwierdzonych wskazań medycznych do zastosowania konopi indyjskich, w tym: łuszczyca, tocznia, zespół paznokcie-rzepka i silny ból. Ponadto, bardzo wstępne badania sugerują, że konopie indyjskie i ich pochodne mogą znaleźć zastosowanie w przypadku trądziku, zapalenia skóry, świądu, gojenia się ran i raka skóry. Konieczne są dalsze dobrze kontrolowane badania w celu zbadania tych potencjalnych zastosowań. Należy mieć jednak na uwadze fakt, że skutki uboczne używania konopi indyjskich, obejmujące alergię na konopie objawiającą się pokrzywką i świądem, zapaleniem tętnic z martwicą i wrzodami oraz nowotworami jamy ustnej spowodowanymi paleniem marihuany, są stosunkowo dobrze udokumentowane [37].

Marihuana była stosowana w medycynie przez wieki, ale jej stosunkowo niedawny prawny zakaz, złożoność i zmienność biochemiczna, problemy związane z kontrolą jakości, brak odpowiednich randomizowanych, kontrolowanych badań oraz odpowiedniej edukacji, pozostawiają sceptykom szerokie pole do spekulacji, natomiast klinicytom brak jasnych wytycznych, w jaki sposób doradzać pacjentom stosującym takie leczenie. Wraz z pojawieniem się leków na bazie konopi oraz liberalizacji dostępu w niektórych krajach, problem ten narasta. Sugestie dotyczące możliwości interakcji konopi indyjskich z lekami, kwestie monitorowania pacjenta i standardów opieki, sprawiają, że niezbędnym wydaje się opracowanie jasnych wytycznych, aby zadbać o bezwzględne bezpieczeństwo

pacjenta. Z racji faktu, że leki na bazie marihuany powracają do głównego nurtu, zasadnicze znaczenie ma to, aby klinicyści oraz farmaceuci lepiej zrozumieli farmakologię, dawkowanie i sposób podawania, co pozwoliłoby zmaksymalizować potencjał terapeutyczny i zminimalizować związane z tym komplikacje. Dzięki znormalizowanym, nowoczesnym produktom i odpowiednio przeszkolonemu personelowi medycznemu są to cele osiągalne [38].

Nowe substancje psychoaktywne

W ciągu ostatniej dekady nastąpił gwałtowny wzrost zainteresowania nowymi narkotykami, tzw. dopalaczami lub nowymi substancjami psychoaktywnymi (NPS). Wiele z tych nadużywanych narkotyków ma nieznane działanie farmakologiczne, ale można oczekiwać biologicznych efektów na podstawie ich struktury molekularnej i, być może również, sięgając po informacje od ich użytkowników, które można znaleźć na forach internetowych [39].

Podczas analiz dotyczących działania syntetycznego kannabinoidu – nabilonu w chorobie Parkinsona, stwierdzono zredukowanie dyskinez wywołanych przez L-DOPA [40]. Nabilon był stosowany w innych stanach, takich jak: ból, również przewlekły [40, 41], nudności i wymioty wywołane chemioterapią [43] i fibromialgia [44]. Inne syntetyczne kannabinoidy, takie jak WIN-55,212-2 i HU-210 wykazywały działanie neuroprotekcyjne w przedklinicznych modelach choroby Parkinsona [45] i mogą być również przydatne w chorobie Alzheimerza [46]. Możliwe, że uda się wytworzyć sztucznie syntetyczny kannabinoid, który będzie miał większy potencjał farmakologiczny od naturalnie występujących lub, że taki związek już istnieje, ale można to ustalić tylko przy zwiększonym przedklinicznym testowaniu NPS.

Mefedron jest prawdopodobnie najbardziej znanym NPS i był sprzedawany pod wieloma nazwami, np. MCAT, meow meow. Okazał się stymulantem o właściwościach podobnych do amfetaminy, zwiększając poziomy dopaminy i serotoniny. Chociaż zdarzały się zgony związane z używaniem mefedronu [46], istnieją również przesłanki dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania [47]. Raporty użytkowników stosujących mefedron rekreacyjnie sugerują również, że ta substancja może wspomagać chudnięcie [48]. mCPP (meta-chlorofenylopi-perazyne) jest kolejnym NPS, który może się okazać przydatny w leczeniu niektórych typów otyłości [49] i jest metabolitem trazodonu stosowanego w depresji i lękach. Bardziej znane katynony obejmują: bupropion, opracowany jako lek przeciwdepresyjny, ale obecnie stosowany głównie jako substancja ułatwiająca zaprzestanie palenia [50]

i dietylopropion, stosowany w odchudzaniu [51]. Spekuluje się, że również inne katynony spośród NPS mogą mieć zastosowanie w rzuceniu palenia lub utracie masy ciała.

NPS zbliżone do ekstazy obejmują m.in.: 3,4-metylenodiodksyamfetaminę (MDA); 3,4-metylenodiodksy-netyloamfetaminę (MDEA); 1,3-benzodioxolilo-N-metylobutanaminę (MBDB) [52]. Istnieje możliwość, że któryś z nich może znaleźć zastosowanie jako dodatek do psychoterapii w określonych rodzajach lęków.

Zastosowanie NPS może modyfikować cechy kliniczne wielu chorób, ale takie wnioski nie mogą być uogólniane. Potrzeba więcej dowodów, aby ustalić przyczynowo-skutkowy związek między zastosowaniem NPS i ewentualną zmianą przebiegu choroby, rodzajem, stopniem nasilenia objawów psychicznych i wynikiem leczenia [39].

Podsumowanie

Narkotyki, nielegalne w większości krajów, mogą stanowić w przyszłości realne alternatywy bądź uzupełnienie aktualnie stosowanych terapii, szczególnie w przypadku schorzeń, w których stosowane standardowo terapie nie są skuteczne u wszystkich chorych. Niezbędne wydaje się jednak poszerzenie wiedzy na temat ich bezpiecznego stosowania, dawkowania czy skutków ubocznych. LSD, MDMA, marihuana, psylocybina czy dopalacze zdają się mieć potencjał we współczesnej medycynie, szczególnie w leczeniu zaburzeń psychicznych.

Piśmiennictwo

1. Bruhn JG, De Smet PA, El-Seedi HR, Beck O. Mescaline use for 5700 years. *Lancet* 2002; 359, 1866. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08701-9.
2. Wasson RG, Hofmann A, Ruck CAP, Smith H. The Road to Eleusis. North Atlantic Books. 2008.
3. Akers BP, Ruiz JF, Piper A, Ruck CA. A prehistoric mural in Spain depicting neurotropic Psilocybe mushrooms? *Econ Bot.* 2011; 65 (2): 121-8. doi: 10.1007/s12231-011-9152-5.
4. McKenna DJ, Towers GH, Abbott F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *J. Ethnopharmacol.* 1984; 10, 195e223.
5. Crocq MA. Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007; 9(4): 355-361.
6. Knauer A, Maloney W. A preliminary note on the psychic action of mescaline, with special reference to the mechanism of visual hallucinations. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1913; 40: 425e436.
7. Guttman E. Artificial psychoses produced by mescaline. *Br. J. Psychiatr.* 1936; 82: 203e221. doi: 10.1192/bjp.82.338.203.
8. Hoch PH, Cattell JP, Pennes HH. Effects of mescaline and lysergic acid (d-LSD-25). *Am. J. Psychiatr.* 1952; 108: 579e584. doi: 10.1176/ajp.108.8.579.
9. Pennes HH. Clinical reactions of schizophrenics to sodium amytal, pervitin hydro-chloride, mescaline sulfate, and d-lysergic acid diethylamide (LSD25). *J. Nerv. Ment. Dis.* 1954; 119: 95e112.
10. Sandison RA, Spencer AM, Whitelaw JD. The therapeutic value of lysergic acid di-ethylamide in mental illness. *J. Ment. Sci.* 1954; 100: 491e507. doi: 10.1192/bjp.100.419.491.

11. Smart RG, Storm T, Baker EF, Solursh L. A controlled study of lysergide in the treatment of alcoholism. 1. The effects on drinking behavior. *Q. J. Stud. Alcohol* 1966; 27: 469–482.
12. Ludwig A, Levine J, Stark L, Lazar R. A clinical study of LSD treatment in alcoholism. *Am. J. Psychiatr.* 1969; 126: 59–69.
13. Thomas K, Malcolm B, Lastra D. Psilocybin-Assisted Therapy: A Review of a Novel Treatment for Psychiatric Disorders. *Journal of Psychoactive Drugs* 2017; 49(5): 446–455. doi: 10.1080/02791072.2017.1320734.
14. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, Menenga SE, Belser A, Kalliontzis K, Babb J, Su Z, Corby P, Schmidt BL. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology* 2016; 30(12): 1165–1180. doi: 10.1177/0269881116675512.
15. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucke J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016; 3(7): 619–627.
16. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2017; 43(1): 55–60. doi: 10.3109/00952990.2016.1170135.
17. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, et al. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology* 2006; 187: 268–283. doi: 10.1007/s00213-006-0457-5.
18. Gasser P, Holstein D, Michel Y, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis.* 2014; 202(7): 513–520. doi: 10.1097/NMD.0000000000000113.
19. Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology* 2012; 26(7): 994–1002. doi: 10.1177/0269881112439253.
20. Savage C, McCabe OL. Residential Psychedelic (LSD) Therapy for the Narcotic Addict: A Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28(6): 808–814. doi: 10.1001/archpsyc.1973.01750360040005.
21. Grinspoon L, Bakalar JB. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *Am. J. Psychother.* 1986; 40(3): 393–404.
22. Rosenbaum M, Doblin D. Why MDMA should not have been made illegal, in: J.A. Inciardi (Ed.). *The Drug Legalization Debate. Studies in Crime, Law and Justice, 7* Sage Publications, Newbury Park, California, 1991.
23. Merz J, Schwarzer G, Gerger H. Comparative Efficacy and Acceptability of Pharmacological, Psychotherapeutic, and Combination Treatments in Adults With Posttraumatic Stress Disorder: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76(9): 904–913. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0951.
24. Cloitre M. Effective psychotherapies for posttraumatic stress disorder: a review and critique. *CNS Spectr.* 2009; 14 (1) Suppl 1: 32–43.
25. Rothbaum BO, Cahill SP, Foa EB, Davidson JRT, Compton J, Connor KM, Astin MC, Hahn C-G. Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J. Traum. Stress* 2006; 19: 625–638. doi: 10.1002/jts.20170.
26. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomized, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(6): 486–497. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30135-4.
27. Danforth AL, Grob CS, Struble C, et al. Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; 235(11): 3137–3148. doi: 10.1007/s00213-018-5010-9.
28. Sessa B, Higbed L, Nutt D. A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. *Front Psychiatry* 2019; 10: 138. doi: 10.3389/fpsy.2019.00138.
29. Tkaczyk M, Florek E, Piekoszewski W. Marihuana i kanabinoidy jako leki. *Przegląd Lekarski* 2012; 69(10): 1095–1097.
30. Woron J, Dobrogowski J. Miejsce kannabinoidów w leczeniu bólu. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2017; 11(3): 96–101.
31. Piekus-Slomka N. „Konopie medyczne” – kompendium wiedzy farmaceuty. *Farm Pol.* 2020; 76 (2): 88–92. doi: 10.32383/farm-pol/118960.
32. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J.* 2019; 23: 18–41. doi: 10.7812/TPP/18-041.
33. Orsolini L, Chiappini S, Volpe U, et al. Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *Me-dicina* (Kaunas). 2019; 55(9): 525. doi: 10.3390/medicina55090525.
34. Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP. Cannabis and mental illness: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 269(1): 107–120. doi: 10.1007/s00406-018-0970-7.
35. Lee G, Grove B, Furnish T, Wallace M. Medical Cannabis for Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2018; 22(1): 8. doi: 10.1007/s11916-018-0658-8.
36. Blake A, Wan BA, Malek L, et al. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med.* 2017; 6 (Suppl 2): S215–S222. doi: 10.21037/apm.2017.08.05.
37. Reddy DS, Golub VM. The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016; 357(1): 45–55. doi: 10.1124/jpet.115.230151.
38. Dhadwal G, Kirchhof MG. The Risks and Benefits of Cannabis in the Dermatology Clinic. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2018; 22(2); 194–199. doi: 10.1177/1203475417738971.
39. Davidson C, Schifano F. The potential utility of some legal highs in CNS disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016; 64: 267–274. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.07.010.
40. Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brothie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology* 2001; 57: 2108–2111.
41. Cohen SP. Cannabinoids for chronic pain. *BMJ.* 2008; 336:167.
42. Wissel J, Hatdn T, Muller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, Schelosky LD. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *J Neurol* 2006; 253: 1337–1341.
43. Cunningham D, Bradley CJ, Forrest GJ, Hutcheon AW, Adams L, Sneddon M, Har-ding M, Kerr DJ, Soukop M, Kaye SB. A randomized trial of oral nabilone and pro-chlorperazine compared to intravenous metoclopramide and dexamethasone in the treatment of nausea and vomiting induced by chemotherapy regimens containing cis-platin or cisplatin analogues. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 685–689.
44. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008; 9: 164–173.
45. More SV, Choi D-K. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Molecular Neurodegeneration.* 2015; 10: 17.
46. Ramirez BG, Blázquez C, Gomez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci.* 2005; 25: 1904–1913.
47. McElrath K, O'Neill C. Experiences with mephedrone pre- and post-legislative controls: perceptions of safety and sources of supply. *Int J Drug Policy* 2011; 22: 120–127.
48. Winstock AR, Mitcheson LR, Deluca P, Davey Z, Corazza O, Schifano F. Mephedrone, new kid for the chop. *Addiction* 2010; 106: 154–161.
49. Yan C, Yang Y, Saito K, Xu P, Wang C, Hinton AO Jr, Yan X, Wu Q, Tong Q, Elmquist JK, Fukuda M, Xu Y. Meta-chlorophenylpiperazine enhances leptin sensitivity in diet-induced obese mice. *Br J Pharmacol.* 2015; 172: 3510–3521 doi: 10.1111/bph.13141.
50. Wilkes S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *Int J COPD* 2008; 3: 45–53.
51. Cercato C, Roizenblatt VA, Leanca CC, Segal A, Lopes Filho AP, Mancini MC, Halpern A. A randomized double-blind controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obesity* 2009; 33: 857–865.
52. Schifano F, Corkery J, Deluca P, Oyefeso A, Ghodse AH. Ecstasy (MDMA, MDA, MDEA, MBDB) consumption, seizures, related offences, prices, dosage levels and deaths in the UK (1994–2003). *J Psychopharmacol.* 2006; 20: 456–463.