

Ренессанс психоделической терапии и ее значение для Украины

В. Л. Матреницкий, кандидат медицинских наук,

Центр психотерапии, психосоматики и психоонкологии “Экспии”

Киев, info@expio.org.ua

Аннотация

За последние десятилетия психофармакология не смогла представить новых революционных препаратов для психиатрии, а имеющиеся в настоящее время на рынке классические антидепрессанты малоэффективны. Новым решением этих проблем в медицине обещает стать вторая «психоделическая революция», активно развивающаяся с начала нынешнего столетия. Ряд психоделических веществ, в частности МДМА, псилоцибин, ДМТ и кетамин, рассматривается в качестве наиболее перспективных методов лечения. Психоделики обладают необычайной способностью производить быстрые и длительные изменения в структуре и функции нейронов и улучшать психическое состояние пациентов даже после однократного приема. Данные тщательно разработанных и проведенных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что эти соединения эффективны при депрессии, тревоге, ПТСР и зависимостях, не вызывают физической зависимости и абстиненции, а частота серьезных побочных реакций, таких как психотические эпизоды, крайне низка или вообще отсутствует. Существует актуальная потребность легализации психоделической терапии в Украине.

Ключевые слова: психоделики, психоделическая медицина, психоделическая психотерапия, депрессия, тревога, ДМТ, МДМА, ЛСД, ПТСР, псилоцибин, кетамин

Введение

В настоящее время около одного миллиарда человек во всем мире страдает от психических расстройств, среди которых два наиболее распространенных расстройства - депрессия и тревога - ежегодно обходятся мировой экономике в 1 триллион долларов США [143]. Однако, за последние десятилетия психофармакология не смогла представить новых революционных препаратов для психиатрии, а одобрение новых лекарств для лечения психических заболеваний Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) снизилось с 13 в 1996 году до одного в 2016 году [103].

Имеющиеся в настоящее время на рынке классические антидепрессанты малоэффективны, для облегчения симптомов требуются недели хронического приема, и многие из тех, кто страдает от депрессивных расстройств, не достигают полной ремиссии. [135, 150].

Альтернативные препараты, такие как трициклические антидепрессанты, связаны с большим риском побочных эффектов, включая увеличение веса, желудочно-кишечные расстройства и задержку мочи, сексуальную дисфункцию и сердечно-сосудистые проблемы.

Более того, установлено, что эффект плацебо равен или превышает эффект антидепрессантов [87, 49]. Неудивительно, что растет когорта пациентов, устойчивых к лечению. В связи с этим, возникает вопрос: возможно, такие пациенты вовсе не резистентны к лечению, а мы просто используем неправильные методы лечения?

Способ решения

Новым решением этих проблем в медицине обещает стать вторая «психоделическая революция», активно развивающаяся последнее десятилетие.

Термин "психоделик" (от греч. *psyche* - разум или душа и *delos* - показывать) обычно трактуют как «расширяющий сознание». Психоделики - это класс галлюциногенных препаратов ("галлюциногенов"), которые после приема вызывают изменяющие сознание и искажающие реальность эффекты, известные как галлюцинации. В контексте психиатрии, галлюцинации обычно связаны с бредом, эмоциональными колебаниями, чувством отстраненности и дереализации.

До недавнего времени в этих эффектах видели только негативные проявления; сегодня все более становится очевидным, что такие измененные состояния сознания несут в себе значительный лечебный потенциал. Базы данных показывают, что за последнее десятилетие количество рецензируемых публикаций, касающихся психоделиков, в том числе и на людях, увеличилось более чем в два раза [2, 154]. Исследования активировались настолько, что психоделическая наука сейчас является одной из самых быстрорастущих дисциплин в медицинских исследованиях [121]. В настоящее время на сайте clinicaltrials.gov зарегистрировано более 400 клинических испытаний, посвященных изучению действия психоделиков.

Ряд психоделических веществ рассматривается в качестве наиболее перспективных методов лечения, сопровождающихся перестройкой патологических нейронных схем.

Учитывая их необычайную способность (в отличие от традиционных антидепрессантов) производить быстрые и длительные изменения в структуре и функции нейронов даже после однократного приема, для этих соединений был придуман новый термин – психопластогены [111].

Психоделики вселяют новую надежду на эффективное лечение расстройств психики, поскольку они не похожи ни на одно из существующих в настоящее время средств терапии. Важно понимать, что психоделики – это не наркотики. В отличие от последних (опиоиды, кокаин и метамфетамин) они не токсичны, не вызывают зависимости и фундаментальных симптомов абстиненции [17, 68]. Как сказал на недавней конференции по психоделической терапии известный канадский психиатр и автор бестселлеров Габор Мате, «наркотики – это бегство от психической боли, порождаемой умом, тогда как психоделики – это путь ко встрече с нею и исцелению».

Исторический экскурс

Использование психоделических веществ в ритуальных и лечебных обрядах коренных народов насчитывает тысячи лет [131].

В 1898 г. Артур Хеффтер [74] выделил мескалин и описал его действие. В 1943 году швейцарский химик Альберт Хофманн [77] открыл психоактивные эффекты N, N-диэтиламида лизергиновой кислоты (ЛСД), когда он случайно проглотил остаток синтезированного им вещества -производного спорыньи. С 1950-х по начало 1970-х годов к этим препаратам проявлялся огромный научный интерес. Клиницисты начали изучать применение психоделиков для достижения быстрого терапевтического эффекта при алкогольной и наркотической зависимости, а также при тревоге и депрессии, связанных с угрожающими жизни заболеваниями, и многих других состояниях. В этот период было проведено более 1000 работ, документирующих лечение более 40 000 человек этими препаратами [64].

Однако клинические исследования галлюциногенов были прекращены в начале 1970-х годов, и в США все эти соединения были включены в Список I, в котором находятся наркотики с высоким потенциалом злоупотребления, не имеющие признанного медицинского применения и небезопасные при использовании под наблюдением врача. Официальная версия объясняет это реакцией властей на растущее злоупотребление психоделиками в середине и конце 1960-х годов, однако историки видят истинную причину в том, что в осуждение молодежью с «расширенным сознанием» войны во

Вьетнаме привело к социальным потрясениям, и тогда психоделики были приравнены к наркотикам [123].

С начала 21 века возобновился рост исследований, посвященных воздействию психоделических веществ на человека. Были достигнуты значительные успехи в понимании их воздействия на работу мозга, когнитивные функции и эмоции. Все эти факторы заложили основу для поддержки государственными органами исследований возможного клинического применения этих препаратов. В частности, управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2017-2018 гг. предоставило псилоцибину и 3,4-метилендиоксиметамфетамину (МДМА) статус прорывной терапии для лечения устойчивой депрессии и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) соответственно [126].

Швейцария в 2014 г. разрешила программу расширенного доступа к МДМА и ЛСД [130]. (Расширенный доступ, иначе называемый "сострадательным использованием", это возможность для пациента с серьезным или угрожающим жизни заболеванием или состоянием получить доступ к исследуемому медицинскому продукту для лечения вне клинических испытаний, когда нет сопоставимых или удовлетворительных альтернативных вариантов терапии). В 2019 году правительство Израиля утвердило первую программу расширенного доступа МДМА для психотерапии [98]. В Канаде федеральное правительство выдает все больше разрешений на использование псилоцибина для лечения экзистенциального дистресса и в целях подготовки терапевтов [72].

Химическая структура

Классические психоделические препараты являются агонистами серотониновых рецепторов и оказывают свой эффект в основном за счет стимуляции рецепторов подтипа 5-НТ2А. Эти рецепторы опосредуют настроение, эмоции, такие как тревога и агрессия, секс, аппетит, а также другие психоневрологические и биологические процессы, в частности противовоспалительные, поскольку рецепторы 5-НТ2А встроены во множество клеток иммунной системы [12, 138]. Стимуляция 5-НТ2А также способствует познанию, быстрому и глубокому обучению и открывает окно возможностей для значимой психологической трансформации [20, 23].

Эта группа включает в себя три основных класса химических веществ. Первый класс - это индоламины растительного происхождения, включая N,N-диметилтриптамин (ДМТ), 5-

метокси-ДМТ (5-МеО-ДМТ), псилоцибин и 4-гидрокси-ДМТ (псилоцин, активный метаболит псилоцибина). Второй класс - фенилалкиламины, включая мескалин (получаемый из кактуса пейот) и синтетические амфетамины. Третья группа веществ - полусинтетические эрголины, такие как ЛСД.

Вторая группа представлена МДМА (экстази) и действует путем ингибирования обратного захвата серотонина и дофамина. Третью группу образуют диссоциативные анестетики, в частности кетамин, которые являются антагонистами глутаматных рецепторов типа NMDA. Психоделические препараты, действующие по другим механизмам, считаются атипичными галлюциногенами, такими как ибобаин, который действует на множество рецепторов, и сальвинорин А, агонист каппа-опиоидных рецепторов.

Воздействие на психику

Измененные состояния сознания, вызываемые психоделиками, могут работать как мощный катализатор, ослабляя границы эго и создавая доступ к "бессознательному разуму", тем самым раскрывая глубокие ментальные и эмоциональные проблемы пациента [3, 66]. При этом переработка психических травм может происходить как терапевтическим, так и спонтанным образом [46]. Психоделики могут действовать путем резкого снижения или смещения защитных механизмов человека [47], а также через изменение прежних схем мышления, осмысление возникающего символического содержания и появление новых смыслов [71, 73]. Этот эффект может быть очень полезен в терапии, а также повышать креативность [4] и духовность [71, 106].

Благодаря своему смыслообразующему аспекту, откровения, вызванные психоделиками, обычно ощущаются более значимыми, чем не-психоделические. Это может привести к снижению самоторможения и самокритики, и в результате к повышению самосострадания [85, 151].

Для классических психоделиков характерны особые психоактивные эффекты, часто называемых мистическими и характеризующиеся чувствами единения со Вселенной, благоговения или священности, невыразимостью (невозможностью выразить свой опыт словами), выходом за пределы времени и пространства, ноэтическим качеством (чувством откровения) и глубоким позитивным настроением [97, 114, 115]. Эти переживания предсказывают большой терапевтический результат при таких состояниях, как депрессия,

экзистенциальный дистресс, и расстройствах, связанные с зависимостью от интоксикантов и наркотических веществ [55, 61, 128].

Люди, пережившие мистический опыт, вызванный психоделиками, сообщают, что он стал одним из самых важных событий в их жизни [63]. Как правило, у них впоследствии возникает процесс, который гуманистическая психология называет «разворачиванием» - непрерывное раскрытие понимания себя и своих отношений с миром, который может происходить в течение нескольких недель или месяцев [153]. Такие переживания положительно коррелируют с длительным повышением благополучия [11] и позволяют надолго изменить привычные модели поведения, способы переживания эмоций и свойства личности [76, 133].

Терапевтическое применение

Хотя психоделики иногда используются в качестве самостоятельного лечения, большинство клиницистов и исследователей совмещают прием этих препаратов с психотерапией до, во время и/или после сеансов приема препарата, полагая, что субъективный опыт во время острого действия препарата и успешная интеграция этого опыта имеют решающее значение для достижения терапевтического эффекта. Такой подход соответствует клиническим исследованиям, демонстрирующим, что сочетание психотерапии и фармакотерапии более эффективно, чем изолированная фармакотерапия [27].

Психотерапия, сопровождаемая приемом психоделических препаратов (далее психоделическая психотерапия) проводится в контексте установленных психотерапевтических отношений, где психотерапевт оказывает психологическую поддержку, а в некоторых случаях - специфическое вмешательство, направленное на облегчение переработки психоделического опыта и потенцирование позитивных изменений в состоянии пациента [116].

В 1950-х - 1970-х годах широко использовались две терапевтические модели: психолитическая и психоделическая [64, 66]. В психолитической модели применялось неоднократное назначение низких и средних доз психоделиков (в основном во время сеансов) с целью потенцировать традиционную психоаналитическую терапию, то есть помочь пациенту осознать его бессознательные процессы и разрешить внутриспсихические

конфликты [94]. В психоделической модели назначались высокие дозы препарата один или несколько раз, с целью вызвать "пиково-психоделический" или мистический опыт. Хотя психолитическая и психоделическая модели концептуально различны, некоторые исследователи использовали оба подхода или создавали гибридные модели [66, 100].

Сейчас уже понятно, что способность психоделических веществ ускорять психотерапию не обуславливается простой биохимической реакцией, а зависит от сопровождающих факторов, в частности условий и обстановки. Психоделик не принимается как простое лекарство, как, например, анальгин для снятия головной боли. Именно уникальные переживания, возникающие в период действия препарата, определяют, окажется ли вещество полезным, вредным или нейтральным. Феноменологические и эмоциональные эффекты психоделиков занимают центральное место в терапевтическом процессе [10, 11].

Поскольку психоделики действуют как неспецифические усилители психологических процессов [66], техники, применяемые в психотерапии, могут способствовать возникновению подходящего состояния сознания для проявления во время сеанса психологического материала, связанного с психической травмой или заболеванием.

Процесс психоделической психотерапии обычно состоит из трех этапов: подготовки, приема препарата и интеграции. В начале, участники проходят первичную диагностику и отбор, в том числе обсуждают с психиатром вопрос совместимости принимаемых лекарств. В ходе нескольких подготовительных встреч ведущий психотерапевт фокусируется на том, чтобы пациент спокойно отнесся к потенциальному диапазону переживаний, которые он может испытать под воздействием психоделика, изучает его ожидания и намерения, а также разрабатывает стратегии преодоления любых трудностей, которые могут возникнуть во время приема препарата.

Во время действия вещества основным принципом психотерапевта является недирективный подход, сфокусированный на настоящем моменте и использующий терпение, эмпатию и сопровождение, а не наставления или указания. Именно он позволяет пациенту принимать, а не критиковать свой психоделический опыт, и участвовать в самоуправляемых процессах поиска инсайтов и создания смысла [137].

Интеграция предполагает сессии с психотерапевтом в течение последующих 2 - 3 недель, цель которых - закрепить осознания, полученные во время психоделического сеанса, и помочь пациенту превратить их в изменения в повседневной жизни. Нередко пациенты осознают необходимость разрешения прошлых травм или текущих психологических

проблем, и поэтому ищут дальнейшее лечение в другой форме специализированной терапии.

Первоначальные модели психоделической психотерапии были основаны на гуманистических и психоаналитических подходах, однако сегодня растет применение и других доказательных методов лечения, таких как когнитивно-поведенческая терапия [159], терапия принятия и ответственности [95], мотивационное интервьюирование [16] и эмоционально-фокусированная семейная терапия [91].

Психоделические вещества

Псилоцибин

Исторические данные указывают на то, что псилоцибиновые грибы использовались в различных, географически разделенных древних культурах [93]. Существует более ста видов грибов *Psilocybe*, действующим веществом которых является псилоцибин (4-фосфорилокси-N,N-диметилтриптамин), классический триптаминовый галлюциноген [118]. При приеме внутрь псилоцибин метаболизируется в псилоцин (4-гидрокси-N,N-диметилтриптамин), имеющий высокое сродство к подтипу рецепторов 5-HT_{2A}, что, как полагают, отвечает за его психотропное действие [109].

Острые эффекты психоделика часто связаны с переживанием "пика", блаженным чувством святости, откровения, выхода за пределы времени и пространства или связи с окружающей средой [114]. Это часто влечет за собой психо-духовные прозрения, которые имеют большую субъективную ценность и оказывают долговременное положительное влияние на самочувствие, изменяет личность, порождает ощущение большей связи с собой, другими людьми и миром [48, 61].

Этим мотивировано использование псилоцибина в психотерапии, что сопровождается повышением открытости и принятия, переработкой внутреннего и внешнего дискомфорта, и усилением сострадания к себе и другим. В частности, показано, что как результат сниженного под влиянием препарата негативного аффекта и его нейронных коррелятов, даже через месяц после приема псилоцибина позитивный аффект оставался повышенным, а тревожность сниженной [10].

Применение препарата в комбинации с психологической поддержкой показало быстрое и длительное положительное воздействие на депрессию и хорошую переносимость психоделика [24, 34].

Кроме того, псилоцибин оказался перспективен для лечения тревоги и депрессии в связи с терминальным раком [65], обсессивно-компульсивного расстройства [105], алкогольной [15], табачной [82] и наркотической зависимости [35].

В контексте психоделической психотерапии псилоцибин сочетается с когнитивно-поведенческой терапией для отказа от курения [83], терапией принятия и ответственности для лечения резистентной депрессии [136], мотивационно-усиливающей терапией для лечения алкогольной зависимости [15].

Как упоминалось выше, в 2018 г. псилоцибин получил статус «прорывной» терапии от FDA для проведения клинических испытаний III фазы на людях [126].

ЛСД

С момента своего открытия в середине прошлого века Альбертом Хофманом, диэтиламид лизергиновой кислоты вызвал большой интерес у психиатров, изучавших его потенциальное использование в качестве терапевтического средства [21]. С 1950-х по 1970-е годы ЛСД использовался для изменения поведения и личности, а также достижения ремиссии при различных психиатрических расстройствах, в частности тревоге и депрессии, а также для лечения психосоматических заболеваний и зависимостей [30]. В этот период также было замечено, что прием ЛСД вместе с соответствующим психологическим сопровождением может уменьшить боль, тревогу и депрессию у пациентов с последней стадией рака [67]. После запрещения ЛСД в США в 1967 году, рассмотренном выше, потребовалось несколько десятилетий для возрождения интереса к его терапевтическому потенциалу в психиатрии.

ЛСД является одним из самых мощных классических галлюциногенов, доступных в настоящее время. Характерными особенностями ЛСД-опыта являются сенсорные и перцептивные изменения. Хотя не все симптомы проявляются у каждого человека, некоторые явления проявляются достаточно регулярно: это эйфория, повышенная способность к самоанализу, изменение восприятия тела, внушаемость, быстрая смена эмоций (от рая до ада и обратно за пять минут), менее абстрактные и более образные мысли. Возможно появление псевдогаллюцинаций, деперсонализации, иллюзий и синестезий, как, например, восприятие образов в виде узоров, искажение пропорций, восприятие цвета как звука и другие виды интенсивного ощущения звуков и текстур. Часто также наблюдаются изменения памяти, например повторное переживание важных

биографических событий, гипермнезия и возрастная регрессия, а также переживания мистического типа [66, 119].

Новейшие исследования подтверждают, что ЛСД обладает терапевтическим потенциалом для уменьшения психиатрических симптомов, особенно при алкоголизме [52, 112].

Как и большинство подобных веществ, ЛСД не влечет за собой физической зависимости и синдрома отмены, а после однократного приема эмоциональная, физическая и психическая стабильность быстро восстанавливается [44, 54]. Сходным с основными галлюциногенами образом, ЛСД имеет крайне низкую физиологическую токсичность даже при очень высоких дозах, не вызывая органических повреждений или нейропсихологических нарушений [54, 140]. Не было обнаружено ни нейротоксических эффектов, ни смертей, связанных с его употреблением [119]. Поэтому ЛСД считается одним из самых безопасных психоделиков [110, 148], и единственный его недостаток в том, что при частом или длительном употреблении может развиваться толерантность.

МДМА

Метилендиоксиметамфетамин считается не классическим психоделиком, а так называемым "энтактогеном", что означает "прикосновение внутри". Такое название связано с его способностью вызывать аффективные реакции, включая переживания эмоционального единения, родства, открытости, потенцировать усиленное общение, близость с другими, понимание и самопринятие [108]. Другой часто применяющийся термин - "эмпатоген", то есть вещество, повышающее эмпатию, сострадание и сопереживание [102].

Только около 20% рекреационных потребителей МДМА сообщают, что испытывают зрительные галлюцинации, и они относительно слабые по сравнению с теми, которые вызывают псилоцибин и ЛСД [120]. Хотя МДМА и создает "блаженное состояние", он не вызывает мистических переживаний, что заметно отличается от основных психоделиков [78].

Психотерапевтическое использование МДМА датируется началом 1980-х годов, однако, как и с другими психоделиками, вскоре распространилось его неклиническое использование, особенно в клубной среде или на больших вечеринках, называемых рейвами. Это привело к запрету соединения в 1984 г.

Типичные эффекты МДМА преимущественно связаны с активацией 5-НТ1А и 5-НТ1В рецепторов, что ослабляет чувства депрессии и тревоги, уменьшает реакцию миндалины

на страх и повышает уровень уверенности в себе [60]. Поэтому МДМА может быть идеальным препаратом для психотерапии [132].

По своему терапевтическому потенциалу, вещество обладает удивительно значимым, мягким, но сильным эффектом и легче переносится по сравнению с классическими психоделиками. Оно оказывает более короткое действие, что делает его клинически более управляемым, и позволяет психотерапевтам получить доступ к эмоциональным травмам пациента и переработать его негативные воспоминания. МДМА редко вмешивается в когнитивное функционирование или восприятие и обычно вызывает теплое, глубокое эмоциональное чувство с повышением принятия себя и уменьшением страха и защитной реакции [37, 132].

На сегодня МДМА является одним из наиболее изученных психоделиков в качестве потенциального средства для лечения ПТСР. Многопрофильная ассоциация психоделических исследований (MAPS) находится в авангарде этих исследований, и, как сообщалось выше, в 2017 г. FDA присвоило психотерапии с использованием МДМА для лечения ПТСР статус прорывной терапии [126]. В настоящее время MAPS проводит 3-ю фазу клинических испытаний в этом направлении. Полученные данные показывают, что по сравнению с неактивным плацебо, терапия с помощью МДМА обладает высокой эффективностью у людей с тяжелым ПТСР, а лечение является безопасным и хорошо переносимым, даже у людей с сопутствующими заболеваниями [104].

ДМТ

N, N-диметилтриптамин - это индольный алкалоид, широко распространенный в природе. Более всего он присутствует в некоторых растениях, но также обнаружен как эндогенная молекула в мозге, крови, моче и спинномозговой жидкости животных. Хотя функция ДМТ до сих пор не ясна, есть некоторые доказательства того, что он действует как нейротрансмиттер, нейрогормон или нейрорегуляторное вещество [8].

ДМТ не является психоактивным перорально из-за разложения под действием желудочно-кишечной и печеночной моноаминоксидазы А, но коренные обитатели бассейна Амазонки в Бразилии каким-то образом обнаружили, что смешивание богатой β-карболином лианы *Banisteriopsis caapi* с богатыми ДМТ листьями *Psychotria viridis* и *Diplopterys cabrerana* образует психоактивный напиток, который они называли аяуаска. Исследования показали, что психоактивность аяуаски связана с обратимым ингибированием периферической моноаминоксидазы А β-карболинами (особенно гармином), вследствие чего ДМТ поступает в системную циркуляцию и достигает мозга [101].

Изучение воздействия аяуаски на людей показало, что она обладает эффектами, сходными с псилоцибином и ЛСД. Это включает изменения пространственно-временного восприятия, синестезию, сенсорные изменения, повышенное эмоциональное возбуждение и эмоциональную лабильность, размышления, биографические воспоминания, повышенную интроспекцию, ассоциативное мышление, озарения и изменения чувства "Я" [127].

Прием вещества в клинических условиях здоровыми добровольцами безопасен и хорошо переносим [39]. Аналогичным образом, в группе рекреационных потребителей аяуаски не было обнаружено никаких признаков психологической дезадаптации, ухудшения психического здоровья или когнитивной дисфункции [19].

Исследования показывают, что аяуаска может быть эффективна для лечения депрессии, тревожности [117, 129], зависимости [144] и горевания после смерти близкого человека [58].

5-МеО-ДМТ

Отдельный интерес представляет модификация ДМТ – 5-Метокси-N,N-диметилтриптамин (5-МеО-ДМТ), психоделик короткого (в среднем 20 мин.) действия с наибольшим сродством к рецептору 5-HT_{1A}. Он обнаружен в большом количестве растений [145], в выделениях желез жабы из мексиканской пустыни Сонора – *Incilius* (ранее *Bufo*) *alvarius* [152], и в организмах млекопитающих [7].

Коренные народы Южной Америки используют 5-МеО-ДМТ-содержащие растения на протяжении тысяч лет [122]. Субъективный опыт приема вещества обычно описывается как переживания мистического типа с интенсивностью от умеренного до сильного, невыразимость, вневременность, благоговение, изумление, переживание чистого бытия/осознания; намного меньше людей отмечает незначительные негативные переживания [33].

Исследования 5-МеО-ДМТ на людях пока немногочисленны. Имеются самоотчеты об улучшении состояния при депрессии и тревожности после использования 5-МеО-ДМТ [31] и снижении уровня депрессии и тревоги и повышении уровня осознанности у военнослужащих сил специальных операций США в условиях ретрита [147]. Физическая зависимость или признаки синдрома отмены не были отмечены ни в одном из исследований на животных с многократным введением дозы препарата [57, 134].

Есть основания полагать, что 5-МеО-ДМТ является потенциально полезным дополнением к психоделической фармакопее из-за его короткой продолжительности действия, относительного отсутствия визуальных эффектов и предположительно более высоких показателей эго-растворения и мистических переживаний [43]. В настоящее время проводятся клинические исследования I/II фазы с ингаляционной формулой 5-МеО-ДМТ у пациентов с резистентной к лечению депрессией (GH001-TRD-102; NCT04698603).

Мескалин

Кактус пейот (*Lophophora williamsii*), кактус Сан-Педро (*Trichocereus pachanoi*) и ряд других кактусов употребляется коренными народами Северной Америки по крайней мере уже 5500 лет [42]. Эти растения содержат классический галлюциноген мескалин (3,4,5-триметоксифенетиламин) и другие связанные с ним алкалоиды [53].

Как природный, так и синтетический мескалин вызывает в основном положительные эмоциональные и когнитивные эффекты, приятные ощущения, эйфорию и трансцендентность [88, 149]. Предлагаемый психологический механизм включает эмоциональный катарсис [1], улучшение самопонимания и повышение мотивации к трезвости [56].

Обсервационные и клинические исследования продемонстрировали субъективные и объективные улучшения в состоянии психического здоровья после употребления этого психоделика [32, 146]. Использование мескалина было предложено для лечения депрессии, тревоги, обсессивно-компульсивного расстройства и наркотической зависимости [36]. Члены коренной церкви Америки (Native American Church) используют мескалин для облегчения симптомов алкогольной абстиненции и снижения частоты рецидивов употребления алкоголя [36, 158].

Побочные явления, связанные с употреблением мескалина, редки, поскольку за 11-летний период в Калифорнийскую службу контроля за отравлениями поступило всего 31 сообщение о проблемах после однократного приема этого вещества [25]. Наблюдались редкие сложные психологические эффекты при употреблении мескалина, внешне схожие с острой шизофренией и включающие сенсорные изменения, идеи влияния, паранойю, бред и деперсонализацию [113].

Однако нет никаких доказательств психологических или когнитивных нарушений у коренных американцев, столетиями употреблявших пейот [70]. Несмотря на то, что

мескалин способен быстро вызывать толерантность, не было доказано, что он вызывает зависимость [86].

Кетамин

Кетамин (хлорфенил-метиламино-циклогексанон) широко применяется во всем мире как анестезирующее и обезболивающее средство короткого действия уже более пятидесяти лет. Исследования его как препарата для лечения психических расстройств начались в 70-х годах прошлого века в Аргентине и Мексике, после чего распространились и в другие страны, в частности в СССР, где в Ленинграде он использовался для лечения алкоголизма и наркотической зависимости с середины 1980-х годов вплоть до ужесточения законодательства в отношении его медицинского использования [89].

Кетамин блокирует NMDAR - ионотропный рецептор глутамата, одного из основных церебральных нейротрансмиттеров, тем самым тормозя консолидацию обусловливания страха в гиппокампе [161]. Воздействие препарата также приводит к росту уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF), что связано с повышением нейропластичности мозга, регенерацией синаптических связей и увеличением количества дендритных отростков в апикальных дендритах пирамидальных нейронов поверхностных слоев коры. В результате обращаются вспять последствия стресса и достигается антидепрессивный эффект [41, 90].

С начала XXI века отмечается значительный рост числа научных публикаций, посвященных использованию кетамина для терапии депрессивных расстройств и болевых синдромов (часто имеющих психосоматическое происхождение). В микродозах, препарат обладает психоделическим лечебным эффектом, отличающимся от стандартных доз, применяемых при хирургическом наркозе с целью «выключения сознания». Полагают, что это происходит за счет диссоциации между таламако-неокортикальной и лимбической системами [155].

Особый интерес вызвали исследования, показавшие, что внутривенное капельное введение кетамина может вызывать антидепрессивный эффект у пациентов с депрессией, которые ранее были устойчивы к стандартному лечению пероральными антидепрессантами и электросудорожной терапии [92, 107, 160]. На основе накопления подобных данных, в марте 2019 г. FDA одобрило использование кетамина в форме назального спрея для лечения депрессии [45].

Далее появились данные об эффективности кетаминовой терапии при тревожных расстройствах [156], обсессивно-компульсивном расстройстве [6, 99], ПТСР [40], расстройствах пищевого поведения, зависимостях от употребления психоактивных веществ [99] и хронических болевых синдромах [125].

Академические исследования кетамина в большинстве своем исходили из "биохимической парадигмы" [13], согласно которой терапевтическое действие этого препарата объясняется фармакологическими механизмами, не зависящими от присущего ему психоделического эффекта или от вспомогательных вмешательств. Однако, как и в случае с классическими психоделиками, становится все более ясно, что терапевтический эффект кетамина определяется его психоактивными свойствами. Несколько независимых обзоров выявили положительную корреляцию между степенью диссоциации и антидепрессивной эффективностью кетамина [5, 59]. Исследования показывают, что мистические и пиковые переживания повышают вероятность получения различных терапевтических эффектов [142].

Полагают, что возникающее под воздействием кетамина окно повышенной нейропластичности и других нейронных адаптаций облегчает когнитивные и поведенческие вмешательства [157]. Именно поэтому появились различные формы кетаминовой психотерапии, которая основывается на принципах психоделической терапии [29, 38]. В зависимости от дозировки, кетамин способствует переключению от обычного, привычного мышления, в более творческое, освобождению от эмоционального негатива, и расширению сознания с углубленным доступом к себе в плане самопознания. Эти эффекты повышают способность пациента участвовать в значимой психотерапии во время и после введения препарата.

Наш центр является первым и единственным лечебным учреждением в Украине, где в 2018 г. началось применение кетаминовой психотерапии. На сегодня нами проведено около 500 успешных сеансов, подтверждающих зарубежные наблюдения об эффективности данного метода, особенно при резистентных депрессиях. Наши наблюдения, а также данные рандомизированных клинических исследований [14, 124] указывают на безопасность и хорошую переносимость кетамина при лечении пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами.

Хроническое частое использование препарата в рекреационных целях приводит к развитию толерантности и зависимости от данного препарата и ряду соматических

побочных эффектов, однако ограниченное серийное клиническое применение не имеет таких осложнений [18].

Безопасность, риски, осложнения и предотвращение вреда

Как следует из представленных данных, все психоделики практически нетоксичны и не представляют значительного риска. Будучи назначенными с должной осторожностью, в терапевтических дозах и клинических условиях, они не вызывают зависимости и фундаментальных симптомов абстиненции [68, 126, 141]. Толерантность при частом употреблении может развиваться довольно быстро, в течение 3-6 дней после повторного употребления, при этом возникает и перекрестная толерантность, поэтому прием препаратов в клинических условиях всегда имеет должные интервалы. Умеренная симпатомиметическая активность может привести к некоторому повышению частоты сердечных сокращений и артериального давления, вследствие чего пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями данное лечение противопоказано. Другими обычными абсолютными противопоказаниями являются беременность, эпилепсия и параноидальные черты характера [9].

В целом, наблюдательные исследования не смогли установить связь между употреблением психоделиков в течение жизни и негативными долгосрочными последствиями для психического здоровья [75, 81].

С позиции психологических рисков, учитывая интенсивность психоделического опыта, применение психоделиков может приводить к возникновению "плохого путешествия" (bad trip) или "сложного опыта", проявляющегося как острое состояние тревоги, дисфории и замешательства. К этому склонны личности с плохо развитым или интегрированным самоосознанием и те, у кого есть трудности с эмоциональной регуляцией и устойчивостью к стрессу. Реже возникают панические атаки, психотические реакции и стойкое расстройство восприятия галлюциногенов (флэшбэки). Это может привести к непредсказуемому поведению в неконтролируемой или рекреационной среде [22]. В случаях неадекватного скрининга на коморбидные соматические или психиатрические состояния, или неправильного применения психоделической терапии, могут возникать риски неотложной медицинской помощи, угроза членовредительства или даже самоубийства, а также рецидивы хронических заболеваний, таких как депрессия или ПТСР. Однако такие случаи не наблюдались в клинических исследованиях, а в рекреационных условиях они, вероятно, связаны с такими факторами, как неправильный

выбор дозы или сопутствующая полинаркомания [84]. Следовательно, тщательный отбор пациентов, надлежащие клинические условия и обстоятельства, обеспечивающие безопасный опыт, являются основным условием для минимизации возникновения неблагоприятных событий и негативных исходов [28, 84].

Еще один потенциальный риск – это одновременное употребление психоделиков с антидепрессантами или другими веществами, которые повышают концентрацию серотонина в мозге (например, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами моноаминоксидазы или опиоидными анальгетиками трамадолом и петидином), что может приводить к возникновению серотонинергического синдрома. Также сочетание психоделиков с этанолом и другими психоактивными веществами представляет собой повышенную опасность возникновения непредсказуемых побочных эффектов.

Важнейшим фактором безопасности и успешности применения психоделиков в клинической практике является полноценное обучение и аккредитация специалистов. В случае легализации психоделиков в Украине, они будут находиться в списке №2 перечня наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, следовательно применять их можно будет только в медицинских учреждениях, с теми же допусками, которые сегодня имеет кетамин и другие психотропные препараты. Соответственно, практикующие психиатры и врачи-психотерапевты, желающие использовать этот метод, должны быть квалифицированы для проведения психоделической терапии независимо от формальной специализации и предыдущего клинического опыта. Однако, этот опыт традиционной био-фармакологической психиатрии прямо противоречит парадигме психоделической терапии, ибо он предписывает подавлять любые измененные состояния сознания. Заинтересованные врачи должны будут принять новую парадигму, согласно которой не требуется фармакологическая коррекция сознания, а психоделические препараты используются для пробуждения глубинных механизмов саморегуляции и исцеления. Это, несомненно, принципиально иной подход к лечению заболеваний психики, где специалист должен уметь индуцировать острое измененное состояние сознания, правильно его интерпретировать и сопровождать, а также проводить пациента через сопряженные и не менее важные фазы подготовки и интеграции.

Выводы

Очевидно, что научный интерес к терапевтическому использованию психоделиков в последнее десятилетие резко возрос. Доклинические и клинические исследования с использованием современных нейронаучных методов позволили получить растущее количество доказательств эффективности и безопасности как минимум некоторых из этих веществ, в частности кетамина, МДМА и псилоцибина. Данные тщательно разработанных и проведенных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что эти соединения обладают антидепрессивными, анксиолитическими и антиаддиктивными свойствами, а частота серьезных побочных реакций, таких как психотические эпизоды, в этих исследованиях крайне низка или вообще отсутствует, что обусловлено тщательным отбором, подготовкой испытуемых и экспериментального контекста, а также мониторингом пациентов во время действия препаратов.

Вместе с тем, остается много открытых вопросов. Точные механизмы, лежащие в основе терапевтических эффектов психоделиков, пока еще не до конца понятны, а положительные клинические результаты должны быть воспроизведены в более крупных исследованиях. Все еще ведутся дебаты, обусловлен ли терапевтический эффект этих веществ их прямым биохимическим воздействием на функции мозга, или основную роль имеет психологический опыт измененного состояния сознания. Предстоит еще определить, какие из существующих методов психотерапии дают наилучший эффект в сочетании с психоделическими веществами.

Тем не менее, психоделики сегодня рассматриваются как многообещающие терапевтические вещества, представляющие собой новую модель лечения в психиатрии: они действуют быстро и имеют длительный эффект уже после применения одной или нескольких доз. Это резко контрастирует с существующим подходом к лечению в традиционной психиатрии, который обычно состоит из регулярного и длительного приема психотропных препаратов.

Особенно актуально внедрение психоделической терапии в Украине. Полномасштабная война, развязанная Российской Федерацией, приведет к серьезным последствиям для психического здоровья многих украинцев, особенно участников боевых действий и людей, находившихся в зонах оккупации. Уже сейчас выросло количества случаев ПТСР,

тревожных и депрессивных расстройств. Есть основания полагать, что 20-60% из этих людей будут страдать данными заболеваниями в осложненной, тяжело поддающейся форме или вообще не поддаваться терапии существующими методами [80].

При этом ряд исследований показывают, что фармакотерапия первой линии при ПТСР (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как сертралин и пароксетин, и ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина венлафаксин) имеют лишь частичную эффективность [26, 79]. Менее 60% пациентов достигают значимого клинического ответа, а ремиссия достигается только у 20%-30% независимо от применяемой схемы лечения [139]. Ветераны с хроническим рефрактерным к лечению ПТСР, по-видимому, особенно трудно поддаются лечению СИОЗС; в частности, не обнаружено статистически достоверного эффекта применения сертралина [51].

Поэтому своевременным будет внедрение психоделической терапии в медицинскую практику. Первым шагом на этом пути стало создание в 2022 г. Украинской ассоциации психоделических исследований (upra.org.ua), задача которой - продвижение легального терапевтического использования и научных исследований психоделиков. Необходимо внести изменения в Постановление Кабинета Министров Украины №770 от 6 мая 2000 г., а именно перенести основные психоделические вещества (как минимум МДМА, ДМТ и псилоцибин) из Таблицы 1, Списка 2 в Таблицу 2, Список 2 Перечня. Целесообразно также создать межведомственную рабочую группу по разработке правовых и организационных основ использования психоделической терапии и внести соответствующие предложения в проект Закона Украины «Об охране психического здоровья», согласно Распоряжению Кабинета министров Украины от 6 октября 2021 г. «Об утверждении плана мероприятий на 2021-2023 годы по реализации Концепции развития охраны психического здоровья в Украине на период до 2030 года».

Украина сегодня столкнулась с исключительно сильным вызовом существующей системе охраны психического здоровья нации, и очевидно, что имеющихся способов решения будет совершенно недостаточно. Поэтому необходимо уже сейчас, не дожидаясь пока нас затопит «вьетнамский/афганский» синдром, развивать столь перспективный метод помощи пострадавшим, каким является психоделическая терапия.

Оригинал на украинском языке: <https://liksprava.com/index.php/journal/article/view/498>

Ренесанс психоделічної терапії та її значення для України

В. Л. Матреницький, кандидат медичних наук,

Центр психотерапії, психосоматики та психоонкології “Експіо”

Київ, info@expio.org.ua

Лікарська справа, 2022, (3–4), 37–59. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(3-4\)-04](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(3-4)-04)

За останні десятиліття психофармакологія не змогла представити нових революційних препаратів для психіатрії, а наявні нині на ринку класичні антидепресанти малоефективні. Новим вирішенням цих проблем у медицині обіцяє стати друга «психоделічна революція», яка активно розвивається з початку цього сторіччя. Ряд психоделічних речовин, зокрема МДМА, псилоцибін, ДМТ і кетамін, розглядається як найбільш перспективні методи лікування. Психоделіки мають надзвичайну здатність створювати швидкі та тривалі зміни у структурі та функції нейронів і покращувати психічний стан пацієнтів навіть після одноразового прийому. Дані ретельно розроблених та проведених контрольованих досліджень свідчать про те, що ці сполуки ефективні при депресії, тривозі, ПТСР та залежностях, не викликають фізичної залежності та абстиненції, а частота серйозних побічних реакцій, таких як психотичні епізоди, вкрай низька або взагалі відсутня. Існує актуальна потреба легалізації психоделічної терапії в Україні.

Ключові слова: психоделіки, психоделічна медицина, психоделічна психотерапія, депресія, тривога, ПТСР, ДМТ, МДМА, ЛСД, псилоцибін, кетамін

Renaissance of psychedelic therapy and its significance for Ukraine

V. L. Matrenitsky, MD, PhD

Center for Psychotherapy, Psychosomatics and Psycho-oncology “Expio”

Kyiv, info@expio.org.ua

Over the past decades, psychopharmacology has not been able to introduce new revolutionary drugs for psychiatry, while the classic antidepressants currently present on the market are of little efficacy. A new solution to these problems in medicine promises to be the second "psychedelic revolution", which has been actively developing since the beginning of this century. A number of psychedelic substances, in particular MDMA, psilocybin, DMT, and ketamine, are seen as the most promising treatment agents. Psychedelics have the extraordinary ability to produce rapid

and lasting changes in the structure and function of neurons and to improve the mental state of patients even after a single dose. Evidence from well-designed and well-controlled studies suggests that these compounds are effective in depression, anxiety, PTSD and addiction, do not cause physical dependence or withdrawal, and have very low or no incidence of serious adverse reactions such as psychotic episodes. There is an urgent need to legalize psychedelic therapy in Ukraine.

Keywords: psychedelics, psychedelic medicine, psychedelic-assisted psychotherapy, depression, PTSD, anxiety, DMT, MDMA, LSD, psilocybin, ketamine

Список литературы

1. Albaugh B., Anderson P. (1974) Peyote in the treatment of alcoholism among American Indians. *Am J Psychiatry* 131:4. <https://doi.org/10.1176/ajp.131.11.1247>
2. Andersen K. A., Carhart-Harris R., Nutt D. J., Erritzoe D. (2021) Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: a systematic review of modern-era clinical studies. *Acta Psychiatr Scand.* 143:101–18. <https://doi.org/10.1111/acps.13249>
3. Bache C. M. (1991). Mysticism and psychedelics: the case of the dark night. *J. Relig. Health* 30, 215–236. <https://doi.org/10.1007/BF00986399>
4. Baggott M. J. (2015). Psychedelics and creativity: a review of the quantitative literature. *PeerJ PrePrints* 3:e1202ve1201. <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.1202v1>
5. Ballard E. D., Zarate C. A. (2020). The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nat. Commun.* 11:6431. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20190-4>
6. Bandeira I. D., Lins-Silva D. H., Cavenagh, V. B., et al. (2022). Ketamine in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review. *Harvard Review of Psychiatry*, 30(2), 135-145 <https://doi.org/10.1097/hrp.0000000000000330>
7. Barker S. A., McIlhenny E. H., Strassman R. (2012) A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug Testing and Analysis* 4(7–8): 617–635. <https://doi.org/10.1002/dta.422>
8. Barker S. A. (2018). N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Frontiers in neuroscience*, 12, 536. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00536>
9. Barnes D. T. (1970) The uses and abuses of L.S.D. and other hallucinogenic drugs. *Aust N Z J Psychiatry* 4:170–3. <https://doi.org/10.3109/00048677009159331>
10. Barrett F. S., Doss M. K., Sepeda N. D., et al. (2020). Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci. Rep.* 10, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>
11. Barrett F. S., Johnson M. W., Griffiths R. R. (2015). Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *J. Psychopharmacol.* 29, 1182–1190. <https://doi.org/10.1177/0269881115609019>
12. Beliveau V., Ganz M., Feng L., et al. (2017) A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *J. Neurosci.* 37(1), 120-128. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2830-16.2016>
13. Bennett R. (2019). Paradigms of Ketamine Treatment. *MAPS*. <https://maps.org/news/bulletin/articles/436-maps-bulletin-spring-2019-vol-29-no-1/7718-paradigms-of-ketamine-treatment-spring-2019>
14. Berman R. M., Cappiello A., Anand A., et al. (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 47: 351–354. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9)

15. Bogenschutz M. P, Forcehimes A. A, Pommy J. A, et al. (2015) Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 29:289–9. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
16. Bogenschutz M. P, Forcehimes A. A. (2017) Development of a psychotherapeutic model for psilocybin-assisted treatment of alcoholism. *J Hum Psychol.* 57:389–414. <https://doi.org/10.1177/0022167816673493>
17. Bogenschutz M. P, Johnson M. W. (2016) Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 64:250–8. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.03.002>
18. Bonnet U. (2015). Long-term ketamine self-injections in major depressive disorder: focus on tolerance in ketamine’s antidepressant response and the development of ketamine addiction. *Journal of Psychoactive Drugs*, 47(4), 276-285. <https://doi.org/10.1080/02791072.2015.1072653>
19. Bouso J. C., González D., Fondevila S., et al. (2012). Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of ayahuasca: a longitudinal study. *Plos One*, e42421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042421>
20. Brouwer A, Carhart-Harris R. L. (2020) Pivotal mental states. *J Psychopharmacol.* 35:319–52. <https://doi.org/10.1177/0269881120959637>
21. Busch A. K, Johnson W. C. (1950) L.S.D. 25 as an aid in psychotherapy; preliminary report of a new drug. *Dis Nerv Syst* 11:241–3. <https://doi.org/10.1177/204512531664044>
22. Carbonaro T. M, Bradstreet M. P, Barrett F. S, et al. (2016) Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *Journal of Psychopharmacology.* 30(12):1268-1278. <https://doi.org/10.1177/0269881116662634>
23. Carhart-Harris R. L, Nutt D. J. (2017) Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol.* 31:1091–120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>
24. Carhart-Harris R., Bolstridge M., Rucker J., et al. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 3, 619-627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
25. Carstairs S. D, Cantrell F. L. (2010) Peyote and mescaline exposures: A 12-year review of a statewide poison center database. *Clin Toxicol* 48: 350–353. <https://doi.org/10.3109/15563650903586745>
26. Cipriani A., Williams T., Nikolakopoulou A., et al. (2018) Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. *Psychol Med* 48:1975–84. <https://doi.org/10.1017/S003329171700349X>
27. Coventry P. A., Hudson J. L., Kontopantelis E., et al. (2014). Characteristics of effective collaborative care for treatment of depression: a systematic review and meta-regression of 74 randomised controlled trials. *PloS one*, 9(9), e108114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108114nk>
28. Dalgarno P., Shewan D. (2005). Reducing the risks of drug use: the case for set and setting. *Addict. Res. Theory* 13, 259–265. <https://doi.org/10.1080/16066350500053562>
29. Dames S., Kryskow P., Watler C. (2022). A Cohort-Based Case Report: The Impact of Ketamine-Assisted Therapy Embedded in a Community of Practice Framework for Healthcare Providers With PTSD and Depression. *Front. Psychiatry* 12:803279. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.803279>
30. Das S., Barnwal P., Ramasamy A., et al. (2016) Lysergic acid diethylamide: a drug of ‘use’? *Ther Adv Psychopharmacol* 6:214–8. <https://doi.org/10.1177/2045125316640440>
31. Davis A. K, So S., Lancelotta R., et al. (2019) 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine (used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety). *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 45(2): 161–169. <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1545024>
32. Davis A. K., Barrett F. S., Griffiths R. R. (2020). Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective decreases in depression and anxiety. *Journal of contextual behavioral science*, 15, 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.11.004>

33. Davis A. K., Barsuglia J. P., Lancelott, R., et al. (2018). The epidemiology of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *Journal of Psychopharmacology*, 32(7), 779-792. <https://doi.org/10.1177/02698811187690>
34. Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., et al. (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 78, 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
35. de Veen B., Schellekens A., Verheij M., Homberg J. R. (2017) Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert Rev Neurother* 17(2):203–12. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1220834>
36. Dinis-Oliveira R. J., Pereira C. L., da Silv, D. D. (2019). Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of peyote and mescaline: clinical and forensic repercussions. *Current molecular pharmacology*, 12(3), 184. <https://doi.org/10.2174%2F1874467211666181010154139>
37. Doblin R. (2002) A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA. *J Psychoact Drugs* 34:185–194. <https://doi.org/10.1080/02791072.2002.10399952>
38. Dore J., Turnipseed B., Dwyer S., et al. (2019). Ketamine assisted psychotherapy (KAP): patient demographics, clinical data and outcomes in three large practices administering ketamine with psychotherapy. *J. Psychoactive Drugs* 51, 189–198. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1587556>
39. dos Santos R. (2013). Safety and side effects of ayahuasca in humans—an overview focusing on developmental toxicology. *Journal of psychoactive drugs*, 45(1), 68-78. <https://doi.org/10.1080/02791072.2013.763564>
40. Du R., Han R., Niu K., et al. (2022). The Multivariate Effect of Ketamine on PTSD: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in psychiatry*, 13, 813103. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.813103>
41. Duncan Jr W. C., Sarasso S., Ferrarelli F., et al. (2013). Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(2), 301-311. <https://doi.org/10.1017/s1461145712000545>
42. El-Seedi H. R., De Smet P. A, Beck O., et al. (2005) Prehistoric peyote use: alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of Lophophora from Texas. *J Ethnopharmacol* 101:238–42. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.022>
43. Ermakova A. O., Dunbar F., Rucker J., Johnson, M. (2022). A narrative synthesis of research with 5-MeO-DMT. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 36(3), 273–294. <https://doi.org/10.1177/02698811211050543>
44. Fantegrossi W. E, Murnane K. S, Reissig C. J. (2008) The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem Pharmacol* 75:17–3. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.018>
45. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor’s office or clinic. *FDA NEWS RELEASE*, March 05, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>
46. Feduccia A. A., Mithoefer M. C. (2018). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 84, 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.003>
47. Fischman L. G. (2019). Seeing without self: discovering new meaning with psychedelic-assisted psychotherapy. *Neuropsychoanalysis* 21, 53–78. <https://doi.org/10.1080/15294145.2019.1689528>
48. Forstmann M., Yudkin D. A., Prosser A. M., et al. (2020). Transformative experience and social connectedness mediate the mood-enhancing effects of psychedelic use in naturalistic settings. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117, 2338–2346. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918477117>
49. Fournier J. C, DeRubeis R. J, Hollon SD, et al. (2010) Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA*. 303(1):47–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1943>

50. Frederking W. (1955). Intoxicant drugs (mescaline and lysergic acid diethylamide) in psychotherapy. *J. Nerv. Mental Dis.* 121, 262–266. <https://doi.org/10.1097/00005053-195503000-00010>
51. Friedman M. J, Marmar C. R, Baker D. G., et al. (2007) Randomized, double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder in a Department of Veterans Affairs setting. *J Clin Psychiatry* 68(5):711–20. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0508>
52. Fuentes J. J., Fonseca F., Elices M., et al. (2020). Therapeutic use of LSD in psychiatry: a systematic review of randomized-controlled clinical trials. *Frontiers in psychiatry*, 943. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00943>
53. Gabermann V. (1978) Estimation of mescaline and pelletine in *Lophophora coulter* plants (Cactaceae) by means of the oscillographic polarography. *Biokhimiia* 43: 246–51
54. Gable R. S. (1993) Toward a comparative overview of dependence potential and acute toxicity of psychoactive substances used nonmedically. *Am J Drug Alcohol Abuse* 19:263–1. <https://doi.org/10.3109/00952999309001618>
55. Garcia-Romeu A., Griffiths R., Johnson M., (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Curr. Drug Abuse Rev.* 7, 157–164. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331>
56. Garrity J. F. (2000) Jesus, peyote, and the holy people: alcohol abuse and the ethos of power in Navajo healing. *Med Anthropol Q*;14:521–42. <https://doi.org/10.1525/maq.2000.14.4.521>
57. Gillin J. C, Tinklenberg J., Stoff D. M., et al. (1976) 5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine: Behavioral and toxicological effects in animals. *Biological Psychiatry* 11(3): 355–358.
58. González D., Cantillo J., Pérez I., et al. (2020). Therapeutic potential of ayahuasca in grief: a prospective, observational study. *Psychopharmacology* 237, 1171–1182. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05446-2>
59. Grabski M., Borissova A., Marsh B., et al. (2020). Ketamine as a mental health treatment: are acute psychoactive effects associated with outcomes? A systematic review. *Behav. Brain Res.* 392:112629. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112629>
60. Graeff F. G, Guimaraes F. S, De Andrade T. G, Deakin J. F. (1996) Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav.* 54:129–41. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)02135-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)02135-3)
61. Griffiths R. R, Johnson M. W, Richards W. A, et al. (2018) Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol* 31(1):49–69. <https://doi.org/10.1177/0269881117731279>
62. Griffiths R. R., Johnson M. W., Carducci M. A., et al. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J. Psychopharmacol.* 30, 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
63. Griffiths R., Richards W., Johnson M., et al. (2008). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J. Psychopharmacol.* 22, 621–632. <https://doi.org/10.1177/0269881108094300>
64. Grinspoon L., Balakar J. B. (1997). *Psychedelic drugs reconsidered*. New York, NY: The Lindesmith Center.
65. Grob C. S, Danforth A. L, Chopra G. S, et al. (2011) Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 68:71. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
66. Grof S. (2008). *LSD Psychotherapy: The Healing Potential of Psychedelic Medicine*. Ben Lomond, CA: MAPS.
67. Grof S., Halifax J., Kübler-Ross E. (1978) *The Human Encounter With Death*. EP Dutton: New York, NY
68. Halpern J. H, Pope H. G. (1999) Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity? *Drug Alcohol Depend.* 53:247–56. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(98\)00129-X](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(98)00129-X)

69. Halpern J. H, Pope H. G. (1999) Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity? *Drug Alcohol Depend.* 53:247–56. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(98\)00129-X](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(98)00129-X)
70. Halpern J. H., Sherwood A. R., Hudson J. I., et al. (2005) Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biol Psychiatry* 58: 624–631. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.038>
71. Hartogsohn I. (2018). The meaning-enhancing properties of psychedelics and their mediator role in psychedelic therapy, spirituality, and creativity. *Front. Neurosci.* 12:129. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00129>
72. Hawkswell S. (2021) TheraPsil: Open Letter to Health Canada. *TheraPsil*
73. Hearn B. (2021). Psychedelics, mystical experiences, and meaning making: a renegotiation process with the challenges of existence. *J. Humanist. Couns.* 60, 180–196. <https://doi.org/10.1002/johc.12164>
74. Heffter A. (1898). Ueber Pellote: Beiträge zur chemischen und pharmakologischen Kenntniss der Cacteen Zweite Mittheilung [Concerning Peyote: Contributions to the chemical and pharmacological understanding of Cacti, second communication]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 40, 385-429.
75. Hendricks P. S., Thorne C. B., Clark, C. B., et al. (2015). Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J. Psychopharmacol.* 29, 280–288. <https://doi.org/10.1177/0269881114565653>
76. Hoffer A. (1967). A program for treatment of alcoholism: LSD, malvaria, and nicotinic acid. In Abramson H. A. (Ed.), *The use of LSD in psychotherapy and alcoholism* (pp. 343-406). Indianapolis, IN: Bobbs-Merrill.
77. Hofmann A. (1979). How LSD originated. *Journal of Psychedelic Drugs*, 11, 53-60. <https://doi.org/10.1080/02791072.1979.10472092>
78. Holze F., Vizeli P., Müller F., et al. (2020) Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology.* 45:462–71. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0569-3>
79. Hoskins M., Pearce J., Bethell A., et al. (2018). Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 206(2), 93-100. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148551>
80. Howes O. D., Thase M. E., Pillinger, T. (2021). Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Molecular Psychiatry*, 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3>
81. Johansen P.-Ø., Krebs T. S. (2015). Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: a population study. *J. Psychopharmacol.* 29, 270–279. <https://doi.org/10.1177/0269881114568039>
82. Johnson M. W, Garcia-Romeu A, Cosimano M. P, Griffiths R. R. (2014) Pilot study of the 5-HT_{2A} R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* 28:983–2. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
83. Johnson M. W., Garcia-Romeu A., Griffiths R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 43, 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
84. Johnson M., Richards W., Griffiths R. (2008) Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 22:603–20. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
85. Kamboj S. K., Kilford E. J., Minchin S., et al. (2015). Recreational 3, 4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA) or ‘ecstasy’ and self-focused compassion: preliminary steps in the development of a therapeutic psychopharmacology of contemplative practices. *J. Psychopharmacol.* 29, 961–970. <https://doi.org/10.1177/0269881115587143>
86. Kapadia G. J, Favez M. (1970) Peyote constituents: Chemistry, biogenesis, and biological effects. *J Pharm Sci* 59: 1699–1727. <https://doi.org/10.1002/jps.2600591202>
87. Kirsch I. (2014) Antidepressants and the placebo effect. *Z Psychol.* 222:128–34. <https://doi.org/10.1027/2151-2604/a000176>
88. Koelle G. B. (1958) The pharmacology of mescaline and D-lysergic acid diethylamide (LSD). *N Engl J Med* 258: 25–32. <https://doi.org/10.1056/NEJM195801022580106>

89. Kolp E., Friedman H., Krupitsky E., et al. (2014). Ketamine psychedelic psychotherapy: focus on its pharmacology, phenomenology, and clinical applications. *Int. J. Transpers. Stud.* 33, 84–140. <https://doi.org/10.24972/ijts.2014.33.2.84>
90. Krystal J. H., Abdallah C. G., Averill L. A., et al. (2017) Synaptic loss and the pathophysiology of PTSD: implications for ketamine as a prototype novel therapeutic. *Curr Psychiatry Rep* 19:74. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0829-z>
91. Lafrance A, Robison R. *Psychedelics and Eating Disorders*. (2021). <https://www.edcatalogue.com/psychedelics-eating-disorders/>
92. Lara D. R, Bisol L. W, Munari L. R. (2013) Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* Oct;16:2111–17. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000485>
93. Letcher A. (2008). *Shroom*. New York, NY: Harper Collins
94. Leuner H. (1967). Present state of psycholytic therapy and its possibilities. In Abramson H. A. (Ed.), *The use of LSD in psychotherapy and alcoholism* (pp. 101-116). Indianapolis, IN: Bobbs-Merrill.
95. Luoma J. B, Sabucedo P, Eriksson J, et al. (2019) Toward a contextual psychedelic-assisted therapy: perspectives from acceptance and commitment therapy and contextual behavioral science. *J Context Behav Sci.* 14:136–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.10.003>
96. MacLean K. A, Johnson M. W, Griffiths R. R. (2011) Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol* 25(11):1453–61. <https://doi.org/10.1177/0269881111420188>
97. MacLean K. A., Leoutsakos J. M., Johnson M. W., Griffiths R. R. (2012). Factor analysis of the mystical experience questionnaire: a study of experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin. *J. Sci. Study Relig.* 51, 721–737. <https://doi.org/10.1111/j.1468-5906.2012.01685>
98. MAPS (2020) Israel Embraces Research on MDMA-Assisted Therapy for PTSD. *MAPS Press Release*. <https://maps.org/news/media/press-release-israel-embraces-research-on-mdma-assisted-psychotherapy-for-ptsd/>
99. Martinotti G., Chiappini S., Pettorrus, M., et al. (2021). Therapeutic potentials of ketamine and esketamine in Obsessive–Compulsive Disorder (OCD), Substance Use Disorders (sud) and Eating Disorders (ed): a review of the current literature. *Brain Sciences*, 11(7), 856. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070856>
100. Masters R., Houston J. (2000). *The varieties of psychedelic experience: The classic guide to the effects of LSD on the human psyche*. Rochester, VT: Park Street Press.
101. McKenna D. J, Towers G. H, Abbott F. (1984) Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *J Ethnopharmacol.* 10:195-223 [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(84\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(84)90003-5)
102. Metzner R., Adamson S. (2001) Using MDMA in healing, psychotherapy and spiritual practice. In: Holland J (ed) *Ecstasy: the complete guide*. Park Street Press, Rochester, USA
103. Miller G. (2010). Is pharma running out of brainy ideas? *Science*. 329, 502–504. <https://doi.org/10.1126/science.329.5991.502>
104. Mitchell J. M., Bogenschutz M., Lilienstein A., et al. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27(6), 1025-1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
105. Moreno F. A, Wiegand C. B, Taitano E. K, Delgado P. L. (2006) Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 67:1735–0. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1110>
106. Móró L., Simon K., Bárd I., Rác J. (2011). Voice of the psychonauts: coping, life purpose, and spirituality in psychedelic drug users. *J. Psychoactive Drugs* 43, 188–198. <https://doi.org/10.1080/02791072.2011.605661>
107. Murrough J. W, Perez A. M, Pillemer S., et al. (2013) Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 74:250–56. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.022>

108. Nichols D. (1986). Differences Between the Mechanism of Action of MDMA, MBDB, and the Classic Hallucinogens. Identification of a New Therapeutic Class: Entactogens. *Journal of Psychoactive Drugs*. 18 (4): 305–13. <https://doi.org/10.1080/02791072.1986.10472362>
109. Nichols D. E. (2016) Psychedelics. *Pharmacol Rev* 68:264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
110. Nutt D. J, King L. A, Phillips L. D. (2010) Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 376:1558–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6)
111. Olson D. E. (2018) Psychoplastogens: a promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *J Exp Neurosci*. 12:1179069518800508. <https://doi.org/10.1177/1179069518800508>
112. Oram M. (2018). *The trials of psychedelic therapy: LSD psychotherapy in America*. JHU Press.
113. Osmond H., Smythies J. (1952) Schizophrenia: A new approach. *J Ment Sci* 98: 309–315. <https://doi.org/10.1192/bjp.98.411.309>
114. Pahnke W. (1963) *Drugs and mysticism: An analysis of the relationship between psychedelic drugs and the mystical consciousness*. Ph.D. dissertation. Harvard University.
115. Pahnke W. (1969). Psychedelic drugs and mystical experience. *Int. Psychiatry Clin*. 5:149.
116. Pahnke W. N., Kurland A. A., Unger S., et al. (1970). The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. *JAMA* 212, 1856–1863. <https://doi.org/10.1001/jama.1970.03170240060010>
117. Palhano-Fontes F., Barreto D., Onias H., et al. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol. Med*. 49, 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>
118. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich H. M. (2002) The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol* 7:357–64. <https://doi.org/10.1080/1355621021000005937>
119. Passie T., Halpern J. H., Stichtenoth D. O., et al. (2008). The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14: 295–314. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>
120. Peroutka S. J, Newman H., Harris H. (1988) Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology*. 1:273–7.
121. Petranker R., Anderson T., Farb N. (2020) Psychedelic research and the need for transparency: Polishing Alice's Looking Glass. *Front Psychol*. 11:1681. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01681>
122. Pochettino M. L, Cortella A. R, Ruiz M. (1999) Hallucinogenic snuff from Northwestern Argentina: Microscopical identification of *Anadenanthera colubrina* var. *cebil* (fabaceae) in powdered archaeological material. *Economic Botany* 53(2): 127–132. <https://doi.org/10.1007/BF02866491>
123. Pollan M. (2018). *How to change your mind: What the new science of psychedelics teaches us about consciousness, dying, addiction, depression, and transcendence*. Penguin.
124. Popova V., Daly E. J., Trivedi M., et al. (2019) Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 176: 428–438. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>
125. Pribish A., Wood N., Kalava, A. (2020). A review of nonanesthetic uses of ketamine. *Anesthesiology research and practice*, 2020:5798285. <https://doi.org/10.1155/2020/5798285>
126. Reiff C. M, Richman E. E, Nemeroff C. B, Carpenter L.L, et al. (2020) Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 177:391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>
127. Riba J., Rodriguez-Fornells A., Urbano G., et al. (2001). Subjective effects and tolerability of the south American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 154, 85–95. <https://doi.org/10.1007/s002130000606>

128. Roseman L., Nutt D. J., Carhart-Harris R. L. (2018). Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Front. Pharmacol.* 8:974. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00974>
129. Sarris J., Perkins D., Cribb L., et al. (2021). Ayahuasca use and reported effects on depression and anxiety symptoms: an international cross-sectional study of 11,912 consumers. *Journal of Affective Disorders Reports*, 4, 100098. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100098>
130. Schmid Y, Gasser P, Oehen P, Liechti M. E. (2021) Acute subjective effects in LSD- and MDMA-assisted psychotherapy. *J Psychopharmacol.* 35:362–74. <https://doi.org/10.1177/0269881120959604>
131. Schultes R. E., Hoffman, A., Rätsch C. (2001). *Plants of the Gods: Their Sacred, Healing, and Hallucinogenic Powers*. Revised Edition. Rochester, VT: Healing Arts Press.
132. Sessa B. (2016) MDMA and PTSD treatment: PTSD: from novel pathophysiology to innovative therapeutics. *Neurosci Lett.* 2016:S0304-3940(16)30490-6.). <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.07.004>
133. Sherwood J. N., Stolaroff M. J., Harman W. W. (1962). The psychedelic experience: A new concept in psychotherapy. *Journal of Neuropsychiatry*, 4, 69-80. <https://doi.org/10.1080/02791072.1968.10524522>
134. Sills M. A, Lucki I, Frazer A. (1985) Development of selective tolerance to the serotonin behavioral syndrome and suppression of locomotor activity after repeated administration of either 5-MeODMT or mCPP. *Life Sciences* 36(26): 2463–2469. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(85\)90142-0](https://doi.org/10.1016/0024-3205(85)90142-0)
135. Sinyor M., Schaffer, A., Levitt A. (2010) The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Trial: A Review. *Can. J. Psychiatry.* 55, 126–135, <https://doi.org/10.1177/070674371005500303>
136. Slosower J., Guss J., Krause R., et al. (2020). Psilocybin-assisted therapy of major depressive disorder using acceptance and commitment therapy as a therapeutic frame. *J. Contextual Behav. Sci.* 15, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.11.002>
137. Snyder W. U. (1945). An investigation of the nature of non-directive psychotherapy. *J. Gen. Psychol.* 33, 193–223. <https://doi.org/10.1080/00221309.1945.10544506>
138. Stefulj J, Jernej B, Cicin-Sain L, et al. (2000) mRNA expression of serotonin receptors in cells of the immune tissues of the rat. *Brain Behav Immun* 14(3):219–24. <https://doi.org/10.1006/brbi.1999>
139. Stein M. B, Kline N. A, Matloff J. L. (2002) Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 159:1777–1779. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1777>
140. Strassman R. J. (1984) Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 172:577–5. <https://doi.org/10.1097/00005053-198410000-00001>
141. Studerus E., Kometer M., Hasler F., Vollenweider F. X. (2011) Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol.* 25:1434–52. <https://doi.org/10.1177/0269881110382466>
142. Sumner R. L., Chacko E., McMillan R., et al. (2021). A qualitative and quantitative account of patient’s experiences of ketamine and its antidepressant properties. *J. Psychopharmacol.* 35, 946–961. <https://doi.org/10.1177/0269881121998321>
143. The Lancet Global H. (2020) Mental health matters. *Lancet Glob Health.* 8:e1352. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30432-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30432-0)
144. Thomas G., Lucas P., Capler N. R., et al. (2013). Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. *Curr. Drug Abuse Rev.* 6, 30–42. <https://doi.org/10.2174/15733998113099990003>
145. Trout K. (2007) *Trout’s Notes on Some Simple Tryptamines: A Brief Overview & Resource Compendium*. Mydriatic Productions.
146. Uthaug M. V, Davis A. K, Haas T. F, et al. (2022) The epidemiology of mescaline use: Pattern of use, motivations for consumption, and perceived consequences, benefits, and acute and enduring subjective effects. *Journal of Psychopharmacology* 36(3):309-320. <https://doi.org/10.1177/02698811211013583>

147. Uthaug M. V., Lancelotta R., Szabo A., et al. (2020) Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine inhalation: Effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment. *Psychopharmacology* 237(3): 773–785. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05414-w>
148. van Amsterdam J., Nutt D., Phillips L., van den Brink W. (2015) European rating of drug harms. *J Psychopharmacol* 29:655–0. <https://doi.org/10.1177/0269881115581980>
149. Wallace A. F. (1959) Cultural determinants of response to hallucinatory experience. *AMA Arch Gen Psychiatry* 1: 58–69. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1959.03590010074009>
150. Warden D., Rush A. J., Trivedi M. H., et al. (2007) The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr. Psychiatry Rep.* 9, 449–459, <https://doi.org/10.1007/s11920-007-0061-3>
151. Watts R., Day C., Krzanowski J., et al. (2017). Patients' accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. *J. Hum. Psychol.* 57, 520–564. <https://doi.org/10.1177/0022167817709585>
152. Weil A. T, Davis W (1994) Bufo alvarius: A potent hallucinogen of animal origin. *Journal of Ethnopharmacology* 41(1–2): 1–8. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(94)90051-5)
153. Welwood J. (1982). Principles of inner work: psychological and spiritual. *J. Transpers. Psychol.* 16:1984.
154. Wheeler S.W, Dyer N. L. (2020) A systematic review of psychedelic-assisted psychotherapy for mental health: an evaluation of the current wave of research and suggestions for the future. *Psychol Conscious Theor Res Pract.* 7:279. <https://doi.org/10.1037/cns0000237>
155. White P. F, Way W., Trevor A. J. (1982) Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56(2):119–136. <https://doi.org/10.1097/0000542-198202000-00007>
156. Whittaker E., Dadabayev A. R., Joshi S. A., Glue, P. (2021). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of ketamine in the treatment of refractory anxiety spectrum disorders. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11, 20451253211056743. <https://doi.org/10.1177/20451253211056743>
157. Wilkinson S. T., Holtzheimer P. E., Gao S., et al. (2019). Leveraging neuroplasticity to enhance adaptive learning: The potential for synergistic somatic-behavioral treatment combinations to improve clinical outcomes in depression. *Biol. Psychiatry* 85, 454–465. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.004>
158. Winkelman M. (2014). Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation: evaluating treatments with LSD, Peyote, Ibogaine and Ayahuasca. *Current drug abuse reviews*, 7(2), 101-116. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107120011>
159. Wolff M, Evens R, Mertens L. J, et al. (2020) Learning to let go: a cognitive-behavioral model of how psychedelic therapy promotes acceptance. *Front Psychiatry.* 11:5. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00005>
160. Zarate C. A Jr, Brutsche N. E, Ibrahim L., et al. (2012) Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry.* Jun 1;71:939–46. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.010>
161. Zimmerman J. M, Maren S. (2010) NMDA receptor antagonism in the basolateral but not central amygdala blocks the extinction of Pavlovian fear conditioning in rats. *Eur J Neurosci* 31:1664–1670. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07223.x>