



Antydepresyjne działanie psylocybiny

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

Patrycja Przebieradło, Karolina Miś

Depresja

Depresja jest chorobą śmiertelną, na którą cierpi około 350 mln osób na świecie, a w samej Polsce jest to około 1,5 mln. Rozwija się ona najczęściej między 20 a 40 rokiem życia, chociaż jej objawy mogą wystąpić w każdej grupie wiekowej. Dotyka co dziesiątego mężczyznę oraz co piątą kobietę. Jest to druga, zaraz po chorobie niedokrwiennej serca, najczęstsza przyczyna niepełnosprawności wynikającej ze stanu zdrowia. Codziennie

w wyniku depresji życie traci około 3800 osób, co daje ponad 1 milion samobójstw rocznie.

Etiologia

Etiologia depresji ma charakter wieloczynnikowy, z czego największe znaczenie ma dysfunkcja w zakresie neuroprzebiegu serotonergicznego, noradrenergicznego, dopaminergicznego i acetylocholinergicznego, zmiany strukturalne mózgu, zmiany aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, czynniki genetyczne, procesy neurotoksyczne i neurotroficzne oraz podłoże psychologiczne i psychospołeczne.

Objawy

W celu postawienia diagnozy zaburzenia depresyjnego muszą wystąpić co najmniej dwa z trzech głównych objawów jakimi są: obniżenie nastroju, anhedonia i spadek energii prowadzący do zmniejszenia aktywności oraz przynajmniej jeden objaw dodatkowy spośród: niskiego poczucia własnej wartości, poczucia winy, dewaluacji własnych dokonań, negatywnej wizji przyszłości, poczucia wewnętrznej pustki, lęku, myśli samobójczych, problemów z koncentracją i pamięcią, bezsenności, utraty apetytu, urożeń i halucynacji. Objawy te muszą występować przynajmniej przez okres 2 tygodni. Na podstawie ich liczby i nasilenia możemy opisać epizod depresyjny jako łagodny, umiarkowany lub ciężki z lub bez objawów psychotycznych. Opis ten dotyczy tylko pojedynczego, pierwszego epizodu depresyjnego. Wystąpienie kolejnych epizodów traktuje się już jako zaburzenia depresyjne nawracające, zwane inaczej chorobą afektywną jednobiegunową.

Leczenie

Farmakoterapia zaburzeń depresyjnych opiera się głównie na stosowaniu leków z grupy SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny). Mechanizm ich działania polega na blokowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny poprzez wiązanie się z transporterami serotoniny (SERT) w membranie presynaptycznej neuronu i ich zablokowaniu. Oznacza to, że serotonina po uwolnieniu nie może dostać się z powrotem do neuronu presynaptycznego gdzie jest magazynowana, a jej stężenie w szczeliny synaptycznej rośnie.

Powoduje to aktywację presynaptycznych autoreceptorów 5-HT_{1A}, co zmniejsza uwalnianie serotoniny z zakończeń neuronalnych. Te okoliczności mają istotne znaczenie kliniczne w zakresie opóźnionego wystąpienia działania terapeutycznego SSRI. Po około 2–4 tygodniach autoreceptory ulegają desensytyzacji, a tym samym procesy autohamowania ulegają zmniejszeniu i stężenie neuroprzebiegu w szczeliny synaptycznej ponownie wzrasta. Powoduje to w konsekwencji pobudzenie serotoninowych receptorów postsynaptycznych i przywrócenie prawidłowej neurotransmisji.

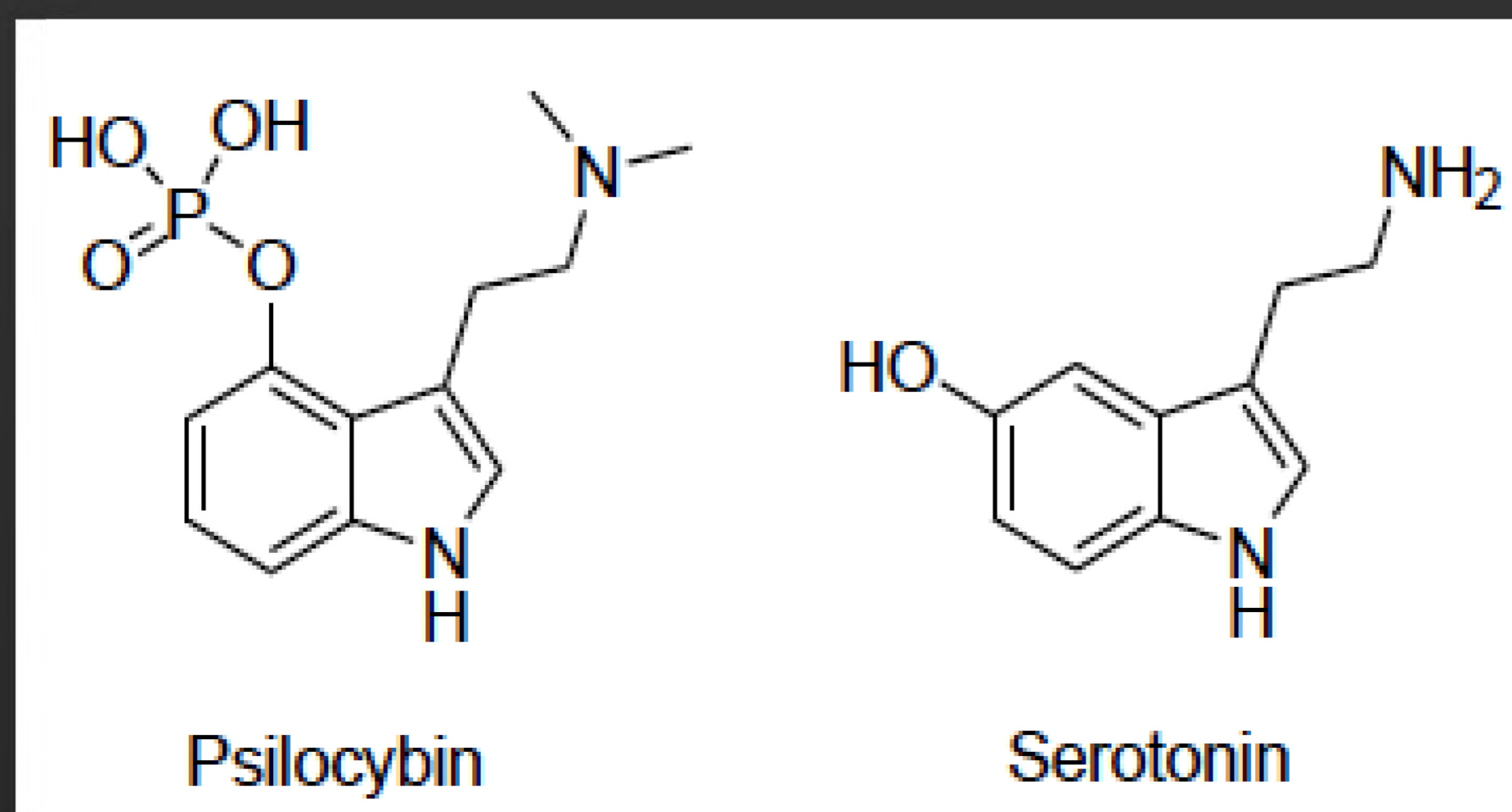
Farmakoterapię powinno stosować się przynajmniej przez okres 6 miesięcy od poprawy stanu pacjenta, by uniknąć nawrotu objawów, czyli tzw. efektu z odbicia. Jeżeli pacjent jest leczony z powodu kolejnego epizodu depresji leczenie powinno trwać do 2 lat. Jeśli epizodów było więcej należy rozważyć stałe leczenie.

Pierwsze efekty farmakoterapii pojawiają się gdy około 60% serotoninowych receptorów postsynaptycznych ulegnie aktywacji, a więc po około 2-4 tygodniach od początku przyjmowania leku. W tym okresie może wystąpić wzrost ryzyka suicydalnego, ponieważ nie obserwuje się jeszcze działania przeciwdepresyjnego, a wstępne działanie przeciwlękowe.

Jeśli po 6-8 tygodniach stosowania dawki maksymalnej danego leku nie widać poprawy należy zmienić lek na inny, również z grupy SSRI, zastosować nowy z grupy SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) lub wprowadzić augmentację. Jeśli dotychczasowe leczenie dalej nie przynosi efektów, stwierdza się depresję lekooporną, którą leczy się poprzez zastosowanie terapii wziewnej, elektrowstrząsów, czy przez przyjmowanie olanzapiny lub kwetiapiny.

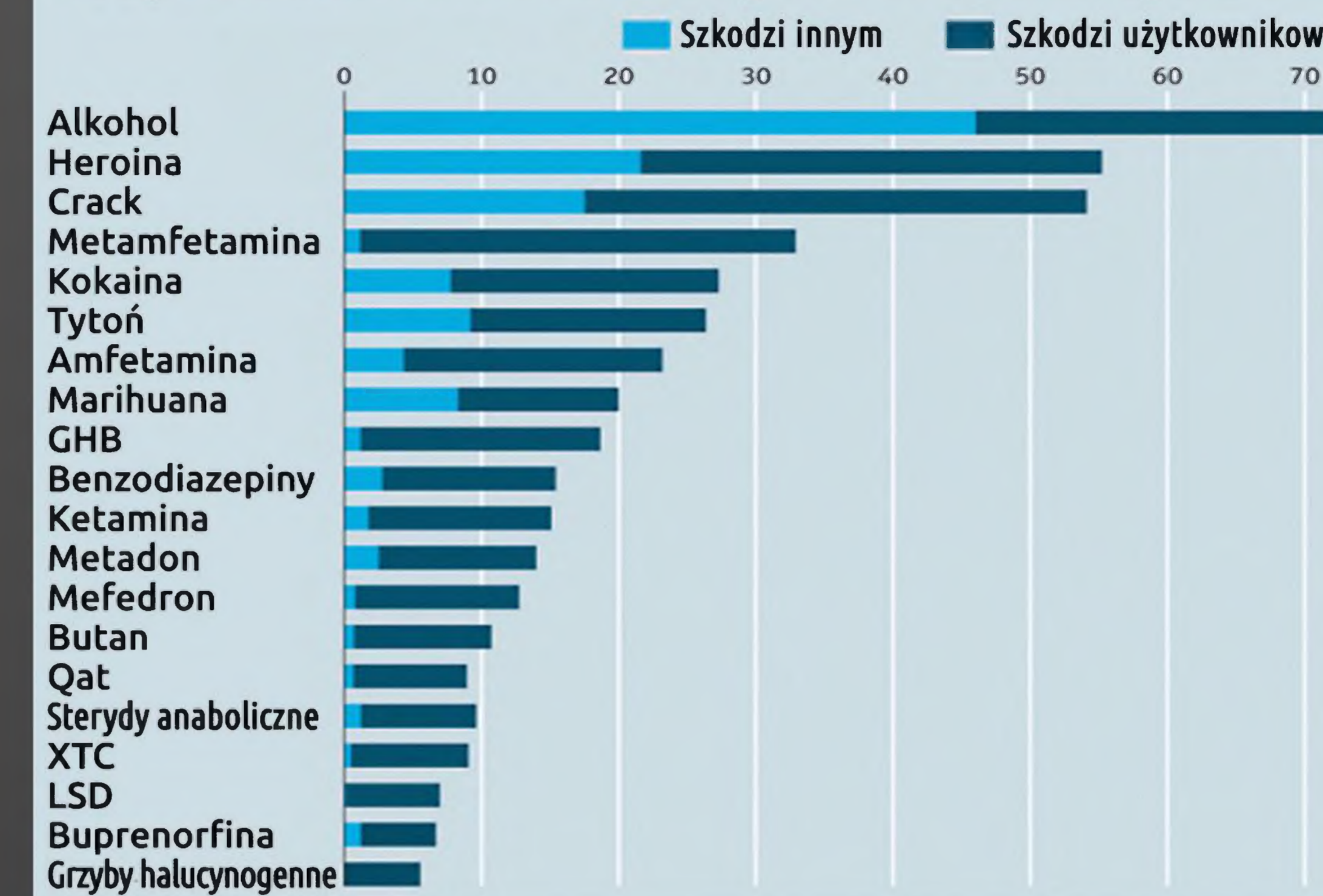
Psylocybin

Psylocybin –tryptamina o właściwościach psychodelicznych, naturalnie występująca w ponad 200 gatunkach grzybów. Sama z siebie nie oddziałuje na świadomość, po przyjęciu jest metabolizowana do psylocyny i to właśnie ona wywołuje pożądane efekty. Psylocyna jako agonista receptorów serotoninowych (głównie 5-HT_{2A}) wiąże się z nimi dzięki strukturalnemu podobieństwu do 5-hydroksytryptaminy, czyli serotoniny.



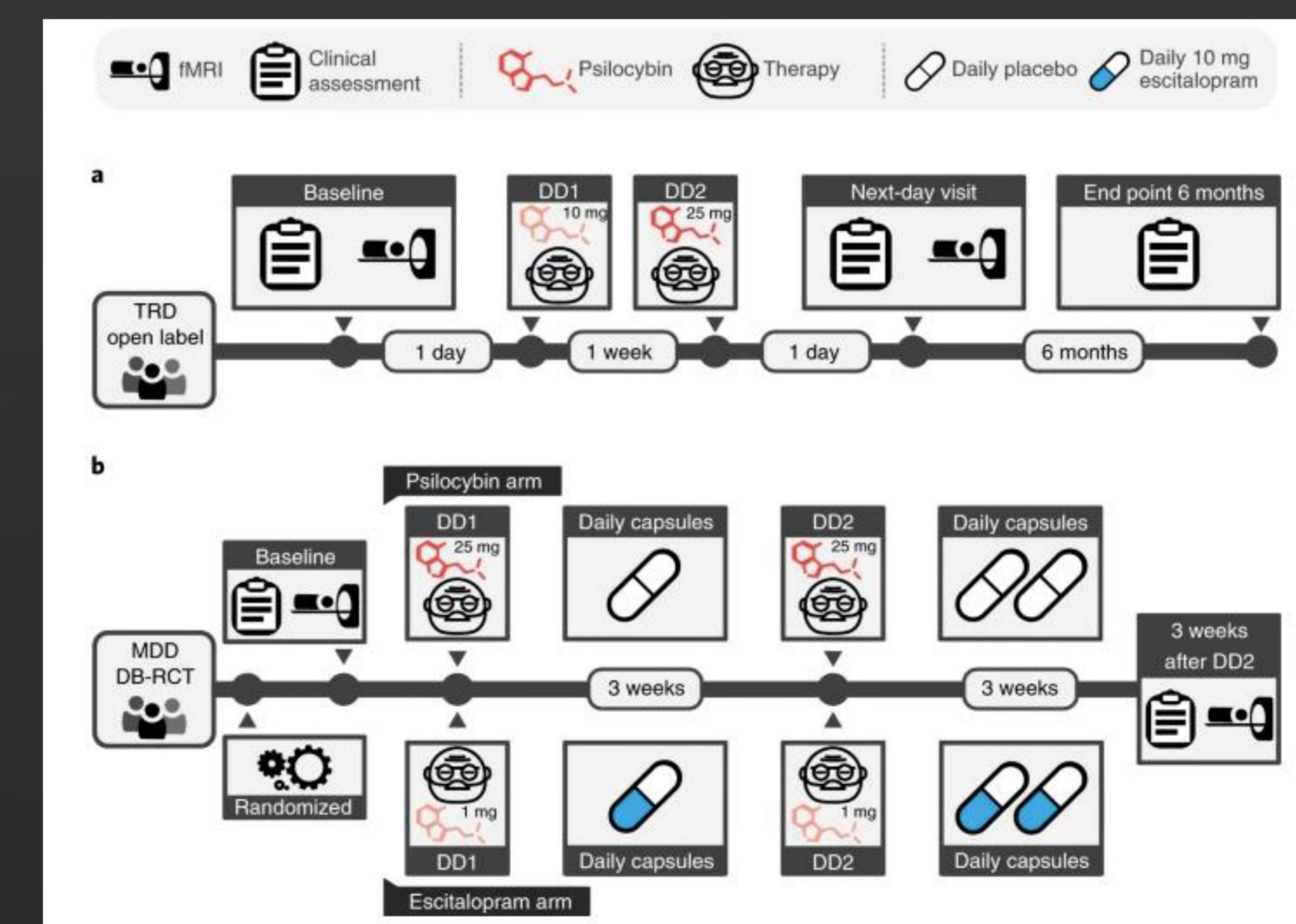
Synteza i posiadanie psylocybiny jest obecnie nielegalne, mimo wyników badań, które mówią jasno –psylocybiną to najbezpieczniejsza używka znana ludzkości.

Stopień szkodliwości używek i narkotyków



Nutt, David et al. "Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis." *Lancet* (London, England) vol. 376,9752 (2010): 1558-65. doi:10.1016/S0140-6736(10)61462-6

Praktycznie niemożliwe jest jej śmiertelne przedawkowanie, podobnie jak uzależnienie. Co więcej badania pokazują, że może mieć zastosowanie terapeutyczne, m.in. w leczeniu zaburzeń depresyjnych. W jednym z takich badań, przeprowadzonym w 2017 roku, wzięło udział 12 osób (6 mężczyzn i 6 kobiet). Wszyscy cierpieli na depresję, która nie zareagowała, ani na leczenie farmakologiczne (u każdego pacjenta stosowano wcześniej co najmniej dwa leki antydepresyjne), ani na terapię poznawczo-behavioralną. W pierwszym etapie badania uczestnikom podano dawkę testową psylocybiny, która wynosiła 10 mg, a po 7 dniach kolejną dawkę 25 mg. Efekt antydepresyjny pojawił się już następnego dnia po sesji psychodelicznej i osiągnął maksymalny poziom w ciągu 2 tygodni. Po 3 miesiącach u 58% badanych (n=7) zauważono zmniejszenie nasilenia objawów depresji w porównaniu ze stanem sprzed przyjęcia psylocybiny, a u 42% (n=5) stwierdzono remisję choroby.



Daws, R.E., Timmermann, C., Giribaldi, B. et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nat Med* 28, 844–851 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>

Przytoczone badanie dostarcza dowodów na skuteczność psylocybiny w leczeniu depresji lekoopornej i motywuje do dalszych, bardziej obszernych badań w celu głębszego zbadania potencjału terapeutycznego owego psychodeliku.

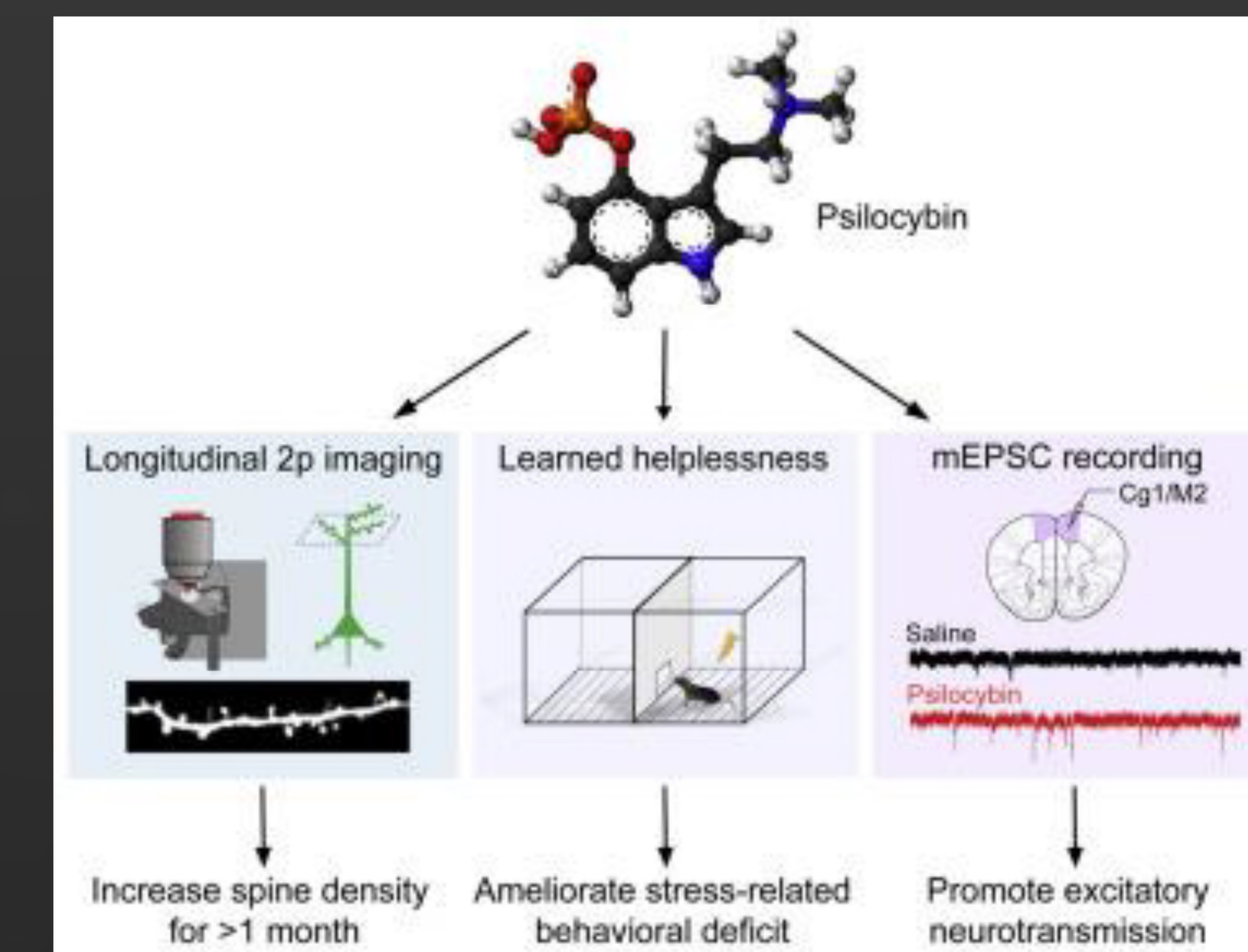
Psylocybin vs. SSRI

W badaniu z 2021 roku porównującym działanie psylocybiny i escitalopramu (lek z grupy SSRI) wzięło udział 59 pacjentów. 30 z nich przyjęło 2 dawki 25 mg psylocybiny w odstępie 3 tygodni, a następnie przez 6 tygodni przyjmowali placebo. Druga grupa 29 pacjentów przyjęła 2 dawki psylocybiny po 1 g w odstępie 3 tygodni, a następnie dzienną dawkę escitalopramu przez okres 6 tygodni.

Po sześciu tygodniach objawy depresji spadły w obu grupach, jednak redukcje nastąpiły szybciej i były one większe w grupie, która przyjęła psylocybinę w większych dawkach.

Psylocybin a neuroplastyczność

W innym badaniu z 2021 roku z wykorzystaniem gryzoni odkryto, że psylocybin wywołała natychmiastowy i długotrwały wzrost połączeń neuronalnych już po jednej dawce. Podejrzewa się, że może to mieć wpływ na antydepresyjne działanie psylocybiny. Badacze podzielili populację myszy na trzy grupy. Pierwszej z nich podano sól fizjologiczną, drugiej ketaminę, ostatniej grupie psylocybinę. Następnie z wykorzystaniem mikroskopii dwufanotowej śledzono zmiany zachodzące w mózgu wszystkich trzech grup. Naukowcy zaobserwowali 10-procentowy wzrost liczby kolców dendrytycznych i ich wielkości w ciągu 24 godzin od podania psylocybiny w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą sól fizjologiczną. Siedem dni po badaniu, około połowa nowych kolców wciąż była na swoim miejscu. Po 34 dniach utrzymała się około jedna trzecia nowych wypustek pokrywających dendryty.



Bibliografia:
Piper Galassi, Agata Szulc – *Psychiatria* (2018) strony 202-224
Psychiatr. Pol. 2020; 54(6): 1027-1029.PS. ISSN 0033-2674 (PRINT), ISSN 2391-6554 (ONLINE) <https://doi.org/10.12740/PP/120084>
-Carlini-Harris, R.L., Boland-Rogge, M., Day, C.M.J., et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology* 235, 399–408 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4271-4>
-Carlini-Harris, Robin, et al. "Trial of psilocybin versus escitalopram for depression." *New England Journal of Medicine* 384, 15 (2021): 1402-1411.
-Muller, Silvia, Marielena Andrusio, and Christopher John. "Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: a systematic review." *Journal of affective disorders* 258 (2019): 11-24.
-Nutt, David, et al. "Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis." *Lancet* (London, England) vol. 376,9752 (2010): 1558-65. doi:10.1016/S0140-6736(10)61462-6
-Hibee P, Chapillon P. Effects of harmaline on anxiety-related behavior in mice. *Physiology & Behavior*. 2005;80(1-2): 184-187. Available from: doi:10.1016/j.physbeh.2005.07.005
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.07.005>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304384005001008>
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.07.005>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304384005001008>
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.07.005>