

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗНО «УКРАЇНСЬКИЙ КАТОЛИЦЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

На правах рукопису,
остаточна версія

КІНДРАТ Ксенія Степанівна

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПСИХОДЕЛІЧНО АСИСТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ У
СУПРОВОДІ ОСІБ ІЗ ЗАЛЕЖНОСТЯМИ: СИСТЕМНИЙ ОГЛЯД
ЛІТЕРАТУРИ**

Спеціальність 053 - Психологія

Магістерська робота на здобуття кваліфікації магістра

Кафедра клінічної психології

Науковий керівник

Ніздрень Олександра Андріївна,

доцент кафедри клінічної психології УКУ,

кандидат психологічних наук

Львів – 2024

Заклад вищої освіти «Український католицький університет»

Факультет наук про здоров'я

Кафедра клінічної психології

Пояснювальна записка

до магістерської роботи

магістр

(освітній ступінь)

на тему:

«Ефективність психоделічно асистованої терапії у супроводі осіб із залежностями: системний огляд літератури»

Виконала:

студентка 6 курсу групи ЗПК 22/М

спеціальності 053 «Психологія»

Кіндрат К. С.

Керівник: доцент кафедри клінічної психології

УКУ, кандидат психологічних наук

Ніздрень О. А.

Рецензент: доцент кафедри психології та

інклюзивної освіти РОШПО, кандидат

психологічних наук

Папуша В. В.

Львів – 2024

Заклад вищої освіти «Український католицький університет»

Факультет наук про здоров'я
Кафедра клінічної психології

Освітній ступінь магістр
Спеціальність 053 Психологія

Освітня програма Клінічна психологія з основами когнітивно-поведінкової терапії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри _____

“ _____ ” _____ 20__ року

ЗАВДАННЯ
НА ДИПЛОМНИЙ ПРОЕКТ (МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ) СТУДЕНТУ

Кіндрат Ксенія Степанівна
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема проекту (роботи) «Ефективність психоделічно асистованої терапії у супроводі осіб із залежностями: системний огляд літератури»

керівник проекту (роботи) Ніздрень Олександра Андріївна, кандидат психологічних наук, доцент кафедри клінічної психології УКУ

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені Вченою Радою факультету від “30” жовтня 2023 р.

№ протоколу_

2. Строк подання студентом проекту (роботи): 26.10.2023

7. Дата видачі завдання _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів дипломного проекту (роботи)	Строк виконання етапів проекту (роботи)	Примітка
1	Вибір і погодження теми		
2	Обговорення методології та структури дослідження		
3	Підготовка обґрунтування актуальності та первинного аналізу літератури за обраною темою		
4	Опрацювання теоретичної частини роботи		
5	Представлення теоретичної частини дослідження та теоретичної моделі науковому керівнику		
6	Опрацювання методології дослідження та розробка дизайну		
7	Подання первинного протоколу дослідження до Інституційної етичної ради		
8	Презентація теоретичної моделі та дизайну дослідження		
9	Проведення системного огляду		
10	Опрацювання розділу за результатами системного огляду		
11	Представлення розділу за результатами системного огляду науковому керівнику		
12	Попередній захист магістерської роботи		
13	Підготовка фінальної версії кваліфікаційної магістерської роботи		

Студент

_____ (підпис)

_____ (прізвище та ініціали)

Керівник проекту (роботи)

_____ (підпис)

_____ (прізвище та ініціали)

Кіндрат К. С. Ефективність психоделічно асистованої терапії у супроводі осіб із залежностями: системний огляд літератури: Магістерська робота за спеціальністю 053 «Психологія» / К. С. Кіндрат / Український католицький університет. Кафедра клінічної психології; Наук. керівник: канд. психол. наук Ніздрань О. А. – Львів: УКУ, 2024. – 93

Анотація: У цьому системному огляді представлено результати впливу ПАТ з використанням ібогаїну, псилоцибіну, кетаміну та MDMA на респондентів з діагностованими клініцистами розладами вживання алкоголю, опіоїдів, тютюну, а також при полінаркоманії. Основні висновки полягають в тому, що психоделічно асистована терапія має терапевтичний потенціал у лікуванні розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин. Зокрема, ПАТ може полегшити абстиненцію, забезпечити довший період утримання від вживання речовин або повну відмову від них, зменшити тягу та кількість вживання речовин, полегшити депресивну симптоматику протягом тривалого періоду спостереження (12 місяців). Водночас отримані результати мають ряд суттєвих обмежень. Наразі можемо говорити про результативність ПАТ в супроводі осіб із залежностями, проте не можемо на основі включених в системний огляд досліджень стверджувати про ефективність таких втручань. У роботі наголошено на важливості проведення додаткових надійних випробувань для підтвердження, доповнення або спростування наявних результатів, виявлення інших потенційно позитивних і негативних наслідків, та включення більшої кількості показників для оцінки результативності.

Ключові слова: психоделічно асистована терапія, розлади вживання речовин, розлад вживання алкоголю, розлад вживання тютюну, розлад вживання опіоїдів, психоделіки.

Abstract: This systematic review presents the results of the effects of psychedelic-assisted therapy using ibogaine, psilocybin, ketamine, and MDMA on respondents with clinician-diagnosed alcohol, opioid, and tobacco use disorders. The main findings are that psychedelic-assisted therapy has therapeutic potential in the treatment of substance use disorders. In particular, psychedelic-assisted therapy can alleviate withdrawal, provide a longer period of abstinence from the use of substances or complete rejection of them, reduce cravings and the amount of substance use, and alleviate depressive symptoms over a long period of observation (12 months). At the same time, the results obtained have many significant limitations. Currently, we can talk about the effectiveness of psychedelic-assisted therapy in treating persons with addictions. Still, based on the studies included in the systemic review, we cannot assert the efficacy of such interventions. The work emphasizes the importance of conducting additional reliable studies to confirm, supplement, or refute existing results, identify other potentially positive and negative consequences, and include more indicators for evaluating performance.

Keywords: psychedelic-assisted therapy, substance use disorders, alcohol use disorder, tobacco use disorder, opioid use disorder, psychedelics.

ЗМІСТ

ВСТУП	9
РОЗДІЛ I: ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПСИХОДЕЛІЧНО АСИСТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ В КОНТЕКСТІ ЗАЛЕЖНОСТЕЙ	15
1.1. Клінічна симптоматика залежностей: психофізіологічні аспекти	15
1.2. Нейробиологічні механізми залежностей	20
1.3. Психоделічно асистована терапія (ПАТ) у контексті залежностей: теоретичні підстави та механізми дії	26
Висновки до розділу 1	29
РОЗДІЛ II: ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ СИСТЕМНОГО ОГЛЯДУ ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО ЕФЕКТИВНОСТІ ПСИХОДЕЛІЧНО АСИСТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ В СУПРОВОДІ ОСІБ ІЗ ЗАЛЕЖНОСТЯМИ	31
2.1. Організація та методологія дослідження	31
2.2. Характеристика обраних досліджень	36
Висновки до розділу 2	37
РОЗДІЛ III: ОПИС РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	39
3.1. Опис включених досліджень	39
3.2. Аналіз обмежень	56
3.3. Висновки системного огляду	58
3.4. Інтерпретація результатів (обговорення)	65
Висновки до розділу 3	69
ВИСНОВКИ	71
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	75
ДОДАТКИ	87

ВСТУП

Актуальність теми дослідження зумовлена щорічним зростанням кількості людей з розладами вживання речовин по всьому світу та в Україні зокрема, війною з її наслідками впливу на психофізіологічний стан людей, потребою в пошуку допоміжних методів лікування uzалежнень через недостатню ефективність наявних.

Ми живемо у часі, коли значно збільшилася доступність, кількість та різноманітність різних стимулів, які забезпечують позитивне підкріплення. І часто, не усвідомлюючи наявності “пастки”, втрачаємо контроль. Зараз ніхто не захищений від наявності залежностей. Можливо, це їжа, смартфон, геймінг, азартні ігри, порнографія, тютюн, канабіс чи алкоголь. Компульсивне надспоживання торкається кожного, незалежно від рівня доходів, благополуччя, наявності стабільних стосунків і роботи. Більшість людей мають вільний доступ до сильних наркотичних речовин, але не всі люди мають, наприклад, доступ до роботи, безпечного житла, якісних освіти та медицини. Це запускає небезпечну послідовність подій, що можуть призвести до залежностей, і як результат — до розвитку різних захворювань (і підвищення ризику передчасної смертності), інфекцій, зростання кількості самогубств (Case & Deaton, 2020).

Щороку кількість людей, які стають залежними, збільшується у всьому світі. У звіті UNODC 2023 року написано про те, що у 2021 році наркотики вживав кожен 17-й житель Землі, що на 23 відсотки більше, ніж за статистикою 2011 року (World drug report 2023, n.d.). Приблизно 1,5% глобального тягаря захворювань є результатом алкогольної та наркотичної залежностей, а в деяких країнах цей показник становить близько 5%. Понад половина випадків смертей від залежностей припадає на людей, молодших за 50 років (Hannah Ritchie and Max Rose, 2019). Захворювання серця (ішемічна хвороба, порушення серцевого

ритму), рак легенів, хронічні хвороби нижніх дихальних шляхів займають перші позиції у світовій статистиці причин смерті. На погіршення стану та розвиток цих хвороб зокрема впливає вживання психоактивних речовин.

У час війни в Україні не ведеться обліку людей, які страждають на різні види залежностей. Високі рівні стресу, невизначеності, тривоги, зростання зранень, втрат, смертей близьких і відчуття виснаженості — така реальність кожного українця щодня. Біль і стрес — те, що хотілося б не відчувати, і психоактивні речовини здаються легким шляхом до звільнення.

Дослідженням використання ПАТ у супроводі осіб із залежностями займалися Schenberg (Schenberg et al., 2014), Bogenschutz (Bogenschutz et al., 2015, 2022), Grabski (Grabski et al., 2022), Sessa (Sessa et al., 2021), Dakwar (Dakwar et al., 2019), Noller (Noller et al., 2017), Johnson (Johnson et al., 2014, 2017) та інші. Проте ці та інші дослідження часто обмежені відкритим дизайном, малими вибірками, ретроспективними оцінками результативності. Більше того, через неоднорідність втручань наразі відсутні узагальнення по використанню психоделіків у поєднанні з терапією щодо розладів вживання речовин і сама тема є такою, щодо якої наразі багато обережності та невідомості.

Ральф Метцнер, один із перших дослідників психоделіків, у своїй статті під назвою «Залежність і трансцендентність як змінені стани свідомості» описує залежність як звужений стан свідомості, як 15-градусне вікно у 360-градусному колі (Metzner, n.d.). Він пише: «багато людей із залежностями жадають певних відчуттів, досвіду, стану свідомості», і цей стан слід розглядати як «скорочення та фіксацію свідомості», коли увага індивіда фіксується виключно на «об'єкті бажання, бажаному відчутті, речовині, ігноруючи інші аспекти реальності, інші сегменти кола». До особливостей людей із залежностями також відносять: обмежений контроль над своєю

поведінкою, відчуженість від близьких людей, конфлікти у стосунках, часто суспільну ізоляцію, складнощі з прийняттям рішень, тривогу, депресію та неврози. Узалежнення впливає на різні сфери життя, як-от робота, навчання, сімейні стосунки, та характеризується підвищеною схильністю до пошуку винагороди, яка пов'язана із залежністю, втратою інтересу до інших видів отримання задоволення. Результати досліджень продемонстрували у людей із залежністю порушення в ділянках мозку, які відповідають за когнітивні процеси, емоційні реакції, пам'ять та систему винагород (Zilverstand et al., 2018), що, як вважають, опосередковується дефіцитом нейромедіаторів (Berridge, 2007).

У станах трансцендентності, під впливом психоделіків, відбувається розширення свідомого усвідомлення (Metzner, n.d.). Це можна представити як збільшення від базового стану свідомості до “ширшої дуги понад 180 градусів”. Психоделіки впливають на нейромедіатори, тим самим посилюючи сприйняття, емпатію та емоційні реакції - а отже, індивіди можуть мислити ширше, краще рефлексувати над власним досвідом, стають більш вразливі та відкриті до психотерапевтичного впливу. У пацієнтів підвищується активність мозку в префронтальній корі (яка відповідає за вищі когнітивні функції та регулювання соціальної поведінки), зменшується відчуття відторгнутості та ізоляції, підвищується нейропластичність, здобувається новий досвід стосунку з собою та ставлення до залежності (Beliveau et al., 2017). Як підсумок, відбуваються зміни у мережах мозку, що включають в себе зони, пов'язані із самосприйняттям, емоційним регулюванням, когнітивними процесами, винагородою та рефлексією.

З огляду на широке поширення проблем із узалежненням, невисоку ефективність наявних методів лікування й актуальну потребу в ґрунтовному вивченні наявних практик психоделічно асистованої терапії як

альтернативного методу допомоги темою нашого дослідження обрано “Ефективність ПАТ у супроводі осіб із залежностями: системний огляд літератури”.

Предметом дослідження є ефективність психоделічно асистованої терапії (ПАТ) у супроводі осіб із залежностями.

Об'єкт дослідження: Процес психоделічно асистованої терапії у супроводі осіб із залежностями.

Основна гіпотеза: Психоделічно асистована терапія може сприяти зменшенню симптомів наркотичної, тютюнової та/або алкогольної залежностей.

Мета: Оцінити ефективність психоделічно асистованої терапії у супроводі осіб із залежностями.

Для досягнення мети дослідження ми поставили перед собою наступні **завдання:**

- Провести аналіз клінічної симптоматики розладів вживання речовин.
- Дослідити нейробиологічні механізми, що лежать в основі розвитку та підтримки залежностей.
- Розглянути теоретичні підстави і механізми дії психоделічно асистованої терапії (ПАТ) в контексті лікування залежностей.
- Вивчити вплив ПАТ на симптоматику, наявну в осіб із розладами вживання речовин.
- Вивчити особливості протоколів проведення та застосування психоделічно асистованої терапії в супроводі осіб із залежностями.
- Проаналізувати результати досліджень щодо впливу психоделіків на нейробиологічні механізми, що лежать в основі терапевтичного потенціалу психоделічних речовин.

- Зробити висновки про доцільність використання ПАТ у лікуванні розладів вживання речовин.
- Окреслити рекомендації та перспективи для майбутніх досліджень.

Методи дослідження: системний огляд літератури.

Наукова новизна отриманих результатів:

- систематизовано висновки про доцільність психоделічно асистованої терапії у супроводі осіб із діагностованими розладами вживання алкоголю, тютюну, опіоїдів;
- на основі системного огляду наявних джерел виявлено в дослідженнях з використанням психоделів низку обмежень, які не дають змоги вважати результати достатньо репрезентативними;
- окреслено рекомендації та перспективи для майбутніх досліджень.

Практична новизна отриманих результатів:

- визначено загальні рекомендації для протоколів проведення та застосування психоделічно асистованої терапії в супроводі осіб із залежностями.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЦНС — центральна нервова система

ПАР — психоактивні речовини

ПАТ — психоделічно асистована терапія

КПТ — когнітивно-поведінкова терапія

AUD — розлад вживання алкоголю (Alcohol Use Disorder)

РОЗДІЛ I: ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПСИХОДЕЛІЧНО АСИСТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ В КОНТЕКСТІ ЗАЛЕЖНОСТЕЙ

1.1. Клінічна симптоматика залежностей: психофізіологічні аспекти

У DSM-5 у розділі “Розлади, пов’язані з речовинами, та адиктивні розлади” вказано, що усі препарати (їх поділено на 10 класів речовин), які вживають надмірно та які викликають uzалежнення, “безпосередньо активують мозкову систему винагороди, яка бере участь у закріпленні поведінки та створенні спогадів” (DSM-5, с. 269). До того ж, активація системи винагороди настільки сильна, що особи нехтують іншою повсякденною діяльністю (DSM-5).

Нейробіологи Нора Волкоу, директор Національного інституту США з питань зловживання наркотиками (NIDA), та Рита Гольдштейн визначають залежність як значною мірою хворобу мозку, при якій відбуваються зміни в його структурі та функціях, пов’язаних із винагородою і самоконтролем. Дофамін — нейромедіатор, пов’язаний із задоволенням і винагородою, відіграє центральну роль у процесах залежностей, підтримуючи адиктивну поведінку (Goldstein & Volkow, 2011). Проте, щоб пояснити зміни у поведінці осіб із залежностями, коли ні страх смерті, ні покарань, ні втрати здоров’я/сім’ї/роботи не лякає, щоб утриматися від вживання і бажання отримати наступну дозу, недостатньо лише сказати, що залежність є хронічною хворобою мозку. Під цим поняттям науковці NIDA мають на увазі, що через вживання психоактивних речовин у діяльності мозку відбуваються такі зміни, в результаті яких зменшується або втрачається свобода волі людини (Addiction is a disease of free will, n.d.). Продовжуючи, за Норою Волкоу: усі наркотики, легальні чи нелегальні, спричиняють значні сплески дофаміну в

ділянках мозку, які визначають мотивацію нашої поведінки — як у центрах винагороди (таких як прилегле ядро), так і в префронтальній корі, яка контролює вищі когнітивні функції (судження, прийняття рішень і самоконтроль над діями). Мозок адаптується до значних сплесків, стаючи набагато менш чутливим до дофаміну (знижується чутливість рецепторів). Результатом є те, що звичайних приємних речей, які присутні у житті — усієї соціальної та фізичної активностей, необхідних для нашого нормального функціонування та адаптації (яка винагороджується невеликими викидами дофаміну протягом дня) — уже недостатньо, щоб мотивувати людину щось робити (Анна Лембке, 2023). Особам із залежністю потрібен великий сплеск дофаміну, можливий лише від вживання різного роду речовин, щоб тимчасово відчутти себе навіть не “добре”, а “нормально, безболісно” (National Institute on Drug Abuse, n.d.).

За дослідженнями, ймовірність узалежнення залежить від багатьох факторів:

- 1) біологічні — гени (Bevilacqua & Goldman, 2009);
- 2) середовище — наявність друзів, які вживають (Whitesell et al., 2013), проблеми/бідність у громаді (Herting & Guest, 1985);
- 3) стосунки та наявність проблем у сім'ї (незадоволені базові потреби, бідність, адикції родичів (Biederman, 2000));
- 4) початок експериментів з речовинами — чим раніше за віком починають вживати наркотики, тим більша ймовірність розвитку залежностей (Mental health and substance use disorders, 2023);
- 5) наявність інших розладів. Психічні розлади, як-от надмірна загальна тривога, депресія або шизофренія, можуть передувати залежності, але також вживання наркотиків може спровокувати

або погіршити психічні розлади (Mental health and substance use disorders, 2023);

б) спосіб прийому речовин — куріння або введення у вену збільшує потенціал uzалежнення (Squeglia et al., 2009);

7) особистісні риси людини.

Жоден фактор не може чітко визначити — стане конкретна людина uzалежненою чи ні. Проте, чим більше факторів ризику, тим імовірніше, що особа буде вживати психоактивні речовини та матиме розлад вживання.

Особи із залежністю часто мають викликані вживанням проблеми зі здоров'ям. До найпоширеніших належать: захворювання легенів та серця, інсульт, рак та психічні розлади. Наприклад, тютюновий дим може спричинити багато видів раку, метамфетамін — серйозні проблеми із зубами, а опіюди можуть призвести до передозування та смерті. Крім того, деякі препарати, такі як інгалянти, можуть пошкодити або знищити нервові клітини мозку або периферичної нервової системи (яка сполучає ЦНС з органами). Вживання речовин також збільшує ризик зараження інфекціями, такими як ВІЛ та гепатит С, які передаються через спільне використання ін'єкційного обладнання або незахищені статеві зв'язки (El-Bassel et al., 2014). Інфекція серця та його клапанів (ендокардит) і шкірна інфекція (неспецифічний бактеріальний целюліт) можуть виникнути після зараження бактеріями під час ін'єкційного вживання наркотиків (Moss, 2003). Надмірне вживання алкоголю часто провокує Синдром Корсакова, гастрит, хронічні захворювання легень, цироз печінки, гепатит, панкреатит.

До психічних порушень, спричинених вживанням ПАР належать:

- інтоксикація;
- синдром відміни;
- депресія;

- тривожний розлад;
- психотичні розлади;
- сексуальні дисфункції;
- нейрокогнітивні порушення;
- алкогольні психози;
- вплив на особистість та самооцінку;
- суїцидальні наміри.

Окрім цього, залежність сприяє підвищенню рівня безробіття, зростанню кількості бездомних, розпаду сімей, збільшенню кількості дітей у дитячих будинках, що навантажує системи соціального забезпечення та перешкоджає економічному зростанню країни (Andrew Kolodny et al., 2015). Втрати продуктивності робочої сили через прогули, низьку або відсутню продуктивність та нещасні випадки на виробництві становлять мільярди доларів щорічно. Крім того, витрати на охорону здоров'я, пов'язані з лікуванням залежностей, невідкладною медичною допомогою та довготривалою реабілітацією, ще більше посилюють економічний тягар.

Наявність розладу вживання речовин тісно пов'язують зі злочинною поведінкою та проблемами в соціальній сфері. Так, Оксана Олійник у дисертаційному дослідженні представила дані щодо структури та особливостей порушення закону залежно від виду залежності від психоактивних речовин, зокрема серед учасників бойових дій. Вона також визначила клініко-ситуаційні фактори, що впливають на їхню агресивну поведінку (Олійник, 2019). Дослідниця проаналізувала вплив психічних та поведінкових розладів у людей із розладом вживання на їхню здатність усвідомлювати та керувати своїми діями. Доведено, що зловживання психоактивними речовинами порушує критичність мислення, приглушує силу волі та відчуття правових і соціальних норм, що спонукає uzалежнених осіб

брати участь у незаконних діях (крадіжки, торгівля наркотиками, проституція), щоб мати можливість далі вживати психоактивні речовини.

У контексті міжособистісних стосунків наслідки вживання відчуває не тільки uzалежнена людина, але й її сім'я та близькі. Так, вживання ПАР призводить до агресивної поведінки, зокрема домашнього насильства. Діти залежних батьків мають підвищену вразливість. Нехтування, жорстоке поводження, знижене або відсутнє відчуття стабільності та безпеки негативно впливають на фізичний, емоційний та когнітивний розвиток дітей uzалежнених батьків.

Особи, які мають адиктивні розлади, часто відчувають почуття сорому, провини та відчаю, що призводить до соціальної ізоляції, низької самооцінки та погіршення психічного здоров'я, як вже було зазначено вище.

Не зважаючи на різнобічний негативний вплив ПАР на всі сфери життя, особи із залежностями мають непомірно сильний потяг до подальшого вживання речовин. За відсутності доступу до звичного джерела дофаміну (задоволення) uzалежнені відчувають тривогу, роздратування, нав'язливі думки про шляхи отримання чергової дози потрібної їм речовини. При цьому інші аспекти життя для них стають другорядними або проігнорованими.

Отже, аналіз наукових досліджень дає підстави зробити висновок, що розлади вживання речовин — це хронічні рецидивуючі стани, які проявляються у компульсивному вживанні людиною психоактивних речовин усупереч серйозним негативним наслідкам. Усупереч традиційному стигматизуючому уявленню про залежність як про поганий "вибір", небажання відмовитися або моральну невдачу, сучасні дослідження вказують на те, що вживання психоактивних речовин змінює мозок так, що може викликати серйозні порушення емоційно-вольової сфери та мотивації. Психоактивні речовини спричиняють поступову та прогресуючу дисфункцію механізмів

мозку, що відповідають за обробку відповідей на стимули винагороди, мотиваційні поведінкові реакції, негативні емоції, інтероцепцію, прийняття рішень та контроль. Зважаючи на поширеність проблеми і переважне узалежнення в підлітковому/юному віці, ми розуміємо, що розлади, спричинені вживанням речовин, мають суттєвий негативний вплив на доросле життя узалежненої особи, її фізичний та психологічний стани, а також стосуються її близьких і створюють труднощі на рівні сім'ї, громади та суспільства в цілому.

1.2. Нейробіологічні механізми залежностей

У попередньому підрозділі ми визначили залежність як хронічно рецидивуючий розлад, що характеризується:

- неконтрольованим сильним бажанням особи отримати чергову дозу речовини;
- втратою контролю над кількістю вживаної речовини;
- негативним емоційним станом — тривогою і сильним роздратуванням, що є ознакою абстинентного синдрому за умови обмеженого доступу до ПАР.

Механізми, які стоять за цим, потребують детальнішого розгляду.

Прогрес у нейронауці протягом останніх 50-100 років має значні досягнення в розумінні процесів, які стоять за позитивним підкріпленням, а також виявленні механізмів, які регулюють відчуття задоволення та болю. Відкриття в галузі біохімії, новітні методи візуалізації, як-от функціональна магнітно-резонансна томографія (fMRI), дали змогу краще зрозуміти, як різні психоактивні речовини впливають на мозкову активність.

Адиктивний потенціал будь-якої моделі поведінки чи речовини визначає нейромедіатор дофамін. “Чим більше дофаміну виробляється під впливом препарату у шляху винагороди мозку (у нейронній мережі, що пов’язує вентральну ділянку покривки, прилегле ядро і префронтальну кору) і що швидше це відбувається, то більшу залежність спричиняє відповідна речовина” (Анна Лембке, 2023). Отже, викид дофаміну підкріплює поведінку, яка призвела до приємного досвіду, що підвищує ймовірність того, що ми повторимо це в майбутньому.

Нейробіологи також дослідили, що біль і задоволення діють на основі механізму опонентних процесів (Leknes & Tracey, 2008). Анна Лембке у своїй книзі “Дофамінове покоління” (Анна Лембке, 2023) розглядає цей процес через метафору “терезів”, які за нормальних умов знаходяться в рівновазі “задоволення-біль” і тяжіють до цього стану “горизонтально положення” постійно. Коли ми відчуваємо задоволення і виробляється дофамін в шляху винагороди, то терези схиляються в сторону задоволення. І що більший нахил, тим сильніше задоволення ми отримуємо (Анна Лембке, 2023). Проте у нас закладений механізм саморегулювання, який старається вирівняти “терези” до горизонтального положення. Більше того, при вирівнюванні дія гомеостазу не припиняється, фізіологічна енергія продовжує діяти, схиляючи шальку “терезів” на сторону болю. “Будь-яке тривале або повторюване відхилення від генетичної чи афективної нейтральності... має свою ціну” — так описували теорію опонентних процесів соціологи Соломон і Корбіт у 1960-х роках (Solomon & Corbit, 1978).

Природньо, що після отримання приємного досвіду його хочеться відтворити чи намагатися не дати згаснути приємним відчуттям. Проте, у разі дії того самого чи подібного приємного стимулу відчуття задоволення слабше і менш тривале за те, яким було початкове (Анна Лембке, 2023). Водночас

післядія (біль) сильніша і триваліша по часу. Науковці назвали цей процес “нейроадаптацією”. А тенденції до потреби більшої кількості речовини, яка приносить задоволення, та зменшення задоволення від попередньої дози — толерантністю (Solomon & Corbit, 1978).

Під час залежності ПАР створюють інтенсивне відчуття задоволення чи ейфорії, неможливе при природніх стимулах від повсякденної приємної діяльності. Нейробіологиня Нора Волкоу та її колеги проаналізували процес передачі дофаміну у мозку здорових людей та мозку осіб із залежностями і дійшли висновку, що «зменшення кількості рецепторів дофаміну у тих, хто зловживає ПАР, у поєднанні зі скороченням вивільнення дофаміну призводить до зниження чутливості шляхів винагороди на стимуляцію природними винагородами» (Volkow et al., 2002). Тобто з часом мозок стає десенсибілізованим до впливу дофаміну і тому потребує більших доз речовини для досягнення того самого рівня задоволення. Крім того, мозок починає самостійно виробляти менше дофаміну, і отже, природні стимулятори не приносять більше задоволення.

Нора Волкоу, Джордж Кооб та Рита Гольдштейн у своїх працях (Koob & Moal, 1997; Goldstein & Volkow, 2002) писали про те, що залежність можна концептуалізувати як тристадійний повторюваний цикл:

- 1) запій / сп’яніння,
- 2) відхід / негативний афект,
- 3) поглиненість (захоплення) / передчуття (тяга).

Кожна стадія має тенденцію до посилення проявів її симптомів у міру зростання залежності особи від ПАР. Залежність спричиняє нейропластичні зміни в системах винагороди, стресу та виконавчих функцій мозку. Джордж Кооб та Нора Волкоу також виділяють поняття “імпульсивності” та “компульсивності” як важливі в контексті вивчення узалежнення (Koob &

Volkow, 2016). Імпульсивність означають як схильність до швидких, незапланованих реакцій на внутрішні та зовнішні подразники без урахування негативних наслідків своїх дій для себе чи інших. Компульсивність — це повторювані дії, які є надмірними та недоречними. У контексті розладів вживання речовин особи переходять від імпульсивності до компульсивності, а прагнення до вживання ПАР відбувається паралельно з переходом від позитивного до негативного підкріплення. Імпульсивність та компульсивність співіснують, і часто це відбувається на різних етапах циклу залежності.

Спочатку вважалося, що втрата контролю над прийомом наркотиків, яка виникає під час залежності, є результатом порушення підкіркових схем винагороди. Проте завдяки дослідженням адиктивної поведінки з візуалізацією роботи мозку виявили, що префронтальна кора відіграє також важливу роль. Вона регулює лімбічні системи винагород та відповідає за виконавчі функції вищого порядку (наприклад, самоконтроль, мотивацію та усвідомлення). Порушення в цій області мозку при залежності лежить в основі не тільки компульсивного прийому наркотиків, але й пояснює поведінку, пов'язану із залежністю та зменшенням свободи волі (Goldstein & Volkow, 2011).

Нора Волкоу та Рита Гольдштейн у своїй статті “Дисфункція префронтальної кори при залежності: результати нейровізуалізації та клінічні наслідки” (Goldstein & Volkow, 2011) описують цикл інтоксикації, запою, абстиненції та тяги, що призводить до надмірного вживання речовин, незважаючи на несприятливі наслідки (рис. 1.2.1, (Goldstein & Volkow, 2011)).



Рис. 1.2.1. Поведінкові прояви синдрому iRISA* при залежності (Goldstein & Volkow, 2011)

* Синдром salience attribution (iRISA) передбачає, що під впливом ПАР мозок переналаштовується таким чином, що сприймає стимули, пов'язані зі вживанням, як надзвичайно важливі. Це призводить до переоцінки значення речовин та пов'язаних з ними стимулів, коли інші аспекти життя не такі важливі для салієнтної системи (Goldstein & Volkow, 2011).

У цій же статті дослідниці описують можливі порушення у процесах, за які відповідає префронтальна кора головного мозку, при розладах, пов'язаних зі вживанням речовин (табл. 1.2.1).

Таблиця 1.2.1

Можливі порушення при розладах, пов'язаних зі вживанням речовин
(Goldstein & Volkow, 2011)

Процес	Можливі порушення
Контроль над своєю поведінкою: над реакціями,	Імпульсивність, компульсивність, порушення самоконтролю (автоматичні, керовані стимулами і негнучкі моделі поведінки)

Процес	Можливі порушення
діями, прогнозування конфліктів та рішень	
Регулювання емоцій	Підвищене реагування на стрес і нездатність регулювати емоційну інтенсивність (наприклад, сильна тривожність, агресивність та негативізм)
Мотивація: прагнення, ініціативність, наполегливість і досягнення поставлених цілей	Посилення мотивації до здобуття потрібних особі речовин, але зниження мотивації до інших цілей
Усвідомлення та інтероцепція: критичність до свого стану, можливість інсайту	Відсутність відчуття міри щодо речовин, заперечення проблеми або потреби в лікуванні, неможливість аналізувати свій стан об'єктивно
Навчання та пам'ять: асоціативне навчання стимул-реакція, знецінення винагороди, вибірковість інформації, довготривала пам'ять	ПАР мають сенсифіковане значення, природні стимули знецінюються

Аналіз розглянутих досліджень дає підстави зробити висновки, що залежність виникає через складну взаємодію декількох ділянок мозку:

- лімбічної системи, яка включає в себе такі структури, як гіпоталамус, амігдала та гіпокамп і відповідає за регуляцію емоцій і мотивації, за відчуття задоволення і винагороди;

- вентрального тегментального допамінергічного шляху, який виробляє дофамін і відіграє ключову роль у винагороді та підкріпленні поведінки;
- префронтальної кори, яка відповідає за вищі когнітивні функції (планування, прийняття рішень, самоконтроль);
- підкіркових структур винагороди (ядро аксонального пучка та ядро призматичної стрічки), які також відповідають за відчуття задоволення та винагороди.

ПАР здійснюють вплив на зазначені ділянки мозку, позбавляючи uzалежнену особу свободи волі, критичності мислення, можливості отримувати задоволення від природних стимулів, здатності аналізувати об'єктивно свій стан, розставляти пріоритети в інший спосіб, ніж підпорядкований залежності. Таким особам притаманні сильні негативні афективні стани, абстиненція та емоційна дисрегуляція.

1.3. Психоделічно асистована терапія (ПАТ) у контексті залежностей: теоретичні підстави та механізми дії

Сучасна клінічна парадигма лікування залежностей включає психосоціальне втручання з супутньою фармакотерапією. Проте ці методи лікування залежностей забезпечують обмежений успіх. У 20% осіб рецидив відбувається протягом одного місяця та ще у 40% – протягом 6 місяців (Hayes et al., 2020). Ефективність лікування осіб із розладами вживання речовин є низькою. До прикладу, для лікування алкогольної залежності доступні лише три ліцензовані фармакотерапії, і лише 9% осіб із цим розладом отримують таке лікування (Swift & Aston, 2015). Ситуація ще гірша для осіб із залежностями від інших речовин або поведінковими залежностями (Hayes et

al., 2020). Тож пошук ефективних методів лікування залежностей є вкрай актуальним.

Використання серотонінергічних галюциногенів (тобто психоделіків) для духовних, церемоніальних і розважальних цілей має тисячолітню історію. Однак їхнє застосування як частини терапевтичного втручання все ще є відносно новою практикою в західній медицині та психології.

Психоделічно асистована терапія – це психотерапевтична практика, яка передбачає вживання психоделіків у супроводі терапевта. Такі втручання передбачають підготовку до вживання, одну, рідше до трьох, сесій з введенням речовини, підтримку пацієнта в процесі та допомогу з інтегруванням психоделічного досвіду після (García-Romeu & Richards, 2018). Після вживання такі речовини не викликають фізичної залежності, абстиненції. Щодо побічних реакцій, то серйозні порушення, як-от психотичні епізоди, зазвичай відсутні або зустрічаються рідко (Nadar et al., 2023).

З середини 20-го століття зростала кількість досліджень, які вказують на ефективність використання психоделіків при лікуванні депресії, розладів настрою, ПТСР та розладів, пов'язаних зі вживанням речовин, включаючи дослідження впливу «класичних психоделіків» (Zafar et al., 2023):

- діетиламід лізергінової кислоти (ЛСД);
- псилоцибін;
- диметилтриптамін (ДМТ);
- аяхуаска (напій, що містить ДМТ та інгібітор моноаміноксидази, який запобігає його розпаду в кишечнику);
- 5-метоксидиметилтриптамін (5-MeO-DMT);
- мескалін (з кактуса пейот).

Усі вони діють як агоністи рецептора серотоніну. Крім того, науковці досліджують «некласичні психоделіки». До них відносять кетамін, 3,4-

метилендіоксиметамфетамін (МДМА) та ібогаїн. Було показано, що психоделіки каталізують відносно довгострокове поліпшення психічного здоров'я після невеликої кількості доз, особливо в поєднанні з психотерапією (Reiff et al., 2020). Більше того, у пацієнтів, які мають депресію, тривожні розлади та розлад вживання речовин, ефект від психотерапії за допомогою психоделіків може тривати багато місяців та навіть років (Schenberg et al., 2014; Bogenschutz et al., 2015, 2022; Grabski et al., 2022; Sessa et al., 2021; Dakwar et al., 2019; Noller et al., 2017; Johnson et al., 2014, 2017).

Хаслер Г. і Олсон Д. у своїх дослідженнях пояснюють збереження тривалого ефекту від психоделіків впливом на нейропластичність (Hasler, 2020; Olson, 2018). Нейропластичність означає здатність нервової системи адаптуватися до динамічних змін у середовищі (Cramer et al., 2011). Вона також є важливою для засвоєння нових знань, навчіння, пам'яті та відновлення після неврологічних інсультів, а також для адаптації до викликів життя (Ismail et al., 2017). Теорія про те, що психоделіки впливають на нейропластичність, пояснює, чому ефекти від них тривалі за часом. Дослідники вказують на привабливість цієї теорії ще й тому, що порушення нейропластичності наявні в осіб, що мають розлади вживання речовин (Ray et al., 2014).

Досвід, який люди переживають під впливом психоделіків, може мати більше впливу на зміну в нейронних схемах, ніж будь-яка повсякденна діяльність. У безпечній обстановці психоделічні речовини можуть викликати особисто значущі, емоційно важливі переживання, які призводять до інсайтів, а також можуть впливати на тривале покращення самопочуття (Schmid & Liechti, 2018). Люди з розладами та без повідомляли про краще розуміння особистих проблем, емоційні прориви, повторну обробку травматичних спогадів та почуття глибшого зв'язку та співчуття до себе та інших (Gasser et al., 2015; Studerus et al., 2011; Majić et al., 2015). Часто під дією речовини особи

краще рефлексують над своїм досвідом, можуть легше опрацьовувати чутливі для себе теми (Hasler, 2022). Крім того, зменшення відчуття відторгнутості, можливість кращої рефлексії, відкритість та вразливість до психотерапевтичного впливу значною мірою корелюють із позитивними довгостроковими ефектами (Yaden & Griffiths, 2021; Griffiths et al., 2008).

Науково та практично доведено, що терапевтичні втручання в поєднанні з антидепресантами, які сприяють нейропластичності, виявилися більш ефективними, ніж ці ж втручання окремо. Тому дослідники на основі цих висновків, а також описаного вище досвіду використання психоделічних речовин припускають, що принцип поєднання терапевтичного впливу з використанням психоделіків є ймовірно ефективним (de Jonghe et al., 2001; Spijker et al., 2013). Покращена нейропластичність у поєднанні з психоделічним досвідом та супровідною психотерапією може створити терапевтичний ефект, який є значущим та ефективним в контексті супроводу осіб із залежностями.

Отже, психоделіки здійснюють вплив на нейромедіатори, посилюючи сприйняття та емоційну обробку, тим самим дозволяючи краще рефлексувати над своїм досвідом. Під дією препарату пацієнти стають більш вразливі та відкриті до психотерапевтичного впливу. Тому вважаємо за доцільне прицільно розглянути наявні дослідження використання психоделічно асистованої терапії в супроводі осіб із залежностями від ПАР, оскільки поширеність розладів вживання щороку зростає, а такий метод втручань може стати альтернативним за наявності практичних підтверджень ефективності.

Висновки до розділу 1

Аналіз розглянутих досліджень свідчить, що вживання психоактивних речовин змінює мозок. Ці зміни можуть призвести до серйозних порушень

емоційно-вольової сфери та мотивації. Особи із залежністю відчують компульсивне бажання вживати речовини, незважаючи на всі негативні наслідки.

Психоактивні речовини впливають на різні ділянки мозку, що призводить до втрати свободи волі, зниження критичності мислення, ангедонії чи зменшення задоволення від природних стимулів та складнощів об'єктивного аналізу свого стану. У залежних осіб спостерігаються сильні негативні емоційні стани, а також проблеми з відмовою від вживання речовин і контролем над своєю поведінкою.

Дослідження використання психоделічних речовин показують, що вживання психоделіків можуть бути корисними в контрольованих умовах та у поєднанні з психотерапевтичними втручаннями. Психоделіки впливають на різні зони мозку, зокрема на ті, що відповідають за сприйняття себе, рефлексію та регуляцію емоцій. Це може зробити пацієнтів більш вразливими та відкритими для психотерапевтичного впливу, допомагаючи їм переглянути свої думки, поведінку, досвід та емоції з нової перспективи.

Отже, враховуючи серйозний вплив залежності на фізичне та психічне здоров'я, а також на сім'ї як одиниці суспільства та суспільство в цілому, дослідження ефективності психоделічно асистованої терапії може бути корисним в розумінні його доцільності та ефективності у часі супроводу осіб із залежностями.

РОЗДІЛ II: ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ СИСТЕМНОГО ОГЛЯДУ ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО ЕФЕКТИВНОСТІ ПСИХОДЕЛІЧНО АСИСТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ В СУПРОВОДІ ОСІБ ІЗ ЗАЛЕЖНОСТЯМИ

2.1. Організація та методологія дослідження

Щоб дослідити питання ефективності психоделічно асистованої терапії в супроводі осіб із залежностями, ми обрали метод системного огляду досліджень, як єдиного доступного, зважаючи на нелегальність використання психоделічних речовин в Україні. Відомо, що цей метод все ж застосовують в межах приватної практики в нашій країні. Водночас відсутній опис хоча б окремих проведених досліджень, можна лише прочитати про окремі кейси з вуст пацієнтів. Також в Україні є організація під назвою “Українська асоціація психоделічних досліджень (UPRA)”, яка просуває легалізацію використання психоделічно асистованої терапії при лікуванні ПТСР.

На міжнародному рівні з середини ХХ століття, а особливо з кінця 1900-х та початку ХХІ століття цікавість до терапевтичного впливу вживання психоделіків суттєво зростає. Було проведено дослідження використання психоделічних речовин разом або без супровідної терапії на особах, які мають депресію, ПТСР, тривожні розлади та розлади вживання речовин. Останні особливо цікавлять нас в контексті нашого дослідження, щоб порівняти та синтезувати наявні дані щодо доцільності використання методу психоделічно асистованої терапії в супроводі осіб із залежностями.

Доцільність і важливість системних оглядів досліджень підтверджують такі аргументи:

- системні огляди дають змогу знайти відповіді на запитання, на які в інший спосіб або в межах одного чи двох експериментів знайти відповіді було б неможливо;
- системні огляди допомагають визначити проблеми в первинних дослідженнях, які слід виправити в майбутніх і таким чином окреслити пріоритети майбутніх досліджень.

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) уніфікує процес проведення та представлення систематичних оглядів. Наявність стандарту допомагає забезпечити повну та якісну звітність під час проведення та подання системного огляду, що сприяє підвищенню якості та прозорості.

Отже, для початку було сформульовану проблему (питання) дослідження. Потім ми описували критерії включення та виключення, за якими здійснювали пошук досліджень. Етап пошуку зайняв багато часу через малу кількість досліджень за обраною тематикою. На основі знайдених досліджень проводили відбір тих, які можна включити в огляд, зважаючи на дизайн дослідження та відповідність критеріям. Вибрані дослідження представлено в таблиці (Додаток А) з коротким описом: ім'я першого автора, назва дослідження з посиланням, рік, країна проведення, дизайн, адиктивний розлад, тип психоделіків, доза, вибірка, інтервенції, результати та обмеження. Наступним етапом є аналіз та інтерпретація результатів. І насамкінець — представлення висновків та рекомендацій.

Під час пошуку досліджень та інтерпретації результатів у темі використання психоделічно асистованої терапії в супроводі осіб із залежністю ми передбачаємо наявність певних викликів, які можуть ускладнювати об'єднання результатів та робити інтерпретацію даних менш об'єктивною. До них належать:

- неоднорідність досліджень: опубліковані дослідження мають різний дизайн, інтервенції та методи вимірювання результатів, що ускладнює порівняння та узагальнення наявних даних;
- відмінності в інтервенціях: протоколи психоделічно асистованої терапії різні, до того ж паралельно можуть застосовуватися інші методи лікування, що ускладнює порівняння ефективності втручань;
- якість досліджень: існує ризик упередженості та недостатньої надійності результатів;
- синтез даних: через різні методики вимірювання результатів може виникнути проблема з отриманням достатньої кількості даних з досліджень;
- упередженість: є ймовірність, що значно частіше публікують позитивні або статистично значущі результати.

Для того, щоб максимально убезпечити системний огляд від упередженості та підвищити достовірність результатів, ми здійснюватимемо пошук досліджень, використовуючи кілька джерел: Google Scholar, PubMed, NCBI, Researchgate. Обов'язковою умовою буде відповідність критеріям включення та оцінка якості кожного дослідження на наявність упереджень та того, що могло вплинути на результати додатково.

Ми проводили пошук досліджень для системного огляду англійською мовою. Було використано наступні ключові слова та словосполучення з різними варіаціями їх поєднання: “psychedelics”, “dependence”, “addiction”, “psychedelic-assisted therapy”, “psychedelic-assisted therapy in the treatment of addictions”, “drug addiction”, “alcohol addiction”, “tobacco addiction”, “cannabinoid addiction”, “opioid use disorder”, “alcohol use disorder”, “smoking addiction”, “people with substance addictions”.

Критеріями включення досліджень у системний огляд є:

- 1) дослідження опубліковано англійською мовою;
- 2) дослідження, у якому вимірювали вплив ПАТ у супроводі людей із залежностями;
- 3) публікація містить дані оригінального дослідження;
- 4) дослідження вимірюють результати, пов'язані з симптоматикою залежностей;
- 5) дослідження опубліковані протягом 2014-2024 років;
- 6) публікація доступна до ознайомлення в повному обсязі.

Критерії виключення такі:

- 1) дизайн: системний огляд, мета-аналіз;
- 2) є конфлікт інтересів авторів;
- 3) аспект проведення психоделічно асистованії терапії не розкрито.

Модель PICO нашого дослідження:

1. Учасники: Вибірка досліджень включає лише дорослих людей (віком від 18 років), які мають діагностований клініцистами розлад вживання речовин.
2. Інтервенції: Психоделічно асистована терапія.
3. Група порівняння чи особливості дизайну дослідження: В пріоритеті контрольовані, рандомізовані, плацебо контрольовані, подвійно сліпі дослідження. У нашому системному огляді бралися до уваги також обсерваційні дослідження, ретроспективні, дослідження підтвердження концепцій, пілотні дослідження через малу кількість досліджень за обраною темою загалом. Після первинного скринінгу ми розширили пошук актуальних досліджень, включаючи кроссекційні та когортні дослідження, оскільки рандомізованих контрольованих досліджень мало.

4. Вимірювання та оцінка результатів: Включаємо дослідження, у яких виміряно зміни стану осіб із залежностями після терапії із застосуванням психоделіків хоча б за одним із критеріїв:

- 1) кількість днів утримання від вживання речовин;
- 2) припинення вживання речовини;
- 3) зміни в середній кількості споживання речовин за період часу;
- 4) зміна балів за шкалами (залежно від залежності).

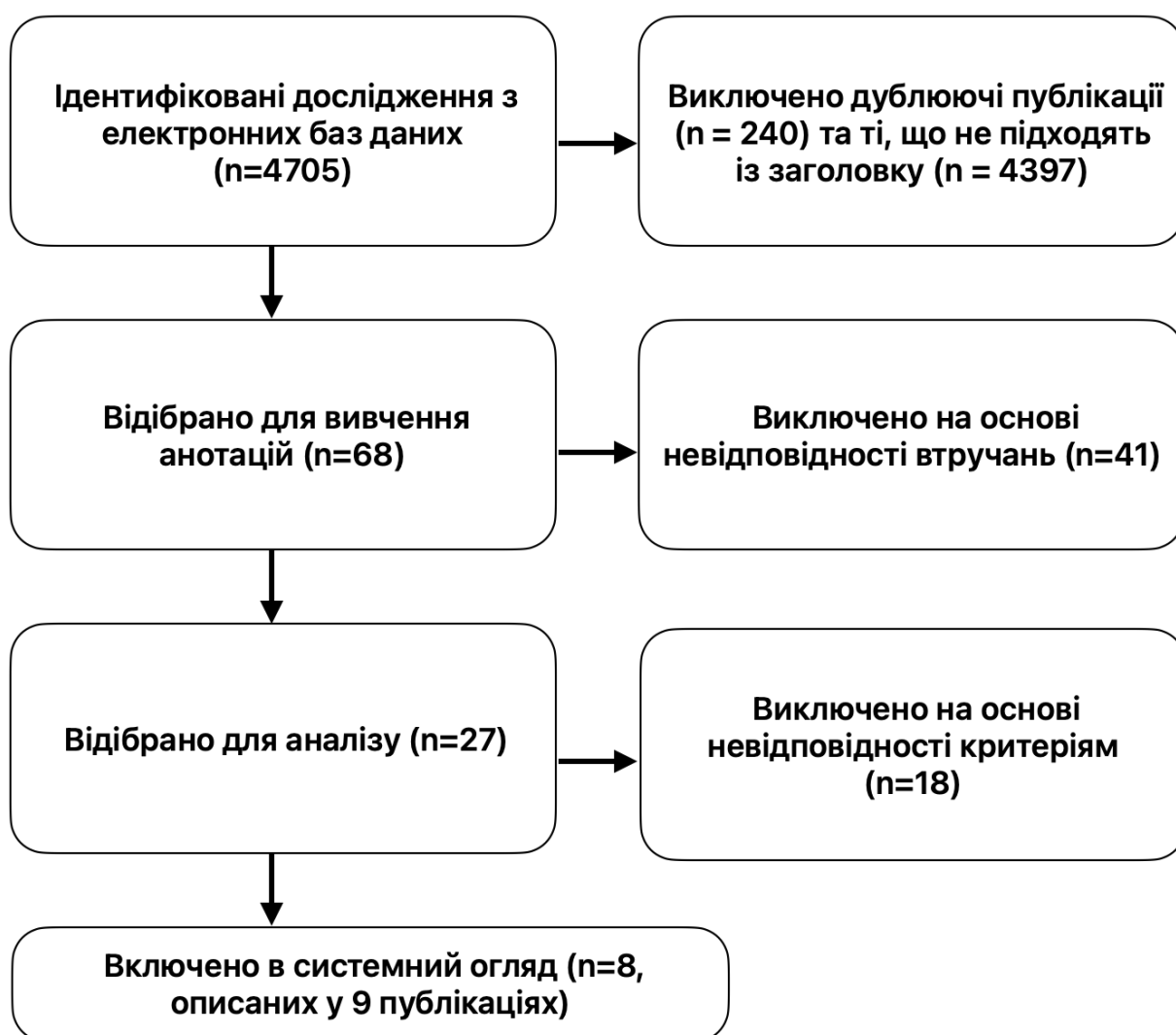


Рис. 2.1.1. Вибір досліджень для системного огляду (блок-схема PRISMA)

2.2. Характеристика обраних досліджень

Для системного огляду нами було відібрано 8 досліджень (9 статей, із яких в одній описані результати за триваліший період часу після інтервенції — психоделічно асистованої терапії, які доповнюють інше дослідження). Дослідження були проведені в США, Бразилії, Новій Зеландії, Великій Британії, Німеччині та опубліковані в період 2014-2024 років.

У вибраних для аналізу дослідженнях респонденти мали розлади вживання алкоголю, опіоїдів та/або тютюну. Для діагностики розладів, пов'язаних зі вживанням психоактивних речовин, у багатьох дослідженнях використовували структуроване клінічне інтерв'ю SCID та/або M.I.N.I. самотійно або разом з іншими шкалами, опитувальниками. Наявність розладу вживання опіоїдів визначали за допомогою Addiction Severity Index-Lite (ASI-Lite) та Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS). Для вимірювання тяжкості розладу вживання тютюну дослідники використовували smoking timeline followback (TLFB), The Fagerström Test for Cigarette Dependence (FTCD), The Questionnaire on Smoking Urges (QSU), Smoking Abstinence Self-Efficacy scale (SASE), The Wisconsin Smoking Withdrawal Scale (WSWS). Розлад вживання алкоголю у респондентів підтверджували з використанням The Alcohol Timeline Followback self-report questionnaire, The Severity of Alcohol Questionnaire (SADQ), The Short Inventory of Problems for Alcohol (SIP) questionnaire. Наявні супутні розлади діагностували за допомогою клінічних інтерв'ювань, Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Generalised Anxiety Disorder Assessment (GAD-7) questionnaires.

Щодо використання психоделіків, то під час проведення психодечно асистованої терапії у двох дослідженнях використовували ібогаїн, у трьох — псилоцибін, ще у двох кетамін і в одному — MDMA.

Вибірка за розмірами варіювалася від 10 до 96 учасників, за віком від 18 до 65 років, гендерно переважали чоловіки. Загальна кількість респондентів становила 359 учасників.

Рівні доказовості обраних досліджень для системного огляду включають ІВ, ІІВ та ІІІВ. Це означає, що серед них є клінічні дослідження з рандомізацією та контрольними групами, а також обсерваційні та ретроспективні дослідження.

Висновки до розділу 2

Вибір системного огляду для дослідження ефективності психоделічно асистованої терапії в супроводі осіб із залежностями зумовлений нелегальністю використання психоделічних речовин в Україні, з одного боку, та великою кількістю переваг такого методу дослідження — з іншого.

Через упередженість та існування стигми щодо використання психоактивних речовин, обмеження та заборони використання психоделіків на законодавчому рівні в різних країнах світу, наявність складнощів у проведенні та вимірюванні результатів подібного роду експериментів кількість наявних досліджень обмежена.

Пошук досліджень виявив 4705 статей, з яких 240 були виключені як дублікати, 4397 мали невідповідність змісту за заголовком. Перевірка анотації виключила ще 41 статтю, залишивши 27 досліджень для повнотекстової перевірки. Загалом 9 статей, у яких описано 8 досліджень, відповідають всім критеріям включення та були відібрані в системний огляд. Усі включені дослідження були опубліковані протягом останнього десятиліття. Чотири дослідження були проведені в США та по одному в Бразилії, Німеччині, Великій Британії та Новій Зеландії. У статтях описано психоделічні втручання

у супроводі осіб із залежностями, а саме використання псилоцибіну (Bogenschutz et al., 2015; Johnson et al., 2014, 2017; Bogenschutz et al., 2022), ібогаїну (Schenberg et al., 2014; Noller et al., 2017), кетаміну (Grabski et al., 2022; Dakwar et al., 2019) та MDMA (Sessa et al., 2021).

Ми передбачали, що в системному огляді виникнуть виклики, пов'язані з неоднорідністю досліджень, різними протоколами та втручаннями, упередженістю та недостатньою якістю результатів, що унеможлиблює узагальнення. Проте наявність протоколу дослідження, пошук в різних джерелах, двоетапний процес відбору, консультації в межах дослідження з досвідченими колегами сприяє зменшенню упередженості та збільшенню об'єктивності представлених результатів.

РОЗДІЛ III: ОПИС РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Опис включених досліджень

Для аналізу, зважаючи на критерії включення та виключення, було відібрано 8 досліджень (9 статей), проведених у США, Бразилії, Новій Зеландії, Великій Британії, Німеччині в період 2014-2024 років. Респонденти мали діагностовані клініцистами розлади вживання алкоголю, опіоїдів та/або тютюну. Щодо психоделіків, то у вибраних дослідженнях під час терапії використовувалися ібогаїн, псилоцибін, кетамін та MDMA. Загальна кількість респондентів склала 359 осіб.

Типи розладів у осіб, з якими проводилася психоделічно-асистована терапія:

- Розлад вживання алкоголю (Schenberg et al., 2014; Bogenschutz et al., 2015, 2022; Grabski et al., 2022; Sessa et al., 2021; Dakwar et al., 2019);
- Розлад вживання опіоїдів (Noller et al., 2017);
- Розлад вживання тютюну (Johnson et al., 2014, 2017; Schenberg et al., 2014);
- Полінаркоманія (Schenberg et al., 2014).

Через неоднорідність описаних втручань, розладів та психоделіків пропонуємо коротко зазначити особливості протоколів проведення психоделічно асистованої терапії, інтервенції та отримані результати досліджень, групуючи їх за розладами. Почнемо із опису дослідження впливу психоделічно асистованої терапії на осіб із розладом вживання алкоголю, оскільки таких статей є найбільше. Далі по чергово зупинимося на тих, у яких описано вплив ПАТ з використанням псилоцибіну на осіб із розладом

вживання тютюну, а також з використанням ібогаїну при полінаркоманії та розладі вживання опіоїдів.

Розлад вживання алкоголю

Особливості протоколів психоделічно асистованої терапії:

1. Псилоцибін

У дослідженні Bogenschutz (Bogenschutz et al., 2015) 10 учасників мали підготовчі зустрічі з терапевтом перед прийомом психоделіків та після прийому для обговорення досвіду та підсумовування.

Зранку перед вживанням псилоцибіну учасники повинні були утримуватися від алкоголю протягом принаймні 24 годин. Пацієнти отримували капсулу псилоцибіну та воду. Під час першого сеансу псилоцибіну доза була 0,3 мг/кг. Для другого сеансу дозу збільшували до 0,4 мг/кг. Якщо учасник не бажав збільшувати дозу або відчув побічні негативні ефекти під час першого сеансу, які свідчили про те, що вища доза буде мати ризики, або повідомляв про «повний» містичний досвід під час першого сеансу (Griffiths et al., 2006), вказуючи на дуже сильні ефекти від початкової дози, то йому залишали дозу 0,3 мг/кг.

Потім пацієнти повинні були лягти на ліжка, одягнути пов'язки на очі та навушники (був підібраний музичний супровід), і спрямувати свою увагу на власний внутрішній досвід. Після введення псилоцибіну учасники залишалися під наглядом щонайменше 8 годин. Обидва терапевти були присутні протягом усього сеансу. Взаємодія з учасниками була підтримуючою та недирективною.

Наступне дослідження Bogenschutz (Bogenschutz et al., 2022) було проведене у 2022 році на вибірці 95 людей. У цьому подвійно сліпому рандомізованому клінічному дослідженні учасникам запропонували 12 тижнів психотерапії та випадковим чином розподілили їх на прийом псилоцибіну або

димедролу протягом 2-денних сеансів лікування на 4-му та 8-му тижнях. Щодо дозування, то перша доза псилоцибіну була вищою на 0,05 мг/кг, ніж в попередньому дослідженні, а саме 25 мг/70 кг, і ще вищою протягом другого вживання — 25-40 мг/70 кг. Дози димедролу були 50 мг під час першого прийому та 50-100 мг під час другого. Протокол психоделічних сеансів мало чим відрізнявся, що свідчить про прийнятність першого. Досліджуваний препарат вводили приблизно о 9 годині ранку. Після цього учасники повинні були залишатися в сеансовій кімнаті з терапевтами принаймні 8 годин. Під час сеансу учасників заохочували лежати на дивані в навушниках із стандартизованим списком музики для прослуховування.

2. Кетамін

У дослідженні Elias Dakwar та колег (Dakwar et al., 2019) особи із розладом вживання алкоголю були випадковим чином розподілені для отримання 52-хвилинної внутрішньовенної інфузії кетаміну (0,71 мг/кг, N=17) або активної панацеї мідазоламу (0,025 мг/кг, N=23) на другому тижні 5-тижневого амбулаторного лікування, яке також включало шість сеансів терапії з підвищення мотивації, зустрічі з психіатром та інтеграційний сеанс протягом другого тижня, через 24 години після інфузії, щоб отримати вигоду від гіпотетичних ефектів підвищення мотивації кетаміном, які є найбільш вираженими протягом 24-48-годинного періоду після введення речовини. Учасників попросили утриматися від алкоголю протягом ≥ 24 годин до інфузії, а також не їсти після опівночі. Пацієнтів не повідомляли, дозу якого препарату вони отримають — кетаміну чи мідазоламу. Медичний супровід надавався протягом 3 годин після інфузії. В учасників контролювали артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і насичення крові киснем, а після закінчення дії препаратів дослідники проводили короткий психіатричний огляд.

У 2022 році Meryem Grabski з колегами у подвійно сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (Grabski et al., 2022) поділили 96 учасників із розладом, пов'язаним із вживанням алкоголю, випадковим чином на 4 групи з різними втручаннями:

- 1) три інфузії кетаміну (0,8 мг/кг внутрішньовенно протягом 40 хвилин) та психологічну терапію;
- 2) три інфузії фізіологічного розчину плюс психологічна терапія;
- 3) три інфузії кетаміну та психоедукація щодо розладу вживання алкоголю;
- 4) три інфузії фізіологічного розчину плюс психоедукація щодо розладу вживання алкоголю.

Інфузії проводили під час візитів 2, 4 і 6. Введення речовин проводилося з інтервалом від 1 до максимум 3 тижнів і тривало 40 хвилин. Кетамін (0,8 мг/кг) і плацебо (0,9% фізіологічний розчин) в однаковому об'ємі вводили у вигляді внутрішньовенних інфузій. Перед кожним отриманням препарату пацієнти були підготовлені терапевтом з питань: яким буде потенційно досвід дії кетаміну, як учасники можуть використати попередній сеанс терапії під час психоделічного досвіду, як і коли використовувати вивчені техніки релаксації та усвідомленості. Пацієнтів просили згадувати причини жити без алкоголю. Терапевт був присутній і доступний під час інфузії, щоб підтримати учасника, якщо це було потрібно. Під час інфузії пацієнти слухали інструментальну музику через навушники в одномісній лікарняній палаті. Учасники оцінювали можливі побічні ефекти за 20 хвилин, потім на проміжках 0 хвилин (початок інфузії), 20 хвилин (середина інфузії), 40 хвилин (кінець інфузії) і 60, 80, 100 і 120 хвилин після інфузії. Їх супроводжували медсестра-дослідник або психолог.

3. MDMA

Ben Sessa з колегами (Sessa et al., 2021) провели дослідження на 14 пацієнтах віком 18–65 років з AUD, які нещодавно пройшли детоксикацію. Усі пацієнти отримували терапію за допомогою MDMA. Основними вимірюваннями результатів були: кількість пацієнтів, які завершили восьмижневий курс психотерапії; кількість пацієнтів, які прийняли другу бустерну дозу MDMA в дні прийому препаратів; побічні ефекти. Вторинні показники результатів включали зміни в поведінці вживання алкоголю (вимірюється одиницями споживання на тиждень через три, шість і дев'ять місяців після завершення детоксикації), показники психічного благополуччя, психосоціального функціонування, якості життя та супутнього вживання наркотиків.

Пацієнти отримували восьмижневий курс реабілітаційної терапії, який складався з 10 сеансів психотерапії. На двох сеансах учасники вживали MDMA у супроводі терапевта. Початкова пероральна доза була 125 мг, а через дві години отримували ще бустерну дозу 62,5 мг.

Опис інтервенцій, які здійснювали в межах досліджень:

1. Учасники отримали 12-тижневе 14-сеансове терапевтичне втручання (Bogenschutz et al., 2015), у тому числі з двома сеансами введення псилоцибіну: перший раз після 4 тижнів психосоціального лікування, другий — через 8 тижнів. Психосоціальне втручання включало загалом 12 сеансів: сім сеансів мотиваційної терапії (структурований підхід із використанням принципів мотиваційного інтерв'ю (Miller and Rolnick, 2013)), три підготовчі сеанси до прийому психоделіків та два сеанси підбиття підсумків. Психосоціальне втручання проводила команда з двох терапевтів. Перший провів сім сеансів МЕТ, зосереджених на зміні поведінки вживання алкоголю, другий — відповідав за підготовку до сеансів прийому псилоцибіну, підтримку під час і підсумкові рефлексивні зустрічі після них. Обидва терапевти були присутні на

сеансах підготовки та підведення підсумків, а також на сеансах псилоцибіну.

2. Дванадцять тижнів психотерапії та прийом однією групою псилоцибіну, іншою — димедролу (активного плацебо), протягом 2-денних сеансів лікування на 4-му та 8-му тижнях (Bogenschutz et al., 2022). Психотерапія включала терапію підвищення мотивації та когнітивно-поведінкову терапію, а також були розроблені матеріали, щоб допомогти учасникам контролювати та використати собі на користь психоактивні ефекти препарату.
3. Протягом 5 тижнів учасники мали шість сеансів терапії з підвищення мотивації (Dakwar et al., 2019). Початкова сесія була спрямована на визначення цілей і розробку мотиваційного твердження, пов'язаного з тим, щоб кинути пити. Протягом наступного тижня учасники мали сеанс інфузії та інтеграційний сеанс МЕТ через 24 години. Інші сесії були заплановані на наступні 3 тижні. Учасники приходили в клініку двічі на тиждень для мотиваційної терапії та для зустрічі з психіатром, з інтервалами між візитами на 3–4 дні, за винятком 2 тижня, який включав 3 дні поспіль.
4. Після скринінгу та рандомізації, під час другої зустрічі і наступних шести візитів учасники отримували або терапію, або психоедукацію щодо вживання алкоголю (Grabski et al., 2022). Втручання психологи розраховували таким чином, щоб введенню речовини завжди передував сеанс терапії або едукації. Після інфузії через 24 години проводилися інтеграційні зустрічі. Загалом усі учасники отримували три інфузії кетаміну або плацебо (фізіологічного розчину) та сім терапевтичних або едукаційних зустрічей.

5. Пацієнти отримали восьмитижневий курс психотерапії, який складався з 10 терапевтичних сеансів (Sessa et al., 2021). На зустрічах 3 і 7 учасники отримували дозу MDMA із терапевтичним супроводом від шести до восьми годин. Під час кожного прийому пацієнти отримували початкову пероральну дозу 125 мг MDMA, а через дві години — бустерну дозу 62,5 мг MDMA для продовження психоделічного досвіду, тим самим збільшуючи час для психотерапії під впливом психоделіку. Інтеграційні сеанси проводилися наступного дня після прийому. Інші сесії (сесії 1, 2, 4, 5, 6 і 8–10) включали одногодинні сеанси психотерапії з використанням аспектів мотиваційного інтерв'ювання та когнітивно-поведінкової терапії. Пацієнти брали участь у дослідженні приблизно 10 місяців.

Вимірювання результатів:

У всіх дослідженнях для вимірювання результативності втручань використовували TimeLine FollowBack (TLF) Method Assessment (Sobell and Sobell, 1992, 1995). У експериментах Bogenschutz та колег щодо ефективності використання псилоцибіну (Bogenschutz et al., 2015, 2022) за допомогою опитувальника порівнювали відсоток днів інтенсивного вживання алкоголю після психоделічної терапії з кількістю до початку експерименту (Bogenschutz et al., 2015) або з плацебо (Bogenschutz et al., 2022). За аналогічною методологією порівнювали загалом кількість днів вживання алкоголю (Bogenschutz et al., 2015) та кількість спожитих напоїв протягом дня в контрольній та експериментальній групах (Bogenschutz et al., 2022). Дні інтенсивного вживання визначалися як ті, протягом яких учасники вживали п'ять або більше стандартних напоїв, якщо учасник був чоловіком, або чотири і більше стандартних напоїв, якщо учасником була жінка (стандартний напій

визначався як 14 грам алкоголю). Дні пиття рахувалися як ті, протягом яких пацієнти вживали будь-яку кількість (навіть ковток) алкогольного напою.

У дослідженні Meryem Grabski та колег (Grabski et al., 2022) результативність використання чотирьох сценаріїв психотерапевтичних / едукативних втручань з кетаміном/плацебо вимірювали відсотком днів утримання від алкоголю, часом до рецидиву протягом 6 місяців спостереження після першої інфузії. Для цього також використовували опитувальник Alcohol Timeline Followback. Підтверджений рецидив у цьому дослідженні визначався як один або більше днів інтенсивного вживання алкоголю. Інтенсивним вживанням вважалось >64,8 г чистого алкоголю для чоловіків і >52,0 г для жінок на день. Абстиненція визначалась як невживання алкоголю. Схоже за спостережувальними критеріями було в іншому дослідженні з порівнянням ефекту від прийому кетаміну або активного плацебо мідазоламу (Dakwar et al., 2019), проте з коротким терміном моніторингу: протягом 21 дня після інфузії кетаміну або плацебо моделювали щоденне утримання/вживання алкоголю учасниками.

У дослідженні з використанням MDMA (Sessa et al., 2021) першочергово з'ясували, чи можна безпечно проводити психоделічно асистовану терапію з використанням MDMA у супроводі осіб із залежностями та чи можуть пацієнти з AUD добре переносити її після детоксикації. Вторинні показники результатів включали зміни в поведінці вживання алкоголю (вимірювали одиницями споживання алкогольних напоїв на тиждень через три, шість і дев'ять місяців після завершення детоксикації), показники психічного благополуччя, психосоціального функціонування, якості життя та супутнього вживання наркотиків.

Додатково у двох дослідженнях використовували опитувальник для вимірювання тяжкості залежності SADQ-C (The Severity of Alcohol Dependence

Questionnaire), у трьох — адаптований опитувальник для хронологічної оцінки змін стану здоров'я та наслідків вживання SIP (The Sickness Impact Profile) (Michael P. Bogenschutz 2015, 2022; Sessa), опитувальники General Anxiety Disorder 7 (GAD-7), Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)/Beck Depression Inventory (BDI) для діагностування супутніх тривожних та депресивних розладів. Під час психоделічного досвіду протокол передбачав збір даних про артеріальний тиск, температуру тіла, частоту серцевих скорочень, ефекти препаратів, суб'єктивну оцінку свого стану пацієнтами. Для останнього використовували опитувальники та шкали, а також усний фідбек.

Результати досліджень:

Результати усіх вибраних досліджень щодо ефективності ПАТ у супроводі осіб із розладом вживання алкоголю показали позитивну динаміку.

У першому дослідженні Bogenschutz та колег (Bogenschutz et al., 2015) відсоток днів інтенсивного вживання алкоголю після ПАТ з інфузіями псилоцибіну зменшився протягом 5–12 (після прийому психоделіку) тижнів відносно вихідного рівня (середня різниця (SD) = 26,0 (22,4)), а також зменшився відносно тижнів 1–4 (під час психосоціального лікування, але до псилоцибіну) (середня різниця (SD) = 18,2 (20,0)). Відсоток питних днів також зменшився протягом 5–12 тижнів відносно вихідного рівня (середня різниця (SD) = 27,2 (23,7)) і відносно тижнів 1–4 (середня різниця (SD) = 21,9 (21,8)). Спостерігалася також значна кореляція між інтенсивнішим гострим ефектом від психоделіку та зміною поведінки вживання алкоголю, а також змінами в потягу та самоефективності у кількох учасників.

У другому дослідженні Bogenschutz та колег (Bogenschutz et al., 2022) відсоток днів інтенсивного вживання алкоголю протягом 32-тижневого періоду спостереження становив 9,7% для групи, яка вживала псилоцибін, та 23,6% для групи димедролу, середня різниця дорівнює 13,9%. Середнє

щоденне споживання алкоголю (кількість стандартних напоїв на день) також було нижчим у групі псилоцибіну.

У дослідженні Elias Dakwar та колег (Dakwar et al., 2019) порівняно з плацебо кетамін значно підвищив ймовірність абстиненції, відстрочив час до рецидиву та зменшив ймовірність днів інтенсивного вживання алкоголю. Також у групі прийому кетаміну були значно кращі результати з точки зору кількості питних днів, кількості учасників, які утримувалися від алкоголю, через 21 день після інфузії. Телефонні інтерв'ю з частиною пацієнтів (n = 19) засвідчили вищий рівень утримання в групі кетаміну (75%) в порівнянні з контрольною групою (27%) через 6 місяців спостереження.

Інше дослідження ефективності ПАТ з використанням кетаміну (Grabski et al., 2022) також показало більшу кількість днів утримання від алкоголю в групі кетаміну порівняно з групою плацебо під час 6-місячного спостереження. Найбільша різниця у ефективності була між групою “кетамін плюс терапія” в порівнянні з групою “фізіологічний розчин плюс едукація”. Не було істотної різниці в частоті рецидивів між групами кетаміну та плацебо.

Дослідження Ben Sessa та колег (Sessa et al., 2021) з використанням MDMA у своїх результатах, що стосуються вживання алкоголю, зазначили, що через дев'ять місяців після початку ПАТ середня кількість споживання алкоголю учасниками становила 18,7 одиниць на тиждень порівняно зі 130,6 одиницями на тиждень до початку терапії. Лікування MDMA добре переносили всі учасники. Жодних неочікуваних побічних явищ не спостерігалось. Психосоціальне функціонування учасників покращилося.

Розлад вживання тютюну

Опис інтервенцій, які здійснювали в межах досліджень:

У дослідженні Matthew W. Johnson та колег (Johnson et al., 2014) проводили 15-тижневий курс лікування припинення куріння з прийомом псилоцибіну на 5, 7 і 13 тижнях. Учасниками була встановлена цільова дата припинення куріння (TQD) так, щоб вона збігалася з першим прийомом псилоцибіну на 5-му тижні лікування. Учасники відвідали чотири щотижневі когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) для припинення куріння та підготовки до введення псилоцибіну. На TQD учасникам вводили помірну дозу псилоцибіну (20 мг/70 кг). Вони продовжували щотижня зустрічатися з терапевтами та отримували ще дозу псилоцибіну на 7-му тижні та, за бажанням, знову на 13-му тижні. Хоча стандартною дозою для сеансів 2 і 3 була висока доза (30 мг/70 кг), учасникам було дозволено повторно прийняти помірну дозу на цих сеансах.

Перед кожним введенням псилоцибіну учасники повторювали свою, написану на терапевтичних зустрічах, коротку мотиваційну заяву щодо важливості припинення куріння. Під час сесій пацієнтів заохочували лягти на диван і зосередитися на своєму внутрішньому досвіді. Учасники одягали маски на очі та слухали музичну програму через навушники. Під час сеансів персонал надавав недирективну міжособистісну підтримку для управління ефектами псилоцибіну, але не надавав спеціального контенту для відмови від куріння. Після того, як дія препарату зникла, учасників просили написати відкритий нарратив з описом сеансу для обговорення з терапевтами. Інтеграційні зустрічі відбувалися наступного дня після кожного сеансу прийому псилоцибіну. Зустрічі підтримки утримання від куріння проводилися щотижня після TQD протягом 10 тижнів.

Для оцінки довгострокових ефектів програми відмови від куріння за допомогою псилоцибіну через ≥ 12 місяців після введення Johnson та ін. (Johnson et al., 2017) провели повторну оцінку за двома біомаркерами.

Учасники повернулися для подальших зустрічей через 6 і 12 місяців після TQD, а пізніше були запрошені на ретроспективне інтерв'ю для вивчення потенційних механізмів досліджуваного лікування в середньому через 30 місяців після TQD.

Вимірювання результатів:

Два біомаркери нещодавнього куріння використовувалися для оцінки статусу куріння учасників на 2-15 тижнях лікування, через 6, 12 місяців і під час довгострокового спостереження (в середньому 30 місяців). Окис вуглецю (CO) у диханні вимірювали за допомогою Bedfont Micro+ Smokerlyzer. Зразки сечі було зібрано та надіслано до незалежної лабораторії для аналізу котиніну, метаболіту нікотину з метою виявлення ознак куріння приблизно протягом попередніх шести днів.

Шкалу Timeline Follow-back також використовували протягом 2-15 тижнів лікування, через 6, 12 місяців і під час довгострокового спостереження.

Анкету Questionnaire on Smoking Urges та шкали Smoking Abstinence Self-efficacy Scale, Wisconsin Smoking Withdrawal Scale використовували у день першого прийому психоделіка, на 6 тижні, 8–15 тижнях, після 6 місяців спостереження.

Щоб виявити потенційний галюциногенний постійний розлад сприйняття, учасники заповнили анкету Visual Effects Questionnaire з 16 пунктів, призначену для оцінки виникнення, тривалості та тяжкості зорових галюцинацій під час прийому та на 6-й місяць спостереження. Учасники також заповнювали шкалу містицизму (Mysticism Scale) під час першого прийому, через 1 тиждень після другого і третього сеансів псилоцибіну. Для оцінки виникнення страхів або інших складних переживань учасники заповнювали States of Consciousness Questionnaire (SOCQ) після кожного сеансу приблизно через сім годин після введення псилоцибіну. Для вимірювання змін у

ставленні, настрої, поведінці та наданні значення духовному досвіду, демонстрації чутливості до проміжних і довгострокових ефектів псилоцибіну через тиждень після кожного прийому препарату використовували Persisting Effects Questionnaire. Ретроспективну версію цього опитувальника також вводили під час 12-місячного спостереження, в якому учасники повідомляли про їхній сукупний досвід сеансів псилоцибіну.

Результати досліджень:

Підтверджене семиденне утримання від куріння на 26 тижні спостереження мали 80% (12 з 15) учасників.

Усі 15 учасників пройшли 12-місячне спостереження, а 12 (80%) погодилися на тривале (≥ 16 місяців) спостереження із середнім інтервалом 30 місяців (діапазон = 16–57 місяців) між датою припинення куріння (тобто першим сеансом псилоцибіну) і завершенням спостереження. Під час довготривалого спостереження було підтверджено, що дев'ять учасників (60%) утримуються від куріння.

Усі зареєстровані побічні ефекти, пов'язані зі вживання псилоцибіну, були в межах норми. Шість пацієнтів повідомили про сильний страх, страх божевілля або відчуття, що вони потрапили в пастку під час сеансу псилоцибіну, а вісім пацієнтів повідомили про головний біль.

Полінаркоманія

Eduardo Ekman Schenberg та ін. (“**Treating drug dependence with the aid of ibogaine: A retrospective study**”) у 2014 році ретроспективно оцінили результати, отримані в приватній клініці в Курітібі, Парана, Бразилія, у якій лікували пацієнтів із розладами вживання психоактивних речовин за допомогою когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) та сеансів ібогаїну у супроводі терапевта.

Вибірка. Учасниками дослідження були 75 наркозалежних пацієнтів (67 чоловіків, 8 жінок): вік чоловіків становив $34,16 \pm 8,33$ років, жінок — $29,50 \pm 5,31$ років. З них 48 (64%) повідомили, що протягом життя вживали алкоголь, 61 (81%) — канабіс, 62 (83%) — нюхали кокаїн, шість (8%) повідомили, що раніше вживали ін'єкційний кокаїн, і 51 (68%) раніше вживали крек-кокаїн. Отже, орієнтовно 54 пацієнти (72%) були узалежненими від кількох речовин: алкоголю, канабісу, кокаїну та креку. Про вживання тютюну повідомили 11 пацієнтів (15%). Про вживання опіоїдів повідомила одна пацієнтка. Іншими наркотичними речовинами, які вживали учасники, були метамфетамін (один пацієнт), «кислота», «екстазі», та рецептурні препарати — бензидамін (Бенфлогін) і метилфенідат (Ріталін). Лише шість пацієнтів (8%) повідомили, що до приєднання до програми втручання ібогаїном не отримували медикаментозного лікування.

Інтервенції. Усі 75 пацієнтів пройшли принаймні один сеанс ібогаїну (Schenberg et al., 2014). Серед них: 33 (44%) приймали ібогаїн двічі, 14 (19%) тричі, п'ять пацієнтів (7%) брали участь у чотирьох сеансах, двоє (3%) отримували ібогаїн п'ять разів, а один пацієнт (1%) дев'ять разів. П'ять жінок (63%) брали участь лише в одному сеансі ібогаїну, а троє (38%) отримували ібогаїн двічі. До отримання першої дози пацієнти мали утримуватися за першим протоколом 30 днів, а пізніше за новим — 60 днів, щоб уникнути взаємодії між препаратами.

Ібогаїн призначався вранці, близько 9 ранку. Пацієнтам попередньо рекомендували з'їсти легкий сніданок, щоб запобігти нудоті. Гострі ефекти тривали приблизно 10 годин. Пацієнти лежали в ліжках у приватній лікарняній палаті. Лікар, відповідальний за процедуру, залишався в лікарні протягом усього лікування та відвідував пацієнта кожні 25-30 хвилин. Під час дії ібогаїну лікар уникав впливу на переживання пацієнтів, але за потреби надавав

психологічну чи емоційну підтримку. Учасники залишалися в лікарні на ніч, а виписувалися лише через 24-48 годин. Після виписки з лікарні вони поверталися до клініки для подальшої психологічної терапії.

Дозування: від 7,5 до 20 мг/кг. Доза під час першого прийому ібогаїну була значно вищою серед чоловіків (14,81 мг/кг \pm 1,61, n = 67), ніж серед жінок (12,03 мг/кг \pm 0,85, n = 8) (U = 19,0, p < 0,001). Лише три жінки брали участь у другому сеансі ібогаїну, що робить дані непридатними для статистичного порівняння з другою дозою чоловіків. Друга доза для пацієнтів чоловічої статі становила 13,75 мг/кг \pm 2,10 (n = 31), а для жінок — 11,85 мг/кг \pm 0,21. У третьому сеансі доза для чоловіків становила 13,34 мг/кг \pm 2,28 (n = 14), а в четвертому – 12,22 мг/кг \pm 3,04 (n = 5). Лише два пацієнти чоловічої статі брали участь у п'ятому сеансі ібогаїну; дози становили 7,5 мг/кг і 14,89 мг/кг. Один пацієнт, який приймав ібогаїн більше п'яти разів, приймав фіксовану дозу 7,5 мг/кг під час шостого-дев'ятого прийомів.

Вимірювання результативності: порівнювали період утримання від вживання речовин до та після сеансів прийому ібогаїну.

Результати. Учасники, які отримували лікування ібогаїном один раз, повідомили про утримання в середньому 5,5 місяців. Ті, хто отримали дозу психоделіка декілька разів, у середньому утримувалися 8,4 місяці. Як одноразове вживання, так і багаторазове, призводило до більш тривалих періодів утримання, ніж показували результати до психоделічних втручань. Частка пацієнтів, які повідомили про повну абстиненцію (100% жінок, 51% чоловіків), була значно більшою, ніж результативність у 26% після застосування лише психотерапевтичних втручань (Ouimette et al., 1997).

Обмеження:

- 1) у дослідженні використовувалася ретроспективна методологія, заснована на відповідях під час неструктурованих інтерв'ю

тривалістю 5-20 хвилин, та даних, зібраних протягом тривалого періоду часу. Тому неможливо зробити висновок про причинно-наслідковий зв'язок між прийомом ібогаїну та спостережуваними результатами;

- 2) дані про випадки рецидивів і досягнуті періоди утримання були отримані безпосередньо зі звітів пацієнтів (або близьких родичів);
- 3) 38 (57%) чоловіків досягли утримання без будь-якого іншого лікування після описаного, інші — потребували ще втручань;
- 4) дані пацієнтів було надано з приватної клініки, тобто мала місце зацікавленість з боку надавача інформації, власника клініки, та працівників.

Обговорення. Отримані в ході дослідження результати свідчать про те, що використання ібогаїну під наглядом лікаря та із супровідною психотерапією може сприяти тривалішим періодам утримання від вживання у осіб, які мають розлади вживання речовин. Вживання ібогаїну є відносно безпечним, під контролем не має летальних наслідків або ускладнень. Останнє було важливим для зазначення в контексті цього дослідження, оскільки на момент його проведення було більше 20 описів летальних випадків після вживання ібогаїну (Alper et al., 2012; Jalal et al., 2013; Mazoyer et al., 2013; Paling et al., 2012). Наразі маємо прописані групою лікарів клінічні рекомендації щодо детоксикації за допомогою ібогаїну (Dickinson et al., 2016).

В усних звітах пацієнтів більшість тих, хто припинив вживання, повідомили, що сеанс(и) ібогаїну дійсно були необхідними для їхнього одужання, і припустили, що не досягли б успіху без супутнього психотерапевтичного втручання. Також той факт, що частині учасників вистачило одного сеансу, а 44% вирішили взяти участь у більш ніж одному

прийомі, додатково свідчить про те, що пацієнти у різний спосіб, але відчули переваги у використанні ібогаїну як частини терапевтичного процесу.

Водночас визначення втручань як ефективних, зважаючи лише на показник періоду утримання, накладає суттєве обмеження на результати. Важливо брати до уваги вторинні показники для кращої оцінки результатів ефективності лікування залежностей (Tiffany et al., 2011). На думку авторів, найважливішими змінними, окрім зменшення кількості вживання наркотиків, є зміни в самоефективності, психосоціальному функціонуванні та якості життя. Таким чином, важливо також враховувати ці змінні в майбутніх дослідженнях ібогаїну при лікуванні різних видів uzалежнень.

Розлад вживання опіоїдів

Опис інтервенцій, які здійснювали в межах дослідження:

На відміну від попереднього описаного дослідження, де ібогаїн учасники вживали переважно неодноразово, дослідження Geoffrey E. Noller та колег (Noller et al., 2017) надає інформацію про ефективність одноразової терапії ібогаїном через 12 місяців після лікування опіоїдної залежності. Останній раз вживання опіоїдів учасниками був за 12-33 години до прийому ібогаїну. Пацієнти отримували дозу 25–55 мг/кг (середнє значення дорівнювало 31,4) ібогаїну разом із бензодіазепінами та снодійними засобами. Лікування зазвичай починалося раннім вечором та включало багаторазовий прийом доз протягом 24–96 годин (у середньому 57 годин). У клініці пацієнти залишалися після отримання лікування на 4-7 днів. Загалом учасники мали 14 зустрічей з дослідниками для оцінки тяжкості залежностей (за день або у день прийому психоделіку та через 1, 3, 6, 9 і 12 місяців після лікування), дослідження контексту життя пацієнтів та впливу залежності на різні його сфери, для психологічної підтримки. Додаткові інтерв'ю (4, 6, 7, 9, 10 та 13), під час яких

не використовували інструменти для оцінювання результатів, включали короткі бесіди між дослідником та учасниками. Протягом всього часу спостереження дослідники також намагалися підтримувати контакти з близькими до пацієнтів людьми, щоб збирати відгуки щодо стану учасників дослідження.

Вимірювання результатів:

Тяжкість залежності вимірювали за допомогою спрощеного індексу тяжкості залежності (ASI-Lite) після одноразового лікування ібогаїном. Вторинний вплив на депресію оцінювали за допомогою Beck Depression Inventory-II (BDI-II). Суб'єктивна шкала відміни опіоїдів (SOWS) була використана до та відразу після лікування для вимірювання симптомів відміни опіоїдів.

Біологічна перевірка даних щодо вживання наркотиків після лікування включала два випадкових аналізи сечі протягом періоду спостереження, з третім остаточним аналізом під час останнього інтерв'ю.

Результати дослідження:

Одноразова терапія ібогаїном зменшила симптоми абстинентного синдрому і призвела до припинення або стійкого зниження вживання опіоїдів у залежних осіб за результатами вимірювань протягом 12 місяців. Значне стійке зниження спостерігалось і за показниками BDI-II, тобто зменшилися симптоми депресії.

3.2. Аналіз обмежень

У більшості досліджень науковці уточнювали, що подібні експерименти або ще не проводилися, або потребують підтверджень результатів під час наступних досліджень. Те, з якою обережністю дослідники підходили до

проведення експериментів та висвітлення результатів, зрозуміло, зважаючи на переважну нелегальність та недостатню дослідженість використання психоделіків. Тож, зокрема через це, проведений нами системний огляд літератури має ряд обмежень:

- При використанні психоделіків та плацебо для порівняння важко досягти у вживанні другого схожий досвід з психоактивними речовинами, тому неможливо говорити про засліплення вибірки. Цю тезу підтверджує дослідження Meryem Grabski з колегами (Grabski et al., 2022), у якому майже 100 відсотків пацієнтів знали, у яку групу потрапили, після введення кетаміну чи плацебо. Дослідження з використанням активного плацебо могли б забезпечити більше засліплення та об'єктивніші результати нашого дослідження.
- Переважно невеликі вибірки та мала кількість досліджень унеможливають узагальнення та впливають на загальну репрезентативність результатів. Більше того, у декількох дослідженнях (Bogenschutz et al., 2015; Johnson et al., 2017; Dakwar et al., 2019) вибула значна частина учасників в процесі лікування та під час періоду спостереження. Наявність більшої кількості досліджень з більшими вибірками дала б змогу узагальнити результати до більших популяцій, чого ми наразі не можемо зробити.
- Дослідники намагалися підтверджувати дані про випадки рецидивів і досягнуті періоди утримання за допомогою медичних тестів (сечі, дихання, крові), проте значна кількість даних була отримана безпосередньо із самозвітів учасників (або близьких родичів) та ретроспективної самооцінки. Наприклад, у другому дослідженні Bogenschutz та колег (Bogenschutz et al., 2015) тест на етилглюкуронід (ETG) був застосований для підтвердження результатів лише з 53,8%

учасників. Водночас у дослідженні ефективності ібогаїну при полінаркоманії (Schenberg et al., 2014) використано лише ретроспективну самозвітність, засновану на відповідях під час неструктурованих інтерв'ю та даних, зібраних протягом тривалого періоду часу.

- Частина результатів обмежена відкритим дизайном досліджень і відсутністю контрольованих умов, груп для порівняння (Schenberg et al., 2014; Sessa et al., 2021; Bogenschutz et al., 2015; Johnson et al., 2014), що не дозволяє зробити остаточні висновки щодо ефективності ПАТ.
- У дослідженні Geoffrey E. Noller та колег (Noller et al., 2017) не описано, які психотерапевтичні втручання здійснювали дослідники, що в контексті нашого дослідження психоделічно асистованої терапії, а не просто лікування речовиною, залишає відкритими питання саме втручань психологів.
- З огляду на хронічно рецидивуючий перебіг розладів, пов'язаних зі вживанням речовин, наявні дослідження мають в основному надто короткий термін спостереження для оцінки ефективності ПАТ.
- Упередженість у висвітленні результатів та особиста зацікавленість в оприлюдненні лише статистично значущих результатів та тих, які підтверджують бажану концепцію, — один із ризиків, які існують. Доступ лише до “позитивних” результатів може впливати на об'єктивність результатів системного огляду.

3.3. Висновки системного огляду

У нашому системному огляді ми досліджували ефективність психоделічно асистованої терапії з використанням ібогаїну, псилоцибіну, кетаміну та MDMA при розладах вживання алкоголю, опіоїдів та/або тютюну.

Результативність визначали з огляду на наявність або відсутність змін в поведінці, які належать до критеріїв діагностування залежностей. Також вважаємо за доцільне звернути увагу на особливості протоколів проведення психоделічно асистованої терапії та окреслити важливі моменти, про які йдеться далі.

Вплив на симптоматику, наявну в осіб із розладами вживання речовин

Застосування психоделіків (псилоцибіну, кетаміну та MDMA) у поєднанні з психотерапією при розладі, пов'язаному зі вживанням алкоголю, показало суттєве зниження відсотка днів інтенсивного пиття, збільшення кількості днів утримання протягом 6-місячного та 9-місячного спостережень, зменшення кількості вживання спиртних напоїв в тиждень (через 9 місяців спостереження) у порівнянні з контрольними групами або початковими результатами. У вторинних показниках псилоцибін також значно знижував показники тяги (зниження на 50% через 36 тижнів спостереження). Крім того, спостерігалися сильні кореляції між показниками інтенсивності гострих ефектів психоделіків та результативністю лікування. Вторинні результати також свідчать про покращення психосоціального функціонування учасників.

Псилоцибін (2-3 сеанси) у поєднанні з КПТ показали результативність у дослідженнях на особах із розладом вживання тютюну. Дванадцять із п'ятнадцяти учасників через 6 місяців спостереження дотримувалися припинення паління, а 11 з них повідомили, що відмовилися після першого ж сеансу псилоцибіну. Через 12 місяців дев'ять учасників (60%) підтвердили біологічними тестами утримання від куріння. Важливо зазначити, що досвід прийому псилоцибіну 13 особами (86,7%) в ретроспективі був оцінений серед п'яти найбільш особисто значущих у їхньому житті.

У порівнянні з іншими психоделіками, які використовують для ПАТ при залежностях, у дослідженнях з ібогаїном терапевтичні втручання не описують детально, або й взагалі не акцентують на них увагу. Проте всі особи до вживання психоделіка або й паралельно мали психологічний супровід та неодноразово безуспішно проходили лікування розладів, пов'язаних зі вживанням речовин, до проведення цих експериментів. Ми розглянули у системному огляді два таких дослідження, які показали ефективність ібогаїну при опіодній залежності та полінаркоманії (вживання алкоголю, канабісу, кокаїну і креку). Як одноразове, так і багаторазове лікування ібогаїном призводить до значного послаблення синдрому відміни, до тривалішого зниження потягу/вживання наркотиків, ніж до втручань, і до припинення вживання в деяких випадках.

Отже, отримані під час якісного аналізу дані свідчать про кращі можливі позитивні ефекти при застосуванні терапії (КПТ, мотиваційної, підготовчих та інтеграційних сесій до та після прийому психоделіків відповідно, навчання навичок майндфулнес та саморегуляції) у поєднанні з психоделічними втручаннями у контрольованих спеціалістами умовах. Досліджено вплив та показано ефективність:

- 1) псилоцибіну при розладах вживання алкоголю та тютюну;
- 2) кетаміну, MDMA при розладі вживання алкоголю;
- 3) ібогаїну при розладі вживання опіоїдів та полінаркоманії.

Проте через неоднорідність проаналізованих досліджень неможливо визначити, які психоделіки, у яких дозах і при яких розладах краще застосовувати, а які є менш результативними. Потрібно проводити подальші дослідження з більшими розмірами вибірки та довготривалим спостереженням.

Особливості протоколів проведення та застосування психоделічно асистованої терапії в супроводі осіб із залежностями

Дозуванню та протоколу психоделічних втручань ми приділили багато уваги вище. Якщо підсумувати, то введення психоделіків відбувалося у супроводі медиків та терапевтів. Останні визначили й перевірили умови допуску та дозування. Під час сеансів вимірювали артеріальний тиск і серцебиття, забезпечували доступними ліками в разі необхідності, моніторили фізичний та психологічний стани учасників. У кімнатах створювали комфортні умови: ліжко, особистий простір, пов'язки на очі, навушники з музикою, присутність спеціалістів для будь-якої допомоги та підтримки. Учасників заохочували якомога більше зосереджуватись на своєму внутрішньому досвіді, «довіритися, відпустити, бути відкритими» до досвіду, а не намагатися спрямовувати чи контролювати його. Терапевти готували пацієнтів до сеансів, а після — проводили інтеграційні зустрічі.

Терапевтичні втручання включали в себе КПТ та терапію підвищення мотивації. На сесіях складали план змін, використовували методи запобігання рецидивам — роботу з мотивацією, ситуаціями високого ризику для зривів, упередженням мислення, амбівалентністю, а також техніки вирішення проблем (на основі КПТ). Учасників вчили технікам релаксації та усвідомленості, тренували уважність до свого стану та думок. Пацієнти досліджували ресурси, необхідні для осмисленого життя без вживання речовин, а у проміжках між сеансами вели щоденники, щоб контролювати поведінку вживання та виконувати рекомендовані техніки. При мотиваційному інтерв'юванні терапевти використовували відкриті запитання, рефлексивне слухання, пояснювальні та заохочувальні коментарі та підкріплення тверджень пацієнта щодо позитивного впливу відмови на здоров'я. Це все мало на меті

допомогти пацієнтам визначити перешкоди, створити та дотримуватися плану позитивних змін.

Саме по собі вживання психоделіків без терапевтичного супроводу, контролю з боку медиків, програми психологічної підтримки для досягнення якісних змін та мотивації до змін в осіб із залежностями може бути небезпечним для здоров'я та не мати ніякого впливу на зміни в адиктивній поведінці. Саме тому наголошуємо на важливості терапії та спеціалізованого супроводу осіб із розладами вживання. Самі учасники досліджень поряд з високою оцінкою особистої значущості психоделічного досвіду також стверджували про важливість психотерапії в процесі лікування, що підтверджує висновки спеціалістів та наші.

Вплив психоделіків на нейробіологічні механізми

Усі дослідження застосування психоделіків в контексті лікування розладів (депресії, тривожності, залежностей) ґрунтуються на знаннях і припущеннях про вплив цих препаратів на нейробіологічні механізми. Дія психоделіків включає серотонінергічну, глутаматергічну та дофамінергічну передачу сигналів, а також локальну метаболічну активність мозку та функціональний зв'язок між його областями, включаючи мигдалеподібне тіло, таламус, передню та задню частину поясної кори (Vollenweider & Kommer, 2010; Ross, 2012). В основі досліджень лежить припущення, що зниження потягу та тривоги, підвищення мотивації та самоефективності, а також рефлексування над досвідом та зміни в когнітивних упередженнях є опосередковувачами потенційної ефективності психоделіків у контексті клінічного лікування (Bogenschutz & Pommy, 2012). Крім того, здатність психоделіків викликати містичні, трансцендентні та "пікові" переживання розглядають як сильний психологічний механізм, який прискорює інсайти та

зміни в поведінці (Osmond, 1957; Bogenschutz & Pommy, 2012; R. L. Carhart-Harris et al., 2012).

Класичні психоделічні (серотонінергічні) препарати, наприклад, псилоцибін, взаємодіють із серотоніновими рецепторами, розташованими в головному мозку (Beliveau et al., 2017). Ці рецептори опосередковують емоції та стани, такі як тривога, агресія, пізнання, навчальна пам'ять, апетит, а також інші біологічні та психоневротичні процеси (Beliveau et al., 2017; Lowe et al., 2021). Під дією псилоцибіну відбуваються зміни у сприйнятті, настрої та самоусвідомленні, розпад еґо, а також глибокі (сильні) духовні та містичні переживання (Garcia-Romeu et al., 2015). Містичний досвід учасників під час сеансів псилоцибіну, надані йому особисті сенси, духовне значення та вплив на самопочуття суттєво корелювали із показниками результатів лікування відмови від куріння під час 6-місячного спостереження (Johnson et al., 2017). Крім того, інтенсивність сеансу псилоцибіну не була істотно пов'язана з результатами лікування припинення куріння, що свідчить про те, що ефекти містичного типу, а не загальна інтенсивність суб'єктивних ефектів від наркотиків, пов'язані з довгостроковою абстиненцією. Знаходимо аналогічне підтвердження в іншому дослідженні щодо лікування алкогольної залежності (Bogenschutz et al., 2015), де спостерігалася значна кореляція між інтенсивними переживаннями від психоделіку та зміною поведінки вживання алкоголю, а також змінами у потягу та самоефективності.

MDMA є синтетичною сполукою, яка має як стимулюючі, так і емпатогенні властивості. MDMA підвищує рівень серотоніну, норадреналіну і дофаміну. При правильному його дозуванні, одноразовому використанні та сприятливому навколишньому середовищі цей психоделік здійснює гострий позитивний вплив на емоційний стан (Moratalla et al., 2017), який включає ейфорію, збудження, розслаблення, підвищену комунікабельність та

близькість з іншими (Holze et al., 2020). Психотерапія у поєднанні з MDMA може бути безпечною, добре переноситися та мати потенціал для посилення інтенсивності психотерапевтичних ефектів у супроводі пацієнтів із розладом вживання алкоголю (Sessa et al., 2021). MDMA може зменшити уникнення емоційно важких, тривожних думок, образів або спогадів про зловживання алкоголем, одночасно збільшуючи співчуття до себе та розуміння інших. Психоделік також може впливати на симптоми коморбідних розладів, особливо тих, які пов'язані з психологічною травмою в анамнезі (Sessa et al., 2021).

Кетамін є дисоціативним анестетиком. Його дія спрямована на центральну нервову систему головним чином як антагоніста рецептора NMDA (глутамату) (Ivan Ezquerro-Romano et al., 2018). Нещодавно кетамін привернув увагу як швидкодіючий антидепресант, що пояснюється впливом речовини на дофамінергічну систему. У нашому дослідженні розглянуто його результативність у терапії осіб із розладом вживання алкоголю. Показано, що кетамін ефективно подовжує утримання від алкоголю. Однак для підтвердження його ефективності необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження. Можливі механізми, за допомогою яких кетамін може діяти під час залежності, включають: посилення нейропластичності та нейрогенезу, порушення наявних “шкідливих” функціональних нейронних мереж, зменшення депресивних симптомів, блокування повторної консолідації спогадів, пов'язаних з ПАР, провокування містичних переживань та підвищення ефективності психологічної терапії (Ivan Ezquerro-Romano et al., 2018). Дослідження показують, що кетамін може зменшити вживання алкоголю та депресивну симптоматику, часто наявну при діагностованому розладі вживання алкоголю (Grabski et al., 2022; Dakwar et al., 2019).

Ібогаїн, класифікований як триптамін, діє як психоактивна сполука, яка запускає синтез серотоніну. Він впливає на різні нейромедіаторні системи одночасно. Отже, він активує каппа-опіоїдний рецептор, що призводить до психоактивного досвіду (наприклад, дисоціативних відчуттів). Крім того, він взаємодіє з рецепторами серотоніну, що потенційно пояснює його галюциногенні властивості. Ібогаїн також модулює рівень дофаміну, знижуючи його концентрацію, і сприяє його розщепленню. Особливий інтерес представляє його вплив на нейротрофічний фактор мозку (аббревіатура англійською — BDNF) — феномен, який досі спостерігався в дослідженнях на гризунах. Ібогаїн сприяє нейропластичності, стимулюючи у мозку людини розвиток нейронів і формування нових нейронних сполук. Стимуляція синтезу BDNF ібогаїном пояснює його ефективність у лікуванні залежностей, як це спостерігається в клінічних дослідженнях (DRUGSTORE, 2022).

Отже, психоделіки потенційно можна використовувати у лікуванні широкого спектру залежностей, включаючи розлади вживання алкоголю, тютюну, опіоїдів. Враховуючи відносно низькі показники успіху поточних методів лікування залежностей, а також щорічний ріст кількості uzалежнених осіб і смертність, пов'язану з цими розладами, подальші дослідження лікування за допомогою психоделічних засобів є своєчасними та важливими.

3.4. Інтерпретація результатів (обговорення)

У всіх включених в огляд дослідженнях описано лікування осіб із залежностями з використанням психоделіків у поєднанні з терапією. Представлені результати, що підтверджують довший період утримання від вживання або повну відмову, послаблення ефектів відміни вживання, зменшення тяги, скорочення кількості адиктивних речовин у порівнянні з

іншими втручаннями справді вражають і вказують на перспективність досліджень проведення психоделічно асистованої терапії. Однак, перш ніж впроваджувати цей метод в загальне клінічне використання, необхідні додаткові належним чином сплановані та достатньо надійні випробування для виявлення як потенційних позитивних, так і негативних наслідків.

Пропонуємо звернути увагу на побічні ефекти від психоделіків та їхню потенційну небезпеку для життя, щоб наголосити на важливості присутності кваліфікованих спеціалістів при таких втручаннях. Почнемо з ібогаїну, оскільки саме з цим препаратом описано найбільше летальних випадків, коли люди помирали протягом 1,5–76 годин після прийому (Kenneth R Alper et al., 2012). Ретельний аналіз цих випадків як причини смертей припускав супутні серцево-судинні захворювання та неправильне вживання препарату (наприклад, одночасно з іншими речовинами). Наявність попереднього медичного огляду та вживання під наглядом поінформованих щодо ризиків медиків могли б не допустити таких наслідків. У включених нами до системного огляду дослідженнях було проведено попередні медичні та психіатричні скринінги, наявні медикаменти та присутні лікарі для швидких втручань, а також нагляд за дотриманням умови невживання жодних психоактивних речовин мінімум за 24 години до прийому психоделіка. До побічних допустимих реакцій на препарати, які спостерігалися і в розглянутих дослідженнях, відносять нудоту, атаксію, блювоту, тремор, головний біль і сплутаність свідомості. У психоделічному стані також мали місце сильно виражені знижений настрій, гіпертонія, тахікардія та стан ейфорії. Тому варто бути уважними до кожного такого прояву та звертати особливу увагу на серцево-судинні показники.

Вважаємо також за доцільне написати про важливість містичного досвіду, який викликають психоделіки. Було виявлено, що агоністи 5-НТ2А-

рецептора (зокрема, псилоцибін, MDMA, ібогаїн та кетамін) викликають переживання містичного типу з тривалим постійним особистим і духовним значенням для більшості людей (Griffiths et al., 2006; Schenberg et al., 2014). Після 12-місячного спостереження, а в деяких дослідженнях після 14 місяців (Griffiths et al., 2008), суттєва більшість учасників експериментів пов'язували психоделічний досвід з помітними позитивними змінами в своїй поведінці. Окрім включених у системний огляд досліджень, існують й інші, у яких говориться про те, що отриманий духовний особисто значущий досвід та чим вища інтенсивність психоделічного стану пов'язані із покращенням результатів одужання від наркотичної залежності (Coyle et al., 2006; Galanter, 2006).

Вважається, що очікування учасників, а також наміри (тобто, чого вони хочуть від терапії та психоделічного досвіду) відіграють важливу роль у терапевтичному альянсі, гостроті та довготривалості ефекту від психоделіків (Horvath et al., 2011; Olson et al., 2020). Деякі дослідники називають психоделіки «підсилювачами плацебо», оскільки вони можуть надавати більшій значущості досвіду (Hartogsohn, 2018) і мати ефект навіювання (Carhart-Harris et al., 2015) за замовчуванням. Позитивні очікування від ПАТ, гострий стан сугестивності, викликаний психоделіками, можуть бути важливими компонентами ефективності тандему терапевтичного процесу з психоделічною терапією.

Хоча вже довгий час говорять про те, що очікування перед прийомом психоделіку є невід'ємною частиною отриманих ефектів від них (Eisner, 1997), дуже мало досліджень фактично їх вимірювали. Проте наразі все ж існують дані оглядів (Aday et al., 2021), які підтверджують, що очікування змін та позитивного досвіду прийому психоделіків можуть здійснювати вплив на ефекти та результати від психоделічних препаратів.

ПАТ за результатами досліджень знижує симптоми депресії. Це, зокрема, можна пояснити тим, що наявність залежностей та постійне вживання психоактивних речовин призводить до депресивних/тривожних станів, а зменшення/припинення вживання з часом покращує фізичний і психологічний добробут. До того ж, психосоціальна підтримка, застосування мотиваційних втручань та КПТ допомагають краще справлятися з тригерними ситуаціями, депресивними та тривожними думками, дотримуватися плану видужання.

Важливо наголосити на обмеженні наявних досліджень, адже їх достатньо для того, щоб наразі стверджувати про недостатню репрезентативність результатів. По-перше, говоримо про малу кількість досліджень та невеликі вибірки. По-друге, вважаємо за доцільне й обов'язкове підтверджувати дані, отримані від всіх пацієнтів, біологічними тестами (сечі, дихання, крові). Такі перевірки не були доступними для всіх учасників експериментів. Необхідно також враховувати інші показники для оцінки ефективності ПАТ: досліджувати вживання інших речовин паралельно або як заміну, оцінювати зміни в психосоціальному функціонуванні, якості життя та самооцінці.

Переважає більшість досліджень на цю тему обмежена відкритим дизайном, відсутністю контрольованих умов, груп для порівняння, що унеможливорює ствердження наявності прямих причинно-наслідкових зв'язків між змінами у адиктивній поведінці та проведенням ПАТ. Тому вважаємо за доцільне проводити рандомізовані контрольовані дослідження в більшій кількості, в суворій манері, з дотриманням протоколів та всіх заходів безпеки. Доступність карт-бланшу для практиків без спеціальних протоколів і відповідного навчання, як ми пояснювали вище, може бути потенційно шкідливою для учасників і завдати практичної шкоди для психіатрії.

Методи функціональної нейровізуалізації дозволили науковцям краще зрозуміти вплив психоделічних препаратів на активність певних ділянок мозку. Зміна обробки інформації в кортико-смугасто-таламо-кортикальних петлях зворотного зв'язку є одним із механізмів, який лежить в основі психоделічного стану (Vollenweider & Geyer, 2001; Geyer & Vollenweider, 2008). Проте і тут потрібна більша кількість досліджень. Нейровізуалізацію за допомогою функціонального магнітно-резонансного зображення (fMRI) або електроенцефалографії (EEG) можна застосовувати при психоделічній терапії, щоб побачити, які зміни в активності мозку відбуваються, ідентифікувати конкретні механізми, що лежать в його основі. Оскільки мозок людини, яка має розлад вживання речовин, відрізняється на знімках від мозку здорової людини, то можна було б також робити знімки до лікування та в кінці спостережуваного періоду, щоб побачити наявність або відсутність змін.

Враховуючи часто хронічну та важковилікову природу розладів, пов'язаних із адикціями, лікування залежностей за допомогою психоделічних засобів, терапії та дослідження нейробиологічних механізмів є важливими напрямками для майбутніх досліджень.

Висновки до розділу 3

На даний момент немає достатніх доказів та досліджень, які б свідчили про ефективність будь-якого з психоделіків щодо жодного конкретного розладу вживання психоактивних речовин. Потрібні подальші дослідження з використанням суворих методів оцінки ефективності з більшими розмірами вибірки, засліпленням та довготривалим спостереженням.

У нашому системному огляді представлені результати восьми досліджень (висвітлених у 9 статтях) використання ПАТ при полінаркоманії,

розладах вживання алкоголю, опіодів, тютюну. Застосування КПТ, терапії підвищення мотивації, технік майндфулнес та сеансів психоделічних втручань з дотриманням протоколів показали, що психоделічно асистована терапія може мати вищу результативність, ніж ті ж втручання поокремо. Зокрема, у представлених дослідженнях застосування ПАТ дало полегшення стану абстиненції, довший період утримання від вживання речовин або повну відмову від них, зменшення тяги та кількості доз через 12 місяців спостереження.

Однак, зважаючи на обмеження нашого системного огляду та включених досліджень, ми не можемо говорити про репрезентативність даних та наголошуємо на важливості проведення додаткових надійних випробувань для підтвердження або спростування наявних результатів, виявлення інших потенційно позитивних і негативних наслідків, та включення більшої кількості показників для оцінки результативності.

ВИСНОВКИ

У нашому дослідженні було визначено поняття “залежність” як хронічно рецидивуючий стан неконтрольованого бажання виконувати певні дії, при якому розвиваються серйозні порушення емоційно-вольової сфери та мотивації. Окреслено основні характеристики наявності розладу вживання речовин, до яких відносять: компульсивне вживання психоактивних речовин усупереч серйозному негативному впливу на всі сфери життя, втрату контролю над кількістю та частотою вживання, проблеми в емоційній регуляції та коморбідні розлади.

Ми дослідили нейробиологічні механізми та з’ясували, що залежність виникає через складну взаємодію декількох ділянок мозку: лімбічної системи (емоційна регуляція, мотивація, відчуття задоволення і винагороди), вентрального тегментального допамінергічного шляху (винагорода та підкріплення поведінки), префронтальної кори (вищі когнітивні функції), підкіркових структур винагороди. ПАР здійснюють вплив на зазначені ділянки мозку, спричиняючи порушення в емоційній та вольовій регуляціях.

Огляд теоретичних підстав і механізмів дії психоделічно асистованої терапії в контексті лікування залежностей показав, що вживання психоделіків може бути корисним в контрольованих умовах та в поєднанні з психотерапевтичними втручаннями.

Нами було досліджено вплив психоделіків на нейробиологічні механізми, що лежать в основі терапевтичного потенціалу психоделічних речовин. Дія на різні нейромедіаторні системи (серотонінові, допамінові, глутаматні та опіоїдні рецептори) призводить до глибоких змін у сприйнятті та настроях, до стану ейфорії, самоусвідомленості, зменшення відчуття відторгнутості, дисоціативних ефектів, антидепресивної дії, збільшення нейропластичності.

Це все спричиняє більшу вразливість та відкритість осіб до психотерапевтичного впливу та корисних поведінкових змін.

Нами було проаналізовано дослідження, які вивчали ефективність психоделічно асистованої терапії у супроводі осіб із залежностями. У цьому системному огляді представлено результати впливу ПАТ з використанням ібогаїну, псилоцибіну, кетаміну та MDMA на респондентів з діагностованими клініцистами розладами вживання алкоголю, опіоїдів, тютюну, а також при полінаркоманії. Основні висновки полягають в тому, що психоделічно асистована терапія, яка поєднує КПТ, мотиваційні техніки, майндфулнес, психоделічні сесії в контрольованих умовах та інтеграційні зустрічі має терапевтичний потенціал у лікуванні розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, у контексті структурованої програми відновлення, та може сприяти зменшенню симптомів наркотичної, тютюнової, алкогольної залежностей. Зокрема, ПАТ може полегшити абстиненцію, забезпечити довший період утримання від вживання речовин або повну відмову від них, зменшити тягу та кількість вживання речовин через тривалий період спостереження. Проте отримані результати обмежені малою кількістю досліджень, неоднорідністю втручань, відкритим дизайном, обмеженим дослідженням механізмів впливу та показників ефективності, що унеможлиблює узагальнення, встановлення причинно-наслідкових зв'язків та утвердження найкращого перевіреного протоколу лікування щодо будь-якого з розглянутих розладів. Саме тому можемо говорити про результативність ПАТ в супроводі осіб із залежностями, проте не можемо на основі включених в системний огляд досліджень стверджувати про ефективність таких втручань.

У дослідженнях з використанням психоделічних препаратів існує низка обмежень, які наразі не є вирішеними: проблеми із засліпленням груп та підбором активного плацебо; фактор очікувань від психоделіків, який не

враховують; висвітлення результатів, яке ґрунтується в основному на самозвітах та ретроспективних самооцінках учасників лікування. За підсумками системного огляду, в наступних дослідженнях вважаємо за доцільне:

- 1) залучати до клінічних випробувань учасників, які не мають психоделічного досвіду. Якщо це неможливо, то не включати тих, хто використовував психоделіки протягом останніх 12 місяців;
- 2) вживати заходи безпеки, які передбачають ретельний медичний та психіатричний скринінг на початку, дотримання протоколів лікування, постійний супровід спеціалістів (психіатрів, медиків та психотерапевтів), наявність ліків для можливих гострих психіатричних реакцій при психоделічних сеансах;
- 3) використовувати активне плацебо та зберігати анонімність щодо психоделіку, який будуть застосовувати, водночас попереджаючи про можливий психоделічний досвід на підготовчих сесіях;
- 4) збирати дані про очікування щодо психоделічного досвіду до проведення сеансів та вимірювати відсоток осіб, які здогадалися до якої групи — з психоделіком чи плацебо — потрапили;
- 5) чітко визначати показники вимірювання ефективності на початку дослідження та охоплювати в них оцінки змін в адиктивній поведінці, психосоціальному функціонуванні, супутніх психічних розладах (депресії, ПТСР, тощо). Використовувати, коли можливо, біомаркери для більшої точності результатів.

Майбутні дослідження ефективності психоделічно асистованої терапії можуть бути спрямовані на:

1. Вивчення ефективності та безпеки ПАТ на більших вибірках осіб з різною важкістю розладів вживання речовин.

2. Дослідження впливу різних психоделіків у контексті результатів ПАТ, включаючи порівняння психоделіків, їх дозування для визначення оптимальних протоколів.
3. Дослідження довгострокових результатів ПАТ, включаючи зміни в адиктивній поведінці, тривалості утримання або припинення вживання та змінах якості життя.
4. Дослідження механізмів дії психоделіків на мозок за допомогою нейровізуалізації для кращого розуміння процесів, які лежать в основі терапевтичного ефекту.
5. Розробку і впровадження стандартизованих протоколів досліджень та збору даних для забезпечення надійності результатів та можливостей для порівняння.
6. Вивчення впливу інших факторів (наприклад, очікування від терапії, упереджень, соціокультурних чинників) на результати ПАТ та розробку адаптивних підходів до терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(11), 652–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3119>
2. Addiction is a disease of free will. (n.d.). *Addictioneducationociety.org*. Retrieved March 22, 2024, from <https://addictioneducationociety.org/addiction-is-a-disease-of-free-will/>
3. National Institute on Drug Abuse. (n.d.). Drug misuse and addiction. National Institute on Drug Abuse. Retrieved March 13, 2024, from <https://nida.nih.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drug-misuse-addiction>
4. Bevilacqua, L., & Goldman, D. (2009). Genes and Addictions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 85(4), 359–361. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.6>
5. Whitesell, M., Bachand, A., Peel, J., & Brown, M. (2013). Familial, social, and individual factors contributing to risk for adolescent substance use. *Journal of Addiction*, 2013, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/579310>
6. Herting, J. R., & Guest, A. M. (1985). Components of satisfaction with local areas in the metropolis. *The Sociological Quarterly*, 26(1), 99–116. <https://doi.org/10.1111/j.1533-8525.1985.tb00218.x>
7. Biederman, J., Faraone, S. V., Monuteaux, M. C., & Feighner, J. A. (2000). Patterns of alcohol and drug use in adolescents can be predicted by parental substance use disorders. *Pediatrics*, 106(4), 792–797. <https://doi.org/10.1542/peds.106.4.792>
8. Mental health and substance use disorders. (2023, June 9). *Samhsa.gov*. <https://www.samhsa.gov/find-help/disorders>

9. Squeglia, L. M., Jacobus, J., & Tapert, S. F. (2009). The influence of substance use on adolescent brain development. *Clinical EEG and Neuroscience: Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society (ENCS)*, 40(1), 31–38. <https://doi.org/10.1177/155005940904000110>
10. El-Bassel, N., Shaw, S. A., Dasgupta, A., & Strathdee, S. A. (2014). Drug use as a driver of HIV risks: Re-emerging and emerging issues. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 9(2), 150–155. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000035>
11. Moss, R. (2003). Injection drug use and right sided endocarditis. *British Heart Journal*, 89(5), 577–581. <https://doi.org/10.1136/heart.89.5.577>
12. Олійник О.П. Судово-психіатрична оцінка станів залежності в кримінальному провадженні : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.16. Київ, 2019. 38 с. URL: <http://ndips.org/assets/ap-олійник-на-сайт.pdf> (дата звернення: 13.03.2024)
13. Анна Лембке. Дофамінове покоління. Де межа між болем і задоволенням (epub). (2023). С. 45-57. Flibusta.site. Retrieved March 13, 2024, from <http://flibusta.site/b/672583/read>
14. Leknes, S., & Tracey, I. (2008). A common neurobiology for pain and pleasure. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(4), 314–320. <https://doi.org/10.1038/nrn2333>
15. Solomon, R. L., & Corbit, J. D. (1978). An opponent-process theory of motivation. *American Economic Review*, 68(6), 12–24. <http://www.jstor.org/stable/2951004>
16. Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G.-J. (2002). Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behavioural Pharmacology*, 13(5), 355.

https://journals.lww.com/behaviouralpharm/abstract/2002/09000/role_of_dopamine_in_drug_reinforcement_and.8.aspx

17. Koob, G. F., & Moal, M. L. (1997). Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science* (New York, N.Y.), 278(5335), 52–58. <https://doi.org/10.1126/science.278.5335.52>
18. Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *The American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642–1652. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1642>
19. Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)00104-8)
20. Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(11), 652–669. <https://doi.org/10.1038/nrn3119>
21. Hayes, A., Herlinger, K., Paterson, L., & Lingford-Hughes, A. (2020). The neurobiology of substance use and addiction: evidence from neuroimaging and relevance to treatment. *BJPsych Advances*, 26(6), 367–378. <https://doi.org/10.1192/bja.2020.68>
22. Swift, R. M., & Aston, E. R. (2015). Pharmacotherapy for alcohol use disorder: Current and emerging therapies. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(2), 122–133. <https://doi.org/10.1097/hrp.0000000000000079>
23. Zafar, R., Siegel, M., Harding, R., Barba, T., Agnorelli, C., Suseelan, S., Roseman, L., Wall, M., Nutt, D. J., & Erritzoe, D. (2023). Psychedelic therapy in the treatment of addiction: the past, present and future. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1183740>

24. Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & and the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research. (2020). Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *The American Journal of Psychiatry*, 177(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>
25. Hasler, G. (2020). Toward specific ways to combine ketamine and psychotherapy in treating depression. *CNS Spectrums*, 25(3), 445–447. <https://doi.org/10.1017/s1092852919001007>
26. Olson, D. E. (2018). Psychoplastogens: A promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12, 117906951880050. <https://doi.org/10.1177/1179069518800508>
27. Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Rumsey, J. M., Hicks, R., Cameron, J., Chen, D., Chen, W. G., Cohen, L. G., deCharms, C., Duffy, C. J., Eden, G. F., Fetz, E. E., Filart, R., Freund, M., Grant, S. J., ... Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(6), 1591–1609. <https://doi.org/10.1093/brain/awr039>
28. Ismail, F. Y., Fatemi, A., & Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 21(1), 23–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
29. Ray, M. T., Shannon Weickert, C., & Webster, M. J. (2014). Decreased BDNF and TrkB mRNA expression in multiple cortical areas of patients with schizophrenia and mood disorders. *Translational Psychiatry*, 4(5), e389–e389. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.26>

30. Schmid, Y., & Liechti, M. E. (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology*, 235(2), 535–545. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4733-3>
31. Gasser, P., Kirchner, K., & Passie, T. (2015). LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(1), 57–68. <https://doi.org/10.1177/0269881114555249>
32. 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. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(11), 1434–1452. <https://doi.org/10.1177/0269881110382466>
33. Majić, T., Schmidt, T. T., & Gallinat, J. (2015). Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 241–253. <https://doi.org/10.1177/0269881114568040>
34. Hasler, G. (2022). Toward the “helioscope” hypothesis of psychedelic therapy. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 57, 118–119. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.02.006>
35. Yaden, D. B., & Griffiths, R. R. (2021). The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 568–572. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00194>
36. Griffiths, R. R., Richards, W. A., Johnson, M. W., McCann, U. D., & Jesse, R. (2008). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later.

- Journal of Psychopharmacology (Oxford, England), 22(6), 621–632.
<https://doi.org/10.1177/0269881108094300>
37. de Jonghe, F., Kool, S., van Aalst, G., Dekker, J., & Peen, J. (2001). Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *Journal of Affective Disorders*, 64(2–3), 217–229.
[https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00259-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00259-7)
38. Spijker, J., van Straten, A., Bockting, C. L. H., Meeuwissen, J. A. C., & van Balkom, A. J. L. M. (2013). Psychotherapy, antidepressants, and their combination for chronic major depressive disorder: A systematic review. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 58(7), 386–392. <https://doi.org/10.1177/070674371305800703>
39. Garcia-Romeu, A., & Richards, W. A. (2018). Current perspectives on psychedelic therapy: use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 30(4), 291–316. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1486289>
40. Hadar, A., David, J., Shalit, N., Roseman, L., Gross, R., Sessa, B., & Lev-Ran, S. (2023). The psychedelic renaissance in clinical research: A bibliometric analysis of three decades of human studies with psychedelics. *Journal of Psychoactive Drugs*, 55(1), 1–10.
<https://doi.org/10.1080/02791072.2021.2022254>
41. World drug report 2023. (n.d.). United Nations : Office on Drugs and Crime. Retrieved May 22, 2024, from <https://www.unodc.org/unodc/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>
42. Metzner, R. (n.d.). Addiction and transcendence as altered states of consciousness. *Atpweb.org*. Retrieved March 22, 2024, from <https://www.atpweb.org/jtparchive/trps-26-94-01-001.pdf>

43. Zilverstand, A., Huang, A. S., Alia-Klein, N., & Goldstein, R. Z. (2018). Neuroimaging impaired response inhibition and salience attribution in human drug addiction: A systematic review. *Neuron*, 98(5), 886–903. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.048>
44. Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191(3), 391–431. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0578-x>
45. Dickinson J, McAlpin J, Wilkins C, Fitzsimmons C, Guion P, Paterson T, Greene D, Chaves BR. Clinical guidelines for ibogaine-assisted detoxification, 1st edn., Version 1.1. Montreal, Quebec, Canada: Global Ibogaine Therapy Alliance (GITA); 2016. <https://s3.ca-central-1.amazonaws.com/ibosafe-pdf-resources/Ibogaine/Clinical+guidelines+for+ibogaine-assisted+detoxification.pdf>
46. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, et al. The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction. *Annu Rev Public Health* 2015;36:559–574. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25581144/>
47. Alper KR, Stajic M, Gill JR. Fatalities temporally associated with the ingestion of ibogaine. *J Forensic Sci* 2012;57:398–412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22268458/>
48. Ібогаїн – панацея від залежності чи небезпечний наркотик? (n.d.). Org.ua. Retrieved May 6, 2024, from <https://blog.drugstore.org.ua/uk/blog/narkotiki/ibogayin--anatseya-vid-zalezhnosti-chi-nebezpechniy-narkotik>
49. Mash, D. C., Kovera, C. A., Pablo, J., Tyndale, R., Ervin, F. R., Kamlet, J. D., & Lee Hearn, W. (2001). Chapter 8 Ibogaine in the treatment of heroin

- withdrawal. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Vol. 56, pp. 155–171). Elsevier.
50. Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, 187(3), 268–283. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>
51. Griffiths, R. R., Richards, W. A., Johnson, M. W., McCann, U. D., & Jesse, R. (2008). Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *Journal of Psychopharmacology* (Oxford, England), 22(6), 621–632. <https://doi.org/10.1177/0269881108094300>
52. Coyle, C., Crum, R. M., & Ford, D. E. (2006). Associations between spirituality and substance abuse symptoms in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up, 1993-1996. *Journal of Addictive Diseases*, 25(4), 125–132. https://doi.org/10.1300/j069v25n04_12
53. Galanter, M. (2006). Spirituality and addiction: A research and clinical perspective. *The American Journal on Addictions*, 15(4), 286–292. <https://doi.org/10.1080/10550490600754325>
54. Vollenweider, F. X., & Geyer, M. A. (2001). A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Research Bulletin*, 56(5), 495–507. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00646-3](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00646-3)
55. Horvath, A. O., Del Re, A. C., Flückiger, C., & Symonds, D. (2011). Alliance in individual psychotherapy. *Psychotherapy* (Chicago, Ill.), 48(1), 9–16. <https://doi.org/10.1037/a0022186>
56. Olson, J. A., Suissa-Rocheleau, L., Lifshitz, M., Raz, A., & Veissière, S. P. L. (2020). Tripping on nothing: placebo psychedelics and contextual factors.

- Psychopharmacology, 237(5), 1371–1382. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05464-5>
57. Hartogsohn, I. (2018). The meaning-enhancing properties of psychedelics and their mediator role in psychedelic therapy, spirituality, and creativity. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00129>
58. Carhart-Harris, R. L., Kaelen, M., Whalley, M. G., Bolstridge, M., Feilding, A., & Nutt, D. J. (2015). LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232(4), 785–794. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3714-z>
59. Eisner, B. (1997). Set, setting, and matrix. *Journal of Psychoactive Drugs*, 29(2), 213–216. <https://doi.org/10.1080/02791072.1997.10400190>
60. Aday, J. S., Davis, A. K., Mitzkovitz, C. M., Bloesch, E. K., & Davoli, C. C. (2021). Predicting reactions to psychedelic drugs: A systematic review of states and traits related to acute drug effects. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 424–435. <https://doi.org/10.1021/acspsci.1c00014>
61. Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642–651. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>
62. Ross, S. (2012). Serotonergic hallucinogens and emerging targets for addiction pharmacotherapies. *The Psychiatric Clinics of North America*, 35(2), 357–374. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.04.002>
63. Bogenschutz, M. P., & Pommy, J. M. (2012). Therapeutic mechanisms of classic hallucinogens in the treatment of addictions: from indirect evidence to testable hypotheses. *Drug Testing and Analysis*, 4(7–8), 543–555. <https://doi.org/10.1002/dta.1376>

64. Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Williams, T. M., Erritzoe, D., Abbasi, N., Bargiotas, T., Hobden, P., Sharp, D. J., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012). Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 200(3), 238–244. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.103309>
65. Osmond, H. (1957). A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 66(3), 418–434. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x>
66. Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentine, H., Grant, J., Ali, A., Ngwa, W., & Gordon, L. (2021). The therapeutic potential of psilocybin. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(10), 2948. <https://doi.org/10.3390/molecules26102948>
67. Moratalla, R., Khairnar, A., Simola, N., Granado, N., García-Montes, J. R., Porceddu, P. F., Tizabi, Y., Costa, G., & Morelli, M. (2017). Amphetamine-related drugs neurotoxicity in humans and in experimental animals: Main mechanisms. *Progress in Neurobiology*, 155, 149–170. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.011>
68. Holze, F., Vizeli, P., Müller, F., Ley, L., Duerig, R., Varghese, N., Eckert, A., Borgwardt, S., & Liechti, M. E. (2020). Distinct acute effects of LSD, MDMA, and d-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(3), 462–471. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0569-3>
69. Ivan Ezquerro-Romano, I., Lawn, W., Krupitsky, E., & Morgan, C. J. A. (2018). Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology*, 142, 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.017>

70. Case, A., & Deaton, A. (2020). *Deaths of despair and the future of capitalism*. Princeton University Press.
71. Hannah Ritchie and Max Rose (2019). Ourworldindata.org. Retrieved March 22, 2024, from <https://ourworldindata.org/illicit-drug-use> .
72. Schenberg, E. E., de Castro Comis, M. A., Chaves, B. R., & da Silveira, D. X. (2014). Treating drug dependence with the aid of ibogaine: A retrospective study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(11), 993–1000. <https://doi.org/10.1177/0269881114552713>
73. Noller, G. E., Frampton, C. M., & Yazar-Klosinski, B. (2018). Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 44(1), 37–46. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1310218>
74. Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C. R., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
75. 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. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(11), 983–992. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
76. Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(1), 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
77. Grabski, M., McAndrew, A., Lawn, W., Marsh, B., Raymen, L., Stevens, T., Hardy, L., Warren, F., Bloomfield, M., Borissova, A., Maschauer, E.,

- Broomby, R., Price, R., Coathup, R., Gilhooly, D., Palmer, E., Gordon-Williams, R., Hill, R., Harris, J., ... Morgan, C. J. A. (2022). Adjunctive ketamine with relapse prevention–based psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 179(2), 152–162. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21030277>
78. Sessa, B., Higbed, L., O'Brien, S., Durant, C., Sakal, C., Titheradge, D., Williams, T. M., Rose-Morris, A., Brew-Girard, E., Burrows, S., Wiseman, C., Wilson, S., Rickard, J., & Nutt, D. J. (2021). First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(4), 375–383. <https://doi.org/10.1177/0269881121991792>
79. Bogenschutz, M. P., Ross, S., Bhatt, S., Baron, T., Forcehimes, A. A., Laska, E., Mennenga, S. E., O'Donnell, K., Owens, L. T., Podrebarac, S., Rotrosen, J., Tonigan, J. S., & Worth, L. (2022). Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 79(10), 953. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>
80. Dakwar, E., Levin, F., Hart, C. L., Basaraba, C., Choi, J., Pavlicova, M., & Nunes, E. V. (2020). A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: A randomized midazolam-controlled pilot trial. *The American Journal of Psychiatry*, 177(2), 125–133. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19070684>

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Ім'я першого автора	Назва	Рік	Країна	Дизайн	Розлад	Психоделик	Доза	Учасники	Інтервенції	Результати	Обмеження
Matthew W. Johnson	Pilot Study of the 5-HT2AR Agonist Psilocybin in the Treatment of Tobacco Addiction	2014	United States of America	open-label pilot study	Розлад вживання тютюну	псилоцибін	1 сесія - 20 мг/70 кг; 2-3 - 30 мг/70 кг	15	2-3 рази введення псилоцибін у, 15-тижневий протокол лікування	Підтвержене семиденне утримання від куріння на 26 тижні спостереження мали 80% (12 з 15) учасників.	- невелика вибірка - відкритий дизайн - відсутність контрольованих умов
Matthew W. Johnson	Long-term Follow-up of Psilocybin-facilitated Smoking Cessation	2017	United States of America	Non-randomized	Розлад вживання тютюну	псилоцибін	1 сесія - 20 мг/70 кг; 2-3 - 30 мг/70 кг	12	спостереження через 12-30 місяців	Підтверджено, що дев'ять з 12 учасників утримуються від куріння на 52 тижні	
Michael P. Bogenschutz	Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study	2015	USA	a proof-of-concept study	Alcohol use disorder	псилоцибін	0.3 mg/kg and 0.4 mg/kg	10	сім сеансів мотиваційної терапії, три підготовчі сеанси до прийому психоделіку, два сеанси прийому, два сеанси підбивання підсумків	Суттєве зменшення відсотку питних днів, спостереження - 36 тижнів після втручання. У вторинних: зниження показників тяги (на 50%). Кореляції між гострими ефектами псилоцибіну передбачили зміни у споживанні алкоголю, потягу та самоефективності	- невелика вибірка, з 70 лишилося 10 - відкритий дизайн - відсутність групи для порівняння

Ім'я першого автора	Назва	Рік	Країна	Дизайн	Розлад	Психоделик	Доза	Учасники	Інтервенція	Результати	Обмеження
Michael P. Bogenschutz	Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder	2022	USA	double-blind randomized clinical trial	Alcohol use disorder	псилоцибін	psilocybin (25–40 mg /70 kg) vs. diphendramine (50–100 mg)	95	12 тижнів психотерапії (КПТ, мотивації) та прийом однією групою псилоцибін у, іншою — димедролу (активного плацебо), протягом 2-денних сеансів лікування на 4-му та 8-му тижнях	Відсоток днів інтенсивного вживання протягом 32-тижневого періоду спостереження становив 9,7% для групи "псилоцибін" та 23,6% для групи "димедролу", середня різниця - 13,9%. Середнє щоденне споживання алкоголю також було нижчим у групі псилоцибіну	- плацебо не давало засліплення - короткий період спостереження - зразки EtG були доступні лише для 53,8% учасників - досліджувана популяція була нижчою за інтенсивністю вживання алкоголю під час скринінгу, ніж у більшості випробувань ліків для AUD - результати не можна вважати репрезентативними для популяції з більш тяжким AUD

Ім'я першого автора	Назва	Рік	Країна	Дизайн	Розлад	Психоделік	Доза	Учасники	Інтервенції	Результати	Обмеження
Elias Dakwar	A Single Ketamine Infusion Combined With Motivational Enhancement Therapy for Alcohol Use Disorder: A Randomized Midazolam-Controlled Pilot Trial	2019	US	ARandomized Midazolam-Controlled Pilot Trial	Alcohol use disorder	кетамін	ketamine (0.71 mg/kg, N=17) or midazolam (0.025 mg/kg, N=23)	40	шість сеансів терапії з підвищення мотивації, одна інфузія, додаткова зустріч через 24 години після інфузії	Порівняно з плацебо кетамін значно підвищив ймовірність абстиненції, відстрочив час до рецидиву та зменшив ймовірність днів інтенсивного вживання алкоголю. У групі прийому кетаміну були значно кращі результати з точки зору кількості питних днів, кількості учасників, які утримувалися від алкоголю, через 21 день після інфузії. Телефонні інтерв'ю з частиною пацієнтів (n = 19) засвідчили вищий рівень утримання в групі кетаміну (75%) в порівнянні з контрольною групою (27%) через 6 місяців спостереження.	- плацебо не давало засліплення - невелика вибірка - коротка тривалість лікування (5 тижнів) - лише 21 день моніторингу вживання алкоголю - більше чверті учасників контрольної групи вибуло

Ім'я першого автора	Назва	Рік	Країна	Дизайн	Розлад	Психоделик	Доза	Учасники	Інтервенції	Результати	Обмеження
Meryem Grabski	Adjunctive Ketamine With Relapse Prevention-Based Psychological Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder	2022	Germany	подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження	Alcohol use disorder	кетамін	3×0.8 mg/kg intravenous ketamine infusion or saline infusion plus Psychological or Alcohol education	96	Чотири групи: 1) три інфузії кетаміну + психотерапія, 2) три інфузії фізрозчину + психологічна терапія, 3) три інфузії кетаміну + алкогольна едукція або 4) три інфузії фізіологічного розчину + алкогольна едукція	Більша кількість днів утримання в групі кетаміну під час 6-місячного спостереження. Найбільша різниця у ефективності - між групою "кетамін плюс терапія" в порівнянні з групою "фізіологічний розчин плюс едукція". Не було істотної різниці в частоті рецидивів між групами кетаміну та плацебо.	- плацебо не давало засліплення - майже половина вибірки повідомили про експериментальне використання псилоцибіну або ЛСД - попередній досвід з іншими психоделичними речовинами міг вплинути на очікування від лікування кетаміном
Ben Sessa	First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder	2021	UK	open-label study	Alcohol use disorder	MDMA	2 сесії, 187.5 mg на кожній	14	10 сеансів психотерапії (КПТ, мотивації) + 2 сеанси MDMA	Через дев'ять місяців після початку ПАТ середня кількість споживання алкоголю учасниками становила 18,7 одиниць на тиждень порівняно зі 130,6 одиницями на тиждень до початку терапії. Лікування MDMA добре переносили всі учасники.	- невелика вибірка - відкритий дизайн - результати в основному на основі ретроспективної самооцінки

Ім'я першого автора	Назва	Рік	Країна	Дизайн	Розлад	Психоделік	Доза	Учасники	Інтервенції	Результати	Обмеження
Geoffrey E. Noller	Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study	2017	Нова Зеландія	observational study	розлад вживання опіоїдів	ібогаїн	31.4 ± 7.6 mg/kg	14	1 сеанс ібогаїну та 14 зустрічей із психологами	Одноразова терапія ібогаїном зменшила симптоми абстинентного синдрому і призвела до припинення або стійкого зниження вживання опіоїдів у залежних осіб за результатами вимірювань протягом 12 місяців. Зменшилися симптоми депресії.	- невелика вибірка - відкритий дизайн - результати в основному на основі ретроспективної самооцінки - на початку було 16 клієнтів: від одного відмовився терапевт, інший помер - вибірка не є репрезентативною, що обмежує можливість узагальнення
Eduardo Ekman Schenberg	“Treating drug dependence with the aid of ibogaine: A retrospective study”	2014	Бразилія	Retrospective observational study	полінаркоманія	Ібогаїн	від 7,5 до 20 мг/кг, к-ть сеансів - 1-5	75	стаціонарне лікування + сеанси ібогаїну	Учасники, які отримували лікування ібогаїном один раз, повідомили про утримання в середньому 5,5 місяців. Ті, хто отримали дозу психоделіка декілька разів, у середньому утримувалися 8,4 місяці. Частка пацієнтів, які повідомили про повну абстиненцію - 100% жінок, 51%	- ретроспективна методологія, заснована на відповідях під час неструктурованих інтерв'ю тривалістю 5-20 хвилин, та даних, зібраних протягом тривалого періоду часу - дані про випадки рецидивів і досягнуті

Ім'я першого автора	Назва	Рік	Країна	Дизайн	Розлад	Психоделик	Доза	Учасники	Інтервенції	Результати	Обмеження
										чоловіків	<p>періоди утримання були отримані безпосередньо зі звітів пацієнтів (або близьких родичів) - 38 (57%) чоловіків досягли утримання без будь-якого іншого лікування після описаного, інші — потребували ще втручань - дані пацієнтів було надано з приватної клініки, тобто мала місце зацікавленість з боку надавача інформації, власника клініки, та працівників</p>