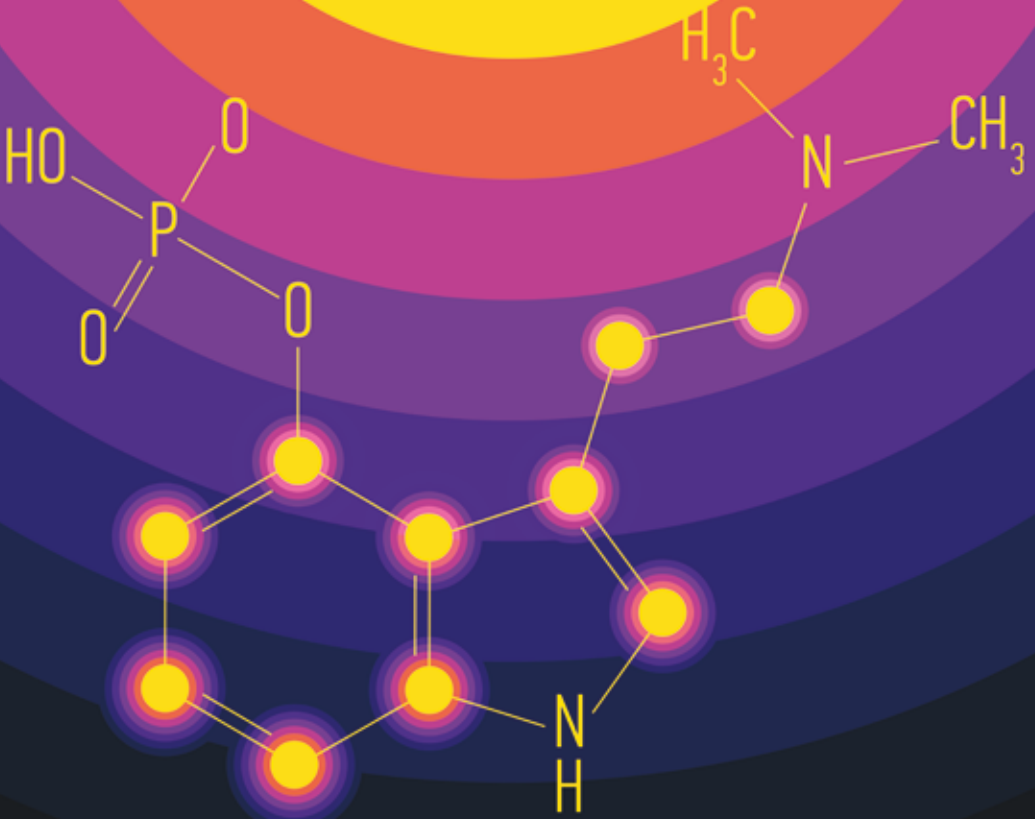


інститут Усона

# БРОШУРА ДОСЛІДНИКА ПСИЛОЦИБІН



UKRAINIAN PSYCHEDELIC  
RESEARCH ASSOCIATION



за підтримки



МІЖНАРОДНИЙ  
ФОНД  
ВІДРОДЖЕННЯ





Ми неприбуткова організація, яка займається просуванням клінічного використання психоделіків для пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом, яким не допомогла звичайна терапія. Разом із партнерами ми працюємо над зміною законодавчої бази, просуванням програм розширеного доступу, навчанням медичних працівників та підтримкою пацієнтів та осіб, які доглядають за ними.

[www.upra.org.ua](http://www.upra.org.ua)

## Брошура дослідника

<b>ПРЕПАРАТ:</b>	Псилоцибін, [3-[2-(диметиламіно)етил]-1Н-індол-4-іл] дигідрогенфосфат
<b>ІН:</b>	129532
<b>РЕДАКЦІЯ:</b>	4.0
<b>ДАТА ОПУБЛІКУВАННЯ:</b>	15 березня 2021 року
<b>ЗАМІСТЬ:</b>	Редакції 3.0 (31 серпня 2020 року)
<b>СПОНСОР:</b>	Інститут Усона 2800 Woods Hollow Road, м. Мадісон, штат Вісконсин 53711
<b>КОНТАКТИ:</b>	<a href="mailto:info@usonainstitute.org">info@usonainstitute.org</a> 608-278-7662

**ПОДЯКА:** Інститут Усона висловлює подяку наступним установам та організаціям за їхній внесок у створення цієї Брошури дослідника. Це була справді спільна робота, і інститут Усона хотів би висловити нашу глибоку вдячність наступним особам, які люб'язно дали нам дозвіл на включення їхньої роботи, а також присвятили свій час редагуванню цього документа та/або консультуванню в процесі роботи: Полу Гатсону та Ніку Коцці, Вісконсінський університет; Францу Фолленвайдеру, Цюрихський університет; Дейву Ніколсу та Джорджу Гріру, Дослідницький інститут Хефтера; Чарльзу Гробу, Каліфорнійський університет, Лос-Анджелес; Роланду Гріффітсу, Метью Джонсону та Дарріку Мею, Університет Джона Гопкінса; Стівену Россу, Нью-Йоркський університет; Йозі Гоббуру та Елісу Дахману, Мерілендський університет; а також Ільзі Джером, інститут MAPS (авторка першого оригінального дослідження псилоцибіну ІВ, проведеного в 2007 році).

Ми щиро вдячні всім дослідникам і дослідницьким групам, як першим, так і сучасним піонерам цієї роботи, за їхній науковий внесок у цю сферу.



Із зазначенням авторства – Некомерційна – Без похідних: CC BY-NC-ND

Ця робота ліцензована за міжнародною ліцензією «Із зазначенням авторства – Некомерційна – Без похідних 4.0». Щоб переглянути копію цієї ліцензії, відвідайте сайт: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> або надішліть листа на адресу: Creative Commons, PO Box 1866, м. Маунтін-В'ю, штат Каліфорнія, 94042, США.

## Зміни до Брошури дослідника псилоцибіну

ПОПЕРЕДНІ РЕДАКЦІЇ ДОКУМЕНТА	
Документ	Дата
Оригінальна Брошура дослідника псилоцибіну, редакція 1.0	07 лютого 2018
Редакція 2.0	17 грудня 2018
Редакція 3.0	31 серпня 2020
Редакція 4.0	15 березня 2021

### Короткий опис змін, редакція 2.0

- Розділ 5.3.1. Вступ: Співвідношення кількості осіб, які зазнали впливу псилоцибіну, та кількості вжитих доз
- Розділ 5.3.5.2.1. Інтервал QT: Дослідження Вісконсинського університету «Додатковий аналіз впливу концентрації псилоцибіну на подовження інтервалу QT»
- Розділ 6.5.6. Аддиктогенний потенціал: Нові дані про аддиктогенний потенціал псилоцибіну з опублікованої літератури (Хіл, Госден і Сміт, 2018; Джонсон, Гріффітс, Хендрікс і Хеннінгфілд, 2018).

### Короткий опис змін, редакція 3.0

- Зміни у форматуванні
- Перенумерація таблиць
- Таблиця 5.3-8: Перелік скарг через 24 години після введення препарату: Виправлені значення одиниць у першому рядку (мг на мкг)
- Розділ 4.3: Неклінічна токсикологія: Додано дослідження інститутом Усони генетичної токсичності препаратів PSILGEN-101 та PSIL-GEN-102
- Розділ 5.3.4: Клінічні дослідження депресії та тривоги: Додано клінічні дослідження інститутом Усони препаратів PSIL201 та PSIL201-LTFU

## Короткий опис змін, редакція 4.0

- Зміни у форматуванні
- Перенумерація таблиць
- Розділ 1, Розділ 5.1 та Розділ 5.2: додано роботу Мадсен та ін., 2012, в якій описано кореляцію між рівнем псилоцину в плазмі крові, близьким до максимального рівня зайнятості неокортикальних серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> та суб'єктивними оцінками інтенсивності елементів психоделічного досвіду при дозі псилоцибіну 25 мг.
- Розділ 4.3: Переглянуто розрахунки меж безпеки для дози псилоцибіну 25 мг та додано пояснення, що дослідження спонсора щодо генотоксичності проводилися з лікарською речовиною, яка відповідає поточному виробничому процесу.
- Розділ 5.3: До Таблиці 5.3-1 додано роботу Девіс та ін., 2020 та відповідно оновлено кількість учасників, які отримали препарат, а також додано вікові діапазони.
- Розділ 5.3.2.1: Додано додаткові відомості про експеримент та демографічні дані учасників (Таблиця 5.3-2); переглянуто дані про ПК відповідно до даних, наданих дослідником (Таблиця 5.3-3 та Малюнок 5.3-1).
- Розділ 5.3.2.2: Новий розділ про ретроспективний аналіз впливу перорального псилоцибіну на інтервал QT (Дахман та ін., 2020)
- Розділ 5.3.4.2: Новий розділ за матеріалами Девіс та ін., 2020
- Розділ 5.3.4.5: Додано дані довгострокового спостереження (Агін-Лібес та ін., 2020)
- Розділ 5.3.4.6: Оновлена інформація про спонсорське дослідження PSIL201
- Розділ 5.3.5.2.1: Додано обговорення впливу на інтервал QT (Дахман та ін., 2020)
- Розділ 5.3.5.2.3: Додано розгляд впливу на частоту серцевих скорочень з роботи Дахман та ін., 2020

# ЗМІСТ

Зміни до Брошури дослідника псилоцибіну.....	5
Короткий опис змін, редакція 2.0.....	5
Короткий опис змін, редакція 3.0.....	5
Короткий опис змін, редакція 4.0.....	6
СПИСОК ТАБЛИЦЬ .....	8
СПИСОК МАЛЮНКІВ.....	8
ІНСТИТУТ УСОНА.....	9
АБРЕВІАТУРИ.....	10
1. РЕЗЮМЕ.....	13
2. ВСТУП.....	14
2.1. Псилоцибін: історія питання.....	14
2.2. Важливість підтримуючої установки та протоколу обстановки.....	15
3. ФІЗИЧНІ, ХІМІЧНІ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА РЕЦЕПТУРА.....	16
3.1. Хімічна назва та структура речовини, що досліджується.....	16
3.2. Опис предмету дослідження.....	16
3.3. Опис продукту дослідження.....	16
3.4. Опис плацебо.....	17
3.5. Зберігання та поводження.....	17
3.6. Адміністрування досліджуваного препарату.....	17
4. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	17
4.1. Доклінічна фармакологія.....	17
4.2. Доклінічна фармакокінетика.....	19
4.3. Доклінічна токсикологія.....	19
5. ВПЛИВ НА ЛЮДИНУ.....	22
5.1. Фармакокінетика та метаболізм у людей.....	22
5.2. Фармакологія людини.....	23
5.3. Підсумки клінічних досліджень.....	24
5.3.1. Вступ.....	24
5.3.2. Клінічні дослідження з безпеки та фармакокінетики.....	27
5.3.3. Клінічні дослідження для альтернативних показань (ОКР та залежність).....	40
5.3.4. Клінічні дослідження депресії та тривожності.....	46
5.3.5. Короткий огляд клінічної безпеки псилоцибіну в клінічних дослідженнях.....	67
6. КОРОТКИЙ ЗВІТ ДАНИХ ТА КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ ДОСЛІДНИКА.....	70
6.1. Короткий звіт даних.....	70
6.2. Спосіб застосування.....	71
6.3. Реакція на дозу.....	71
6.3.1. Зміна дози.....	71
6.4. Протипоказання.....	72
6.5. Спеціальні попередження та особливі заходи безпеки при застосуванні.....	72
6.5.1. Побічні явища.....	73
6.5.2. Взаємодія.....	74
6.5.3. Застосування під час вагітності та годування груддю.....	74
6.5.4. Канцерогенез і мутагенез.....	75
6.5.5. Передозування.....	75
6.5.6. Потенціал для зловживань.....	75
6.5.7. Здатність керувати автомобілем та користуватися технікою.....	75
7. СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	76

## СПИСОК ТАБЛИЦЬ

Таблиця 4.1-1: Поведінка, яку проявляють тваринні види після введення псилоцибіну .....	18
Таблиця 4.3-1: Результати завершених досліджень генотоксичності псилоцибіну .....	20
Таблиця 4.3-2: Частота мікроядерних двоядерних клітин в аналізі мікроядер in vitro з псилоцибіном .....	21
Таблиця 5.3-1: Підсумки проведених клінічних досліджень перорального застосування псилоцибіну.....	25
Таблиця 5.3-2: Демографічні дані учасників фармакокінетичного дослідження фази 1 у Вісконсинському університеті .....	28
Таблиця 5.3-3: Фармакокінетичні параметри псилоцину в плазмі крові (середнє значення $\pm$ СКП [діапазон]) .....	29
Таблиця 5.3-4: Підсумок небажаних явищ, спричинених дозуванням псилоцибіну * .....	30
Таблиця 5.3-5: ДЧСС та експозиція псилоцину за дозовими квантилями .....	32
Таблиця 5.3-6: $\Delta$ QTCF та показник псилоцину за дозовими квантилями .....	33
Таблиця 5.3-7: Дослідження з пероральним прийомом псилоцибіну, включені до досліджень Студерус та ін., 2011 .....	35
Таблиця 5.3-8: Перелік скарг через 24 години після прийому дози у здорових людей (Студерус та ін., 2011).....	36
Таблиця 5.3-9: Результати клінічної оцінки окремих пацієнтів .....	47
Таблиця 5.3-10: Ефективність псилоцибіну на показники первинних та окремих вторинних критеріїв ефективності .....	55
Таблиця 5.3-11: Побічні явища, про які повідомлялося під час сеансів прийому препарату .....	58
Таблиця 5.3-12: Побічні явища, про які повідомлялося після сеансу прийому псилоцибіну .....	59
Таблиця 5.3-13: Побічні явища, що виникають поза сеансами прийому псилоцибіну .....	66
Таблиця 5.3-14: Огляд дослідження PSIL201 інституту Усона .....	67

## СПИСОК МАЛЮНКІВ

Малюнок 3.1-1: Молекулярна структура псилоцибіну .....	16
Малюнок 5.1-1: Метаболізм псилоцибіну .....	23
Малюнок 5.3-1: Середні концентрації псилоцибіну в плазмі крові у здорових людей після одноразового перорального прийому псилоцибіну .....	29
Малюнок 5.3-2: Середнє прогнозоване значення $\Delta$ QTCF залежно від концентрації псилоцину (верхній графік) та розподіл максимальних концентрацій псилоцину в кожному дозовому квантилі (нижній графік).....	34
Малюнок 5.3-3: Зниження балів за шкалою ОКШІБ .....	41
Малюнок 5.3-4: Зменшення залежності від алкоголю після лікування псилоцибіном .....	43
Малюнок 5.3-5: Хронологія подальшого спостереження за припиненням паління після лікування псилоцибіном.....	45
Малюнок 5.3-6: Середні значення ШОДС для оцінки депресії за власної оцінки .....	47
Малюнок 5.3-7: Зниження балів за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (ГРІД-ШГОД) на 1-му та 4-му тижнях після 2-го сеансу у загальній вибірці пацієнтів, які отримували лікування .....	49
Малюнок 5.3-8: Показники ШДБ та ШСН у порівнянні з плацебо та псилоцибіном для оцінки медичної ефективності.....	51
Малюнок 5.3-9: Оцінки особистісної тривожності за шкалою ОСВТ у довготривалому спостереженні.....	53
Малюнок 5.3-10: Критерії ефективності для оцінки клінічної ефективності в дослідженні університету Джона Хопкінса .....	56
Малюнок 5.3-11: Псилоцибін як метод підтримуючої терапії для зниження тривожності та депресії в дослідженні Нью-Йоркського університету.....	62
Малюнок 5.3-12: Результати ефективності лікування гострої та тривалої депресії в дослідженні Нью-Йоркського університету .....	63
Малюнок 5.3-13: Довгострокове спостереження у дослідженні Нью-Йоркського університету .....	65



# ІНСТИТУТ УСОНА

Інститут Усона – це неприбуткова медична дослідницька організація, яка була заснована у 2014 році. Інститут Усона проводить і підтримує біохімічні та клінічні дослідження з метою поглиблення розуміння терапевтичного впливу псилоцибіну та інших препаратів, що розширюють свідомість. Інститут Усона розробляє псилоцибін для перорального застосування (разова доза 25 мг) у поєднанні з допоміжним набором та протоколом лікування великого депресивного розладу (ВДР). Додаткову інформацію про Інститут Усона можна знайти на сайті [www.usonainstitute.org](http://www.usonainstitute.org).

## АБРЕВІАТУРИ

ПЯ	побічне явище
АФІ	активний фармацевтичний інгредієнт
ЗСС	змінений стан свідомості
ПФК	площа під фармакокінетичною кривою
ШДБ	шкала депресії Бека
КТ	кров'яний тиск
УЗХ	ударів за хвилину
КПС	короткий перелік симптомів
С	за Цельсієм
ДІ	довірчий інтервал
ВКД	відділення клінічних досліджень
ОТКНЯ	загальні термінологічні критерії небажаних явищ
δ	стандартизований розмір ефекту за Коуеном
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
УБН	Управління боротьби з наркотиками
ПДС	Посібник з діагностики та статистики психічних розладів
ПДС-5	Посібник з діагностики та статистики психічних розладів – П'яте видання
ПДС-IV	Посібник з діагностики та статистики психічних розладів – Четверте видання
ЕСШ	електросудомний шок
БРВ1	білок ранньої відповіді росту 1
УДПМ	Управління у справах продовольства і медикаментів
фМРТ	функціональна магнітно-резонансна томографія
СГТ	синдром генералізованої тривожності
ЗОФ	загальна оцінка функціонального статусу
ГШТД	Госпітальна шкала тривоги та депресії

ГАМ-Т	шкала тривоги Гамільтона
ШГОД (НАМД)	шкала Гамільтона для оцінки депресії
ЕЛД	еквівалентні людські дози
ГПМЦ	гідроксипропілметилцелюлоза
ТРСГ	тривалий розлад сприйняття, спричинений галюциногенами
год	година
НДП	новий досліджуваний препарат
БД	Брошура дослідника
ПЖУ-О	профіль життєвих установок – оновлений
ЛД <sub>50</sub> /ЕД <sub>50</sub>	відношення летальної дози у 50% населення до ефективної дози у 50% населення
ТЖО-О	тест на визначення життєвих орієнтирів – оновлений
ЛСД	дієтиламід лізергінової кислоти
ШМАОД	шкала Монтгомері-Асберга для оцінки депресії
ВДР	великий депресивний розлад
МДМА	3,4-метилендіоксиметамфетамін
хв	хвилина
мг	міліграм
мг/кг	міліграмів на кілограм
мм рт.ст.	міліметрів ртутного стовпця
ЗМПВ	змішаний метод для повторних вимірювань
ЯЖЗМ	якість життя за МакГіллом
Н	обсяг вибірки
нг/мл	нанограмів на мілілітр
НОВНЗ	Національне опитування щодо вживання наркотиків та здоров'я
НЙУ	Нью-Йоркський університет
НМР	нав'язливо-маніакальний розлад

<i>p</i>	<i>p</i> - значення
ФЕА	фенілетиламін
ПЕТ	позитронна емісійна томографія
ШСН	шкала станів настрою
ШОДС	швидкий опитувальник депресивної симптоматики
СНЯ	серйозне небажане явище
УСЛНЗПР	Управління служби лікування наркотичної залежності та психічних розладів
САТ	систоличний артеріальний тиск
ПСБД	Посібник з проведення структурованої бесіди з пацієнтом у разі розладів, діагностованих за DSM-IV
СКП	середня квадратична помилка середнього
ШАСГ	шкала ангедонії Стайта-Гамільтона
ОСВТ	опитувальник «стани і властивості тривожності»
ІЗСН	вибірковий інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину
СІЗС	селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну
<i>t</i>	<i>t</i> -критерій Стюдента
ТРД	терапевтично резистентна депресія
у порівнянні з	у порівнянні з
КУЛА	Каліфорнійський університет у Лос-Анжелесі
мкг/кг	мікрограмів на кілограм
УДФс	УДФ-глюкуронозилтрансфераза
СШ	Сполучені Штати
ФСША	Фармакопея Сполучених Штатів Америки
ВУ	Вісконсінський університет у Медісоні
ВАШ	візуальна аналогова шкала
ОКШЙБ	обсесивно-компульсивна шкала Йеля-Брауна
ФЕСЗ	Фармацевтична експериментальна станція Лінора Зее

# 1. РЕЗЮМЕ

В цій Брошурі дослідника (БД) описані фізичні, хімічні та фармакологічні характеристики псилоцибіну, його дія в неклінічних та клінічних дослідженнях, а також профіль безпеки псилоцибіну, що застосовується за сприятливих умов в умовах клінічного дослідження. У ньому узагальнено важливу інформацію для дослідника щодо застосування псилоцибіну в супровідному клінічному протоколі, який детально описує план та проведення дослідження. Наведено ключові неклінічні та клінічні дані з опублікованих та неопублікованих досліджень, що підтверджують безпеку та потенційну ефективність псилоцибіну. Ця БД буде переглядатися щорічно і до неї вноситимуться поправки в міру надходження додаткової інформації.

Псилоцибін (3-[2-(диметиламіно)етил]-1H-індол-4-іл] дигідрофосфат) – це натуральний продукт, що виробляється численними видами грибів *Psilocybe*, який виготовляється для клінічного застосування, для контролю активності та чистоти. Це похідне триптаміну, і в організмі людини фосфатна група швидко ферментативно розщеплюється з утворенням псилоцину, агоніста різних серотонінових рецепторів, найважливішим з яких у цьому контексті є рецептор 5-HT<sub>2A</sub> (Кархарт-Харріс та ін., 2014; Ніколс, 2004). Біодоступність перорального псилоцибіну становить близько 50%, і псилоцин виявляється в плазмі протягом 20 хвилин після прийому вихідного препарату (Браун та ін., 2017; Хаслер, Буркен, Бреннайзен, Бер та Фолленвайдер, 1997). Період напіврозпаду псилоцину в крові становить 2-3 години. Початок помітних психоактивних ефектів відбувається протягом однієї години, пік – приблизно через дві години після прийому, а виведення відбувається, як правило, через шість годин після прийому. Виходячи з цього часового перебігу, протоколи вимагають спостереження в умовах клінічного випробування приблизно до 8 годин після прийому препарату. Крім того, дія після перорального прийому 25 мг пов'язана як з майже максимальною зайнятістю неокортикальних серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub>, так і з суб'єктивними оцінками інтенсивності елементів психоделічного досвіду, які неодноразово асоціювалися з довгостроковими терапевтичними перевагами (Мадсен та ін., 2019).

Псилоцибін достовірно викликає глибокі зміни в сенсорному сприйнятті, емоціях, мисленні та самовідчутті, що характеризуються помітними змінами в усіх психічних функціях, включаючи сприйняття, настрої, волю, пізнання та самопереживання (Гейер і Фолленвайдер, 2008; Студерус, Кометер, Хаслер і Фолленвайдер, 2011). Ці глибокі зміни часто називають переживаннями містичного типу. Неодноразово було помічено, що містичні переживання, які виникають під час лікування псилоцибіном, передбачають подальший вплив на поведінку та емоції, включаючи зменшення депресивних і тривожних симптомів (Гріффітс та ін., 2016; МакЛін, Джонсон і Гріффітс, 2011; Росс та ін., 2016).

Неклінічні дослідження *in vivo* та *in vitro*, знайдені за допомогою пошуку літературних джерел, демонструють, що, як і у людей, при пероральному введенні псилоцибіну шурам він швидко дефосфорилується до псилоцину в слизовій оболонці кишківника за допомогою лужної фосфатази та неспецифічної естерази,

причому приблизно 50% загального об'єму псилоцину всмоктується з травного тракту (Кальберер та ін., 1962). Максимальні рівні в плазмі досягаються приблизно через 90 хвилин (Чен та ін., 2011). При системному введенні (тобто, оминаючи кишківник) початковий метаболізм псилоцибіну здійснюється за допомогою тканинних фосфатаз, а дослідження *in vitro* показали, що нирки є одними з найактивніших органів метаболізму (Хоріта і Вебер, 1961). Серед досліджених видів найвищі рівні псилоцину були виявлені в неокортексі, гіпокампі та таламусі (Хопф і Еккерт, 1974).

Нещодавно були проведені клінічні дослідження з використанням фармацевтичного перорального псилоцибіну в контрольованих умовах за участю здорових учасників і різних підгруп населення для визначення профілю безпеки та оцінки клінічної ефективності. Хоча критерії звітності з безпеки та рівень перевірки даних значно відрізнялися в різних дослідженнях, включаючи багато результатів, про які повідомляли учасники, ці дані були використані для з'ясування очікуваного профілю небажаних явищ (НЯ) псилоцибіну. Клінічні дослідження, підсумовані в цій БД, демонструють подібні профілі безпеки, причому повідомлялося як про психологічні, так і про фізичні небажані явища. Найпоширенішими небажаними психологічними явищами були тривожність, негативні емоційні стани та параноїдальне/маревне мислення під час сеансів прийому, а найпоширенішими фізичними ефектами – підвищення артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень, легка нудота та легкий головний біль.

Попередня ефективність псилоцибіну в клінічних дослідженнях показала зниження симптоматичної реакції при таких показаннях, як обсесивно-компульсивний розлад (ОКР), розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, депресія та тривожність. Загалом псилоцибін добре переносився в дозах, що досліджувалися в клініці. Через психоактивну природу цієї речовини, її слід застосовувати лише в контрольованому середовищі та відповідно до супровідного клінічного протоколу. Звертаємо вашу увагу, що цей БД був написаний для підтримки досліджень, що фінансуються інститутом Усона в рамках IND 129532, відповідно до законів і нормативних актів США. Іншим дослідникам, які посилаються на цей документ, може знадобитися скоригувати певні деталі відповідно до їхніх власних досліджень або місцевих нормативних актів.

## 2. ВСТУП

### 2.1. Псилоцибін: історія питання

Псилоцибін 3-[2-(диметиламіно) етил]-1H-індол-4-іл] дигідрогенфосфат – це натуральний продукт, що виробляється багатьма грибами роду *Psilocybe*. Фосфатна група ферментативно розщеплюється в організмі з утворенням псилоцину, агоніста різних серотонінових рецепторів, найважливішим з яких, з точки зору його поведінкових ефектів, є рецептор 5-HT<sub>2A</sub> (Кархарт-Харріс та ін.,

2014; Ніколс, 2004). Псилоцибін вперше був виділений з грибів *Psilocybe* у 1957 році, а потім синтезований ще раз у 1958 році (Пассі, Сейферт, Шнайдер, Емріх, 2002). У 1960-х роках він був представлений на світовому ринку як Indocybin™ для експериментальних та психотерапевтичних цілей. Незважаючи на те, що він добре переносився і демонстрував потенційно корисні властивості, у 1970 році його класифікували в США як наркотичну речовину, внесли до Списку І і фактично вилучили з клінічного використання та наукових досліджень. Псилоцибін та подібні препарати, такі як діетиламід лізергінової кислоти (ЛСД) і мескалін, належать до фармакологічного класу, який у цій заявці називається «класичні психоделіки», щоб відрізнити їх від інших психоактивних речовин (наприклад 3,4-метилендіоксиметамфетамін; МДМА), які мають інші психологічні/поведінкові ефекти та інші профілі побічних ефектів і співвідношення ризик/користь, ніж псилоцибін (Кархарт-Харріс і Натт, 2013; Натт, Кінг, Філліпс та Незалежний науковий комітет, 2010).

Деякі низки даних вказують на те, що серотонінергічні галюциногени, такі як псилоцибін, мають клінічний потенціал для ініціювання терапевтично корисних змін поведінки у суб'єктів з різними психіатричними станами. Наводяться результати завершених та опублікованих досліджень.

## 2.2. Важливість підтримуючої установки та протоколу обстановки

Через психоактивну природу псилоцибіну безпеку учасників клінічних випробувань можна підвищити, тестуючи псилоцибін у рамках протоколу «установка і обстановка» (Ліонс і Кархарт-Харріс, 2018). Враховуючи установку (емоційний/когнітивний/поведінковий стан/настрій та очікування учасників дослідження безпосередньо перед вживанням псилоцибіну) та обстановку (фізичне середовище, в якому відбувається вживання), можна зменшити ризик того, що учасник повідомить про подію, яка викликала у нього стрес або завдала йому травми. Цей підхід, як правило, включає три компоненти: 1) підготовку, 2) сеанс вживання препаратів і 3) обговорення після сеансу для інтеграції класичного досвіду вживання галюциногенів.

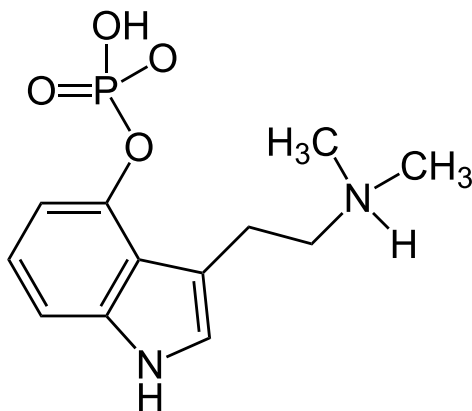
На першому етапі учасники проходять підготовчі сесії, спрямовані на встановлення контакту з медичним персоналом, який буде присутній під час сесії, а також на виявлення особистих тем і проблем, які можуть особливо вплинути на перебіг сесії. На другому етапі сам сеанс роботи з лікарськими препаратами проводиться двома медичними працівниками (як правило, чоловіком і жінкою), які присутні протягом усього сеансу. Сесії зазвичай проводяться в тихому, комфортному та естетично привабливому приміщенні, учасникам рекомендується носити захисні пов'язки на очах і слухати музику в навушниках під час прийому лікарських препаратів, щоб допомогти їм зосередити свою увагу на собі. На третьому етапі учасники беруть участь у серії бесід без лікарських препаратів, які проводяться з різною частотою, іноді протягом декількох тижнів, щоб ретельно обговорити свій досвід сесії з метою максимізації її терапевтичної користі.

# 3. ФІЗИЧНІ, ХІМІЧНІ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА РЕЦЕПТУРА

## 3.1. Хімічна назва та структура речовини, що досліджується

[3-[2-(диметиламіно)етил]-1H-індол-4-іл] дигідрогенфосфат

Малюнок 3.1-1: Молекулярна структура псилоцибіну.



## 3.2. Опис предмету дослідження

Псилоцибін – це похідне триптаміну, представляє собою білі кристалічні тверді речовини з температурою плавлення 220-228 °С. Він стабільний протягом тривалого часу при зберіганні в темному місці при контрольованій кімнатній температурі. Псилоцибін розчиняється у 20 частинах окропу або 120 частинах киплячого метанолу.

## 3.3. Опис продукту дослідження

Для використання в клінічних дослідженнях, що спонсоруються інститутом Усона, псилоцибін випускається у формі капсул по 25 мг (розмір 2, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), білого кольору).



### 3.4. Опис плацебо

Для використання в клінічних дослідженнях, спонсором яких є інститут Усона, використовується плацебо-ніацин, також відомий як вітамін В3, у вигляді капсул по 100 мг (розмір 2, ГПМЦ, білого кольору). Ніацин відповідає вимогам Фармакопеї США (ФСША) і постачається від комерційного постачальника харчових добавок.

### 3.5. Зберігання та поводження

Як капсули з плацебо, так і капсули з псилоцибіном, упаковуються окремо у пляшки з поліетилену високої щільності (30 куб. см) та маркуються подвійним сліпим методом з відповідними рандомізованими кодами. Пляшки повинні зберігатися при кімнатній температурі в замкненому, безпечному місці в дослідницькому аптечному пункті відповідно до правил Управління боротьби з наркотиками (УБН). Персонал для проведення дослідження, який буде мати доступ до запасів псилоцибіну, буде визначений заздалегідь.

### 3.6. Адміністрування досліджуваного препарату

Капсули потрібно приймати перорально, запиваючи водою, згідно з відповідним клінічним протоколом. Капсули не слід відкривати або розжовувати.

## 4. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Доклінічні дослідження, про які йдеться в цьому розділі, були проведені спонсором або зібрані з літературних джерел і включають аналіз *in vitro*, а також дослідження *in vivo* на щурах, мишах, котках і макаках-резусах. Дози псилоцибіну, що використовувалися в дослідженнях, варіювалися, деякі з них були в межах 25 мг пероральної дози (0,36 мг/кг для 70-кілограмової особини), запропонованої для клінічного застосування, виходячи зі стандартної еквівалентності доз для тварин і людей.

### 4.1. Доклінічна фармакологія

Встановлено, що при швидкому введенні псилоцибін викликає нову поведінку у тварин. Згодом цю поведінку досліджували після пригнічення або блокування відповідних серотонінових рецепторів, щоб перевірити взаємодію з псилоцибіном. Було виявлено, що судомні рухи головою, яку проявляли гризуни і які схожі на психоделічні ефекти у людей, блокуються фармакологічним пригніченням активності рецепторів 5HT<sub>2A</sub> (Віллінс і Мельцер, 1997). Більшість, але не всі інші види поведінки, що викликаються псилоцибіном у тварин (Таблиця 4.1-1), подібним чином блокуються або значно послаблюються шляхом пригнічення активності рецептора 5HT<sub>2A</sub>, як фармакологічним шляхом, так і за допомогою нокауту генів. Однак *in vitro*

псилоцибін зв'язується з широким спектром рецепторів на додаток до 5HT<sub>2A</sub>, включаючи (в порядку зростання здатності зв'язування) 5HT<sub>2B</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, дофамін D<sub>1</sub>, 5HT<sub>1E</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>5A</sub>, 5HT<sub>7</sub>, 5HT<sub>6</sub>, D<sub>3</sub>, 5HT<sub>2C</sub> і 5HT<sub>1B</sub> (Пей, 2010). У гризунів поведінка, на яку не впливає пригнічення активності 5HT<sub>2A</sub>, включає пригнічення опорно-рухового апарату, яке, як здається, опосередковується рецепторами 5HT<sub>1A</sub> та 5HT<sub>2B/C</sub>, виходячи з результатів досліджень антагоністів.

Таблиця 4.1-1: Поведінка, яку проявляють тваринні види після введення псилоцибіну

Тваринні види	Виявлені моделі поведінки
Гризуни	Судомні рухи головою, диференціація псилоцибіну від непсиходелічних психоактивних сполук, пригнічення моторики, порушення короткого міжстимульного інтервалу (КМІ), передімпульсне інгібування переляку (ПІП), посилення тривалого КМІ ПІП, зниження агресії/домінування, посилення/погіршення консолідації та відновлення пам'яті (в залежності від завдання)
Кішки	Похитування головою, витріщання, судомна м'язова діяльність, дослідницька або ігрова поведінка
Мавпи	Зростання транзитного самостійного вживання псилоцибіну

У мозку щурів електроенцефалографічні зміни, викликані псилоцибіном, частково нормалізуються антагоністами 5-HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A/C</sub>, а також дофаміновими рецепторами D<sub>2</sub> (Тильш та ін., 2014). Агонізм авторецепторів 5HT<sub>1A</sub> також пояснює спричинене псилоцибіном пригнічення активності дорсального ядра шва (Агаджанян і Хейлглер, 1975), хоча ніякого зв'язку між пригніченням дорсального ядра шва та будь-якими показниками поведінки котів, що вільно переміщуються, не було виявлено (Трулсон та ін., 1981). Ауторадіографічні дані свідчать, що після системного введення щурам псилоцицин концентрується в неокортексі, гіпокампі та таламусі, тоді як у гіпоталамусі та стріатумі його концентрація значно нижча (Хопф і Еккерт, 1969). Лише в одному дослідженні було виявлено, що дози псилоцибіну в межах 25 мг пероральної дози для людини (на основі стандартного введення дози при екстраполяції даних з тварин на людину) зменшують нейрогенез у зубчастій звивині гіпокампу щурів, як і антагоніст 5HT<sub>2A</sub> кетансерин (Кетлоу та ін., 2013). Дослідження гіпокампу щурів *in vitro* показало, що застосування псилоцибіну знижувало активність нейронних спайків у пірамідних нейронах CA1 гіпокампу, що узгоджується з пригніченням передачі глутамату в цій структурі мозку (Молдаван та ін., 2001).

Окрім впливу на серотонінергічну нейропередачу, результати доклінічних досліджень свідчать про те, що псилоцибін також впливає на інші системи/хімічні речовини мозку, які можуть мати відношення до поведінкових реакцій. Мікродіалізне дослідження на щурах, які не спали, показало, що системне введення псилоцибіну значно підвищує рівень позаклітинного дофаміну, але не серотоніну, в прилеглих ядрах (Сакашита та

ін., 2015). І навпаки, системне введення псилоцину значно підвищувало позаклітинний рівень серотоніну в медіальній префронтальній корі щурів, тоді як рівень дофаміну в цій ділянці знижувався. Введення псилоцину не впливало ні на рівень позаклітинного дофаміну, ні на рівень серотоніну у вентральній ділянці покривки щурів. Також повідомлялося, що псилоцибін знижує рівень норадреналіну в гіпоталамусі щурів, хоча цей ефект не був пов'язаний з поведінковими змінами, викликаними препаратом (Сугрю, 1969). Псилоцибін підвищував рівень пролактину в плазмі серотонінергічно залежним чином (Мельцер та ін., 1978).

## 4.2. Доклінічна фармакокінетика

Аналогічно до фармакокінетики у людини (Розділ 5.1), дослідження на щурах показали, що після перорального прийому псилоцибін швидко дефосфорилується до псилоцину в слизовій оболонці кишківника за допомогою лужної фосфатази та неспецифічної естерази, при цьому приблизно 50% від загального об'єму псилоцину всмоктується з травного тракту (Кальберер та ін., 1962). При системному застосуванні (тобто, оминаючи кишківник) початковий метаболізм псилоцибіну здійснюється за допомогою тканинних фосфатаз, причому дослідження *in vitro* вказують на нирки як на найбільш активні органи метаболізму (Хоріта і Вебер, 1961). Метаболізм псилоцину відбувається переважно за допомогою ендоплазматичних ферментів УДФ-глюкуронозилтрансферази (УГТ), які виробляють псилоцин-О-глюкуронід (Маневський та ін., 2010). З 19 досліджених рекомбінантних УГТ найбільшу активність мають UGT1A10 у тонкому кишківнику та UGT1A9 у печінці (Маневський та ін., 2010).

Після перорального застосування псилоцибіну щурами максимальні рівні в плазмі досягаються приблизно через 90 хвилин (Чен та ін., 2011). Псилоцин розподіляється по всіх тканинах, включаючи мозок (максимальна концентрація через годину після прийому), і виводиться протягом 24 годин, причому більша частина виводиться протягом перших восьми годин (65% з сечою і 15-20% з жовчю і калом) (Кальберер та ін., 1962; Гофман, 1968). У різних видів тварин найвищі рівні псилоцину були виявлені в неокортексі, гіпокампі та таламусі (Хопф і Еккерт, 1974). У мишей псилоцин накопичується в нирках і печінці, перш ніж потрапити в мозок (Хопф і Еккерт, 1974; Хоріта і Вебер, 1962).

## 4.3. Доклінічна токсикологія

Доклінічні дослідження, які проводилися на сьогоднішній день, свідчать про те, що псилоцибін має дуже низьку токсичність, що узгоджується з його багаторазовим безпечним застосуванням у клінічних дослідженнях на людях (Ніколс та ін., 2016). В перших дослідженнях вивчалися окремі органи (наприклад, кишківник, серце) морських свинок і щурів, які отримували високі дози псилоцибіну (тобто еквівалентні > 25 мг для людини при стандартній екстраполяції даних з тварин на людину) (Церлетті, 1958). Згідно з оглядом літературних джерел доклінічні дослідження нейротоксичності псилоцибіну не проводилися.

Згідно з повідомленнями, LD50 для псилоцибіну становить 280-285 мг/кг у щурів (Тильш та ін., 2014), що набагато вище, ніж запропонована доза 25 мг для оцінки у людей

(0,36 мг/кг для індивідуума вагою 70 кг). Виходячи зі стандартних еквівалентних доз для людини (ЕДЛ), LD50 у щурів приблизно в 125 разів перевищує дозу, яку отримала б людина вагою 70 кг згідно з чинним НДП. LD50 псилоцину, активного першого метаболіту псилоцибіну, значно нижча для гризунів, ніж LD50 самого псилоцибіну, і становить 75 мг/кг. Співвідношення між LD50 та ED50 становить 641 згідно з Реєстром токсичних впливів Національного інституту охорони праці та здоров'я (Тильш та ін., 2014), що вигідно відрізняється від багатьох лікарських засобів, дозволених для застосування людиною (наприклад, аспірин має співвідношення LD50/ED50 199). При введенні тваринам, що не сплять (включаючи щурів, мишей, кроликів, котів і собак), у дозі 10 мг/кг (ЕДЛ вище у всіх видів, ніж клінічна доза 0,36 мг/кг для людей) були індуковані вегетативні ефекти, які включали мідріаз, пілоерекцію, порушення частоти серцевих скорочень і дихання та гіперглікемію (Церлетті, 1958 р.; Штайнер і Сульман, 1963 р.), які були обмежені в часі і повністю зникали після закінчення впливу. Схожі вегетативні ефекти спостерігалися при введенні бабуїнам псилоцибіну в дозі 1-4 мг/кг (Мелдрум і Накет, 1971).

Хоча ризик мутагенності псилоцибіну остаточно не встановлений, дослідження, в якому використовувався мікроядерний тест на мишах і вводилися дози псилоцибіну 4-16 мг/кг (в 0,9-3,6 разів більше запропонованої клінічної дози 25 мг), не виявило жодних ознак генетичних відхилень, заснованих на відсутності розривів хромосом (Ван Вент, 1977).

Інститут Усона провів два дослідження генотоксичності псилоцибіну, які відповідають стандартам належної лабораторної практики: тест на зворотну мутацію бактерій та мікроядерний тест *in vitro*. Результати цих двох досліджень наведені в Таблиці 4.3-1 і описані нижче. В обох дослідженнях оцінювалася субстанція псилоцибіну, виготовлена з використанням поточного виробничого процесу спонсора; таким чином, матеріал є репрезентативним для субстанції, що оцінювалася в клінічних дослідженнях.

Таблиця 4.3-1: Результати завершених досліджень генотоксичності псилоцибіну

Опис дослідження	Рецептура тесту	Тест Організми/ Види	Доза / Кон- центрація (мкг/мл)	Результат	НЛП
Бактеріальна регресія Мутаційний тест	Псилоцибін в очищеній воді	Паличка Бреслау ( <i>Salmonella typhimurium</i> ) TA98, TA100, TA1535, TA1537 та TA102	0, 5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000	Негативний	Так
Мікроядро <i>in vitro</i>	Псилоцибін в очищеній воді	Лімфоцити периферичної крові людини	200, 240, 284.1	Негативний	Так

НЛП: належна лабораторна практика

**Тест на зворотні мутації у бактерій (PSIL-GEN-101):** було досліджено сім концентрацій псилоцибіну на наявність мутацій у п'яти гістидин-залежних штамів (TA98, TA100, TA1535, TA1537 і TA102) палички Бреслау (*Salmonella typhimurium*) як за відсутності, так і за наявності метаболічної активації постмітохондріальної фракції печінки щурів (S-9), спричиненої препаратом Aroclor 1254. Жодних ознак мутагенної активності за будь-якої концентрації лікарської речовини з або без метаболізуючої системи S9 не було виявлено. Псилоцибін не був мутагенним у тестах на зворотну мутацію у бактерій в концентраціях до 5 000 мкг/чашку Петри.

**Мікроядерний тест *in vitro* в лімфоцитах людини (PSIL-GEN-102):** у цьому дослідженні вивчали активний інгредієнт псилоцибіну у концентраціях 200, 240 і 284,1 мкг/мл у культурах лімфоцитів периферичної крові людини, отриманих з об'єднаної крові двох донорів-чоловіків. Найвищу досліджувану концентрацію, 284,1 мкг/мл (еквівалентну 1 мМ), було виявлено в попередньому експерименті з визначення діапазону цитотоксичності.

Таблиця 4.3-2: Частота мікроядерних двоядерних клітин в аналізі мікроядер *in vitro* з псилоцибіном

Метод	Концентрація (мкг/мл)	Цитотоксичність (%) <sup>a</sup>	Середня частота МЯ клітин (%)	Історичний контрольний діапазон (%) <sup>b</sup>	Статистична значимість
3+21 -S-9	Носій <sup>c</sup>	-	0,45	від 0,00 до 0,70	-
	200,0	0	0,60		НС
	240,0	0	0,50		НС
	284,1	0	0,40		НС
	ММС, 0,30 <sup>d</sup>	38	7,15		p ≤ 0,001
3+21 +S-9	Носій <sup>c</sup>	-	0,40	від 0,10 до 0,90	-
	200,0	0	0,50		НС
	240,0	0	0,25		НС
	284,1	0	0,40		НС
	ЦФА, 5,00 <sup>d</sup>	52	3,20		p ≤ 0,001
24+24 -S-9	Носій <sup>c</sup>	-	0,25	від 0,00 до 0,80	-
	200,0	3	0,50		НС
	240,0	7	0,35		НС
	284,1	6	0,30		НС
	ВІН, 0,04 <sup>d</sup>	49	5,00		p ≤ 0,001

ЦФА: циклофосфамід; МЯ: мікроядерний; ММС: мітоміцин С; НС: несуттєво; ВІН: вінбластин

<sup>a</sup> На основі індексу повторення

<sup>b</sup> 95-й процентиль діапазону спостережень

<sup>c</sup> Контроль здійснювався очищеною водою в якості розчинника

<sup>d</sup> Позитивний контроль

Обробка клітин псилоцибіном протягом 3+21 годину за відсутності та присутності S-9 та протягом 24+24 години за відсутності S-9 призвела до того, що частота мікроядерних двоядерних клітин (МЯДЯ) була схожою і не була значно вищою (на рівні  $p \leq 0,05$ ) порівняно з тією, що спостерігалася в одночасному контролі розчинником, при всіх концентраціях досліджуваного матеріалу, проаналізованих за кожного з умов обробки, і не було виявлено жодних статистично значущих лінійних тенденцій (Таблиця 4.3-2). Було зроблено висновок, що псилоцибін не викликає утворення мікроядер у культивованих лімфоцитах периферичної крові людини при тестуванні до концентрації, еквівалентної 1 мМ, у цій цитогенетичній тест-системі *in vitro*.

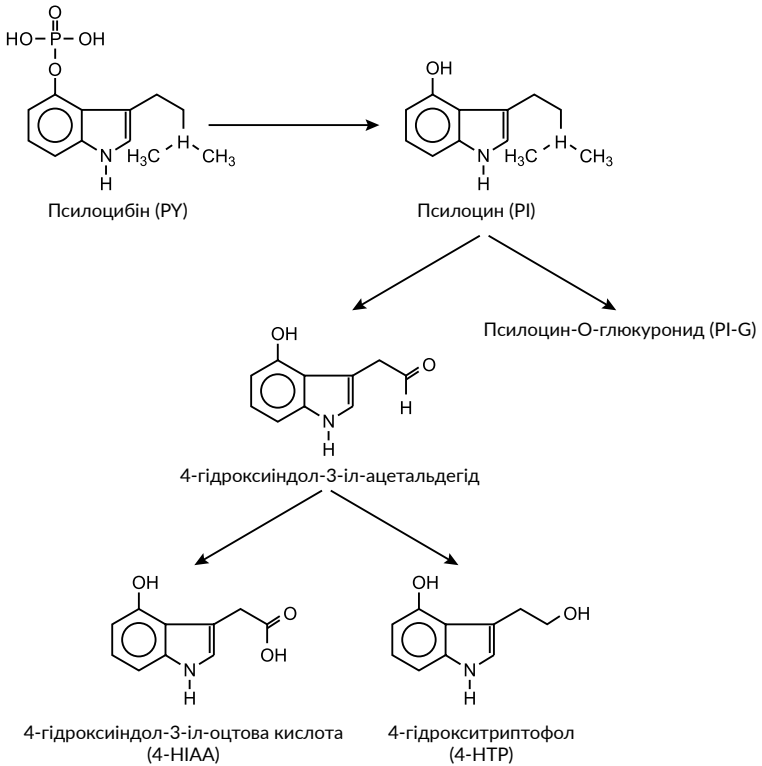
## 5. ВПЛИВ НА ЛЮДИНУ

### 5.1. Фармакокінетика та метаболізм у людей

Після перорального прийому 0,224 мг/кг псилоцибіну (від 10 до 20 мг) середня концентрація активного метаболіту псилоцибіну в крові становила  $8,2 \pm 2,8$  нг/мл через  $105 \pm 37$  хвилин, що дає змогу оцінити нормалізовану за дозою біодоступність псилоцибіну на рівні  $52,7 \pm 20\%$  ( $N = 3$ ) (Хаслер, Буркен, Бреннайзен, Бар і Фолленвайдер, 1997). Псилоцин зазвичай з'являється в плазмі протягом 15 хвилин після перорального прийому. Період напіввиведення псилоцибіну після перорального прийому псилоцибіну становить приблизно  $3 \pm 1,1$  години, і його можна виявити протягом 24 годин після прийому (Браун та ін., 2017). Рівні псилоцибіну досягали піку приблизно через 80 хвилин, але пікова концентрація псилоцибіну досягала більш поступово у одних осіб, ніж у інших, що свідчить про те, що швидкість метаболізму може відрізнятися у різних людей (Браун та ін., 2017). Концентрація псилоцибіну в плазмі безпосередньо співвідноситься з неокортикальними 5-HT<sub>2A</sub> та суб'єктивною оцінкою його психоактивних ефектів (Мадсен та ін., 2019).

Псилоцин метаболізується до 4-гідроксиіндол-3-оцтової кислоти шляхом дезамінування та деметилування за допомогою печінкових ферментів, таких як моноаміноксидаза та альдегіддегідрогеназа (Малюнок 5.1-1) (Хаслер, Буркен, Бреннайзен, Бер та ін., 1997). Псилоцин також інтенсивно глюкуронізується сімейством ферментів ELA-глюкуронозилтрансферази (УГТ), з найвищою активністю глюкуронізації, яку демонструє UGT1A10 (Маневський та ін., 2010). Було доведено, що кількість глюкуроніду псилоцибіну, що виводиться нирками, перевищує кількість самого псилоцибіну протягом 24 годин, а аналіз псилоцибіну в сечі протягом 24 годин після прийому одноразової дози показав, що менше 4% загального кліренсу псилоцибіну відбувається шляхом виведення з сечею (Хаслер, Буркен, Бреннайзен і Фолленвайдер, 2002). Фармакокінетика псилоцибіну (як псилоцибіну) має лінійний характер у діапазоні доз 0,3-0,6 мг/кг (Браун та ін., 2017; Хаслер та ін., 2002).

Малюнок 5.1-1: Метаболізм псилоцибіну.



## 5.2. Фармакологія людини

Дослідження з використанням позитронної емісійної томографії (ПЕТ) показали, що прийом псилоцибіну (15 або 20 мг перорально) збільшував абсолютну швидкість метаболізму глюкози в лобовій і, меншою мірою, в інших ділянках кори, а також у смугастій і лімбичній підкіркових структурах у здорових учасників, що дозволяє припустити, що деякі з ключових поведінкових впливів псилоцибіну пов'язані з лобовою корою головного мозку (Гузуліс-Майфранк, Шрекенбергер та ін., 1999; Фолленвайдер і Гейер, 2001; Фолленвайдер та ін., 1997). Хоча класичні психоделіки, включаючи псилоцибін, відрізняються за своїм специфічним репертуаром ступенів спорідненості до рецепторів зв'язування з різними рецепторними ділянками, ці агенти мають спільний агонізм на ділянці серотонінових рецепторів 5HT<sub>2A</sub> (Кархарт-Харріс та ін., 2014; Ніколс, 2016; Фолленвайдер і Кометер, 2010). Було виявлено, що попередня обробка антагоністом кетансерином серотонінових рецепторів

5HT2A блокує більшість експериментальних/емоційних/психоделічних ефектів психоделічних сполук у людей (включаючи різке підвищення позитивного настрою) (Кометер та ін., 2012; Фолленвайдер, Фолленвайдер-Шерпенхуizen, Баблер, Фогель і Хелль, 1998). Стимуляція рецепторів 5HT2A деполаризує пірамідні нейрони шару 5, що призводить до підвищеного рівня збудження (Агаджанян і Марек, 1997; Андраде, 2011). Таке посилене збудження в прифронтальній корі призводить до підвищення активності глутаматергічної реципрокної мережі, яка може бути пригнічена не тільки антагоністами рецепторів 5HT2A, але й антагоністами декількох глутаматних рецепторів, включаючи рецептор АМПК (альфа-аміно-3-гідроксил-5-метил-4-ізоксазол-пропіонової кислоти), які все частіше залучаються до патофізіології депресії (Маенг і Зарате, 2007).

Останні дані свідчать про те, що психоделічні агоністи мають виразні біологічні ефекти, яких немає у непсиходелічних агоністів 5HT2A. Психоделічні, але не непсиходелічні агоністи 5HT2A через взаємодію рецептор-рецептор посилюють сигналізацію через дофаміновий D2-рецептор у вентральному стріатумі, що представляє значний інтерес, враховуючи, що підвищена активність дофаміну в цій ділянці співвідноситься з ейфорією у відповідь на псилоцибін (Фолленвайдер, Вонтобель, Хелл, і Ліндерс, 1999), і з урахуванням того, що повідомлялося про порушення в рецепторі D2 в тій же ділянці мозку у пацієнтів з великою депресією (Пей та ін.), 2010). Результати нещодавніх досліджень вказують на те, що психоделічні та непсиходелічні агоністи 5HT2A також по-різному регулюють внутрішньоклітинні сигнальні шляхи в пірамідних нейронах, що призводить до відмінностей в експресії наступних сигнальних білків, таких як бета-аррестин 2 і білок ранньої відповіді зростання 1 (РВ31) (Гонзалез-Маесо та ін., 2007; Шмід, Рахаль і Бон, 2008). Хоча агонізм 5HT2A широко визнаний в якості основної дії класичних психоделічних агентів, псилоцибін має меншу спорідненість до широкого спектру інших пре- і постсинаптичних рецепторів серотоніну і дофаміну, а також до транспортера зворотного захоплення серотоніну (Тильш, Паленічек, Горачек, 2014). Псилоцибін активує рецептори 5HT1A, що може сприяти антидепресивним/антитривожним наслідкам.

Доведено, що концентрація псилоцибіну в плазмі безпосередньо залежить від заповнення неокортикальних 5-HT2A-рецепторів, а також від суб'єктивної оцінки його психоактивних ефектів (Мадсен та ін., 2019). Одноразова пероральна доза псилоцибіну (від 3 до 30 мг) призводила до дозозалежного заповнення 5-HT2A-рецепторів до 72%. Крім того, суб'єктивна інтенсивність залежить як від заповнення 5-HT2A-рецепторів, так і від рівня псилоцибіну.

## 5.3. Підсумки клінічних досліджень

### 5.3.1. Вступ

В академічному середовищі завершилися клінічні дослідження з вивчення безпеки та попередньої ефективності перорального прийому псилоцибіну в поєднанні з терапією для покращення когнітивних функцій, результати яких підсумовані в цьому розділі. Ці дослідження, в яких взяли участь 302 дорослих учасники, включали



відкриті дослідження з підвищенням дози, а також рандомізовані подвійні сліпі дослідження, в яких брали участь як здорові добровольці, так і різні підгрупи населення з різними медичними показаннями (Таблиця 5.3-1).

З 302 учасників, залучених до цих досліджень, 290 отримали щонайменше одну дозу псилоцибіну перорально, 204 учасника – дві дози, 71 учасник – три дози і 14 учасників – чотири дози (схеми дозування в дослідженнях різнилися і описані в наступних розділах). Загалом було введено 579 доз псилоцибіну перорально. Дози, що застосовувалися в клінічних дослідженнях, коливалися від «дуже низької дози» (45 мкг/кг) до «високої дози» (600 мкг/кг; 0,6 мг/кг), що відповідає дозам від 3,15 мг до 42 мг для людини вагою 70 кг.

**Таблиця 5.3-1: Підсумки проведених клінічних досліджень перорального застосування псилоцибіну**

Дослідження	Посилання	План дослідження	Опис	Кількість учасників	Населення (вік)	Доза
<i>Клінічні дослідження за участю здорових людей</i>						
Вісконсінський університет	<i>Браун та ін.; Клінічна фармакокінетика, 2017</i>	Немаскований, з наростаючою дозою	ФК пероральної форми псилоцибіну у здорових дорослих	12	Здорові дорослі	0,3, 0,45, 0,6 мг/кг (перорально, зі збільшенням дози кожні чотири тижні)
Цюріхський університет	<i>Студерус та ін.; Ж. Психофармакологія, 2011</i>	Ретроспективний аналіз	Гострі, короткострокові та довгострокові суб'єктивні дії за результатами раніше проведених подвійних сліпих, плацебо-контрольованих експериментальних досліджень	110	Здорові дорослі	1-4 дози псилоцибіну перорально (45-315 мкг/кг) перорально, зі збільшенням дози кожні чотири тижні)
<i>Клінічні дослідження у людей, які страждають на депресію та тривогу, з нав'язливо-маніакальним розладом (НМР) та зловживанням психоактивними речовинами</i> <i>Зловживання/залежність</i>						
ВДР Джонса Хопкінса	<i>Девіс та ін.; ЖАМА Психіатрія 2020</i>	Рандомізоване, контрольоване, зі списком черговості, в якому пацієнти отримували псилоцибін приблизно через 4 тижні після групи негайного лікування	Ефективність двох доз псилоцибіну	27	Дорослі з ВДР (40 ± 12 років)	20 мг/70 кг, 30 мг/70 кг; з інтервалом 1,6 тижня

Таблиця 5.3-1: Продовження

Дослідження	Посилання	План дослідження	Опис	Кількість учасників	Населення (вік)	Доза
Аризонський університет	Морено та ін; <i>Журнал Клінічна психіатрія</i> , 2006	Немасковані, зі збільшенням дози, концептуальні дослідження	Безпека та клінічні прояви 4-х доз псилоцибіну у пацієнтів з симптоматичним НМР	9	Дорослі з НМР (26-62 роки)	Псилоцибін перорально, 1x100 мкг/кг (низька доза), 1x200 мкг/кг (середня доза) та 1x300 мкг/кг (висока доза) послідовно, з 1x25 мкг/кг (дуже низька доза) вводиться випадковим чином
Університет Нью-Мексико	Богеншутц та ін.; <i>Ж Психофармакологія</i> , 2015	Однорупові, додозалежні концептуальні дослідження	Сильний вплив на алкогольно-залежних пацієнтів	10	Дорослі з сильною алкогольною залежністю (25-65 років)	Псилоцибін перорально, 1x0,3 мг/кг та 1x0,3 або 0,4 мг/кг з інтервалом чотири тижні
Університет Джона Хопкінса (Пютюн)	Джонсон та ін; <i>Ж Психофармакологія</i> , 2014	Немасковані, зі збільшенням дози	Безпека та доцільність як доповнення до лікування для відмови від куріння	15	Нікотино-залежні дорослі курці (26-65 років)	Псилоцибін перорально, 1x20 мг/70 кг (низька доза), 1x 30 мг/70 кг (висока доза) та 1x додаткове дозування (низька або висока)
Лондонський імперський коледж	Кархарт-Харріс та ін.; <i>Ланцет Психіатрія</i> , 2016 та Кархарт-Харріс та ін; <i>Психофармакологія</i> , 2018	Немасковані, зі збільшенням дози дослідження здійсненості	Результати безпеки та ефективності до 6 місяців	20	Дорослі з помірною або тяжкою ТРД депресією (30-64 роки)	Псилоцибін перорально, 1x10 мг (низька доза), 1x25 мг (висока доза) з інтервалом в один тиждень
Медцентр Харбор-КУЛА	Гроб та ін; <i>Архів загальної психіатрії</i> , 2011	Рандомізований, подвійний сліпий, плацебо-контрольований, перехресний	Безпека та ефективність у пацієнтів на пізніх стадіях раку з тривожними розладами	12	Дорослі з прогресуючим раком та реактивними тривожними розладами (26-58 років)	0,2 мг/кг (1x псилоцибін перорально, 1x плацебо перорально)
Джонс Хопкінс	Гріффітс та ін; <i>Ж Психофармакологія</i> , 2016	Рандомізований, подвійний сліпий, перехресний	Вплив дози псилоцибіну (низької та високої) на тривожні та депресивні розлади, загострені діагнозом раку	56 <sup>a</sup>	Дорослі онкохворі (56 <sup>b</sup> років)	Псилоцибін перорально, 1x0,014 мг/кг або 0,042 мг/кг (низька доза) / 1x0,31 мг/кг або 0,43 мг/кг (висока доза) <sup>c</sup>
НІУ	Росс та ін.; <i>Ж Психофармакологія</i> , 2016 (ДСПС за Агін-Лібес та ін., 2020)	Рандомізований, подвійний сліпий, плацебо-контрольований, перехресний	Ефективність одноразової дози щодо клінічно значущої тривоги або депресії	29 <sup>d</sup>	Дорослі з діагнозом рак (22-75 років)	0,3 мг/кг псилоцибіну перорально або 250 мг плацебо перорально

ДСПС: довгострокове подальше спостереження; ВДР: великий депресивний розлад; НІУ: Нью-Йоркський університет; НМР: нав'язливо-маніакальний розлад; ФК: фармакокінетика; ТРД: терапевтично резистентна депресія; КУЛА: Каліфорнійський університет у Лос-Анжелесі

- a П'ятдесят шість (56) учасників були рандомізовані, але 51 пройшов принаймні одну сесію
- b Середній вік для N=51 учасника
- c Початкова висока доза 0,43 мг/кг була знижена до 0,31 мг/кг (22 мг/70 кг) після того, як двоє з перших трьох учасників, які отримували 0,43 мг/кг, припинили участь у дослідженні (один через блювоту невдовзі після прийому капсул, а інший з особистих причин). Низька доза/плацебо була зменшена з 0,043 мг/кг до 0,014 мг/кг після виходу з дослідження 12 учасників через побоювання, що доза 0,43 мг/кг (3 мг/70 кг) не може виступати в якості неактивного плацебо.
- d Тридцять один (31) учасник був рандомізований, але 29 пройшли принаймні одну сесію

## 5.3.2. Клінічні дослідження з безпеки та фармакокінетики

### 5.3.2.1. Дослідження Вісконсинського університету

У цьому одноразовому, відкритому клінічному дослідженні з підвищенням дози оцінювали фармакокінетику пероральної форми псилоцибіну у здорових дорослих (Браун та ін., 2017). Це дослідження проводилося з метою опису фармакокінетики та профілю безпеки псилоцибіну в послідовних, зростаючих пероральних дозах 0,3, 0,45 та 0,6 мг/кг у 12 здорових дорослих. Середня вага цих учасників становила 78,1 кг з діапазоном 60,9-119,8 кг. Середні дози для кожного рівня дозування, що визначалися за середньою вагою учасників, становили 23,4 мг (0,3 мг/кг), 35,1 мг (0,45 мг/кг) та 46,9 мг псилоцибіну перорально (0,6 мг/кг). Середня доза на рівні 0,3 мг/кг, яка була найнижчою дозою, протестованою в цьому дослідженні, була б подібною до пероральної дози псилоцибіну 25 мг. Дози вводили з інтервалом щонайменше чотири тижні, а за учасниками спостерігали протягом 24 годин, причому відправною точкою був час введення дози. Учасники отримували стандартний сніданок і приймали псилоцибін, запиваючи його 360 мл води. Оцінки включали вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і температури перед прийомом, через 15, 30, 45, 60, 90, 120 хвилин, а також через 3, 4, 6, 8, 12, 18 і 24 години після прийому дози. Стандартні 12-канальні ЕКГ були отримані перед дозою, а також через 2, 4 та 8 годин після прийому дози.

Зразки крові для оцінки ФК відбирали до прийому дози, а також через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18 і 24 години після прийому дози, а сечу - через 24 години після прийому дози. Зразки крові та сечі аналізували за допомогою валідованого ЖХ-МС/МС аналізу на псилоцибін та псилоцин з нижньою межею кількісного аналізу (НМКА) для псилоцину в плазмі та сечі 0,5 та 5,0 нг/мл, відповідно.

#### 5.3.2.1.1. Результати

У це дослідження було включено дванадцять учасників, які відповідали критеріям включення/виключення. Одного учасника було вилучено з дослідження та замінено, оскільки зразки крові неможливо було отримати з постійного катетера або венопункції

в будь-який момент часу після введення першої дози. Один учасник отримав лише одну з трьох запланованих доз через гіпертензію, не пов'язану з прийомом досліджуваного препарату. Третій учасник отримав лише дві дози псилоцибіну через нездатність продовжувати участь у дослідженні, не пов'язану з прийомом досліджуваного препарату. Загалом було введено 33 з 36 запланованих доз.

Дозування учасників дослідження та демографічні дані за групами доз наведено в [Таблиці 5.3-2](#).

Доза псилоцибіну (мг/кг)	Кількість учасників (Ч/Ж)	Середня вага тіла (кг)	Виявлені моделі поведінки
0,30	12 (10/2)	71,2 (62,8 – 122)	19 – 37
0,45	11 (9/2)	69,2 (60,2 – 119,9)	27 – 54
0,60	10 (8/2)	71,7 (60,4 – 98,6)	36 – 59

Ж: жінки; Ч: чоловіки

### 5.3.2.1.2. Фармакокінетика

Після одноразового введення псилоцибіну в дозах 0,3, 0,45 і 0,6 мг/кг у плазмі або сечі не було виявлено початкового псилоцибіну, що підтверджує швидкий метаболізм псилоцибіну до псилоцину, ймовірно, шляхом люмінесцентного дефосфорилування та дефосфорилування першого проходження ([Дініс-Олівейра, 2017](#)). Кінетика подальших метаболітів псилоцибіну не була визначена.

Псилоцин продемонстрував лінійну фармакокінетику в діапазоні доз 0,3-0,6 мг/кг. Цей діапазон доз охоплює запропоновану клінічну дозу 25 мг, яка для людини вагою 70 кг майже еквівалентна дозі 0,30 мг/кг. Період напіввиведення псилоцину становив приблизно 2,5-3 години, а уявний обсяг розподілу ( $V_c/F$ ) – 298 л. Середні параметри ФК псилоцину для всіх 12 учасників дослідження представлені у [Таблиці 5.3-3](#), а криві залежності концентрації псилоцину в плазмі від часу представлені на [Малюнку 5.3-1](#).

Збір сечі за 24 години після введення псилоцибіну дозволив визначити нирковий кліренс псилоцибіну, виходячи з кількості псилоцибіну в сукупному зборі сечі за 24 години та ПФК<sub>0-24год</sub> псилоцибіну в плазмі. Нирковий кліренс псилоцину становив менше 2% від загального кліренсу, що подібно до 3,4% ниркової екскреції, про яку раніше повідомляв Хаслер ([2002](#)). Крім того, нирковий кліренс псилоцину становив 58% від виміряного кліренсу креатиніну.

Незважаючи на те, що розмір вибірки в дослідженні обмежений, очевидного впливу внутрішніх факторів на кінетику псилоцину виявлено не було; також не було виявлено впливу статі або віку на виведення псилоцину з організму.

Таблиця 5.3-3: Фармакокінетичні параметри псилоцину в плазмі крові (середнє значення ± СКП [діапазон])

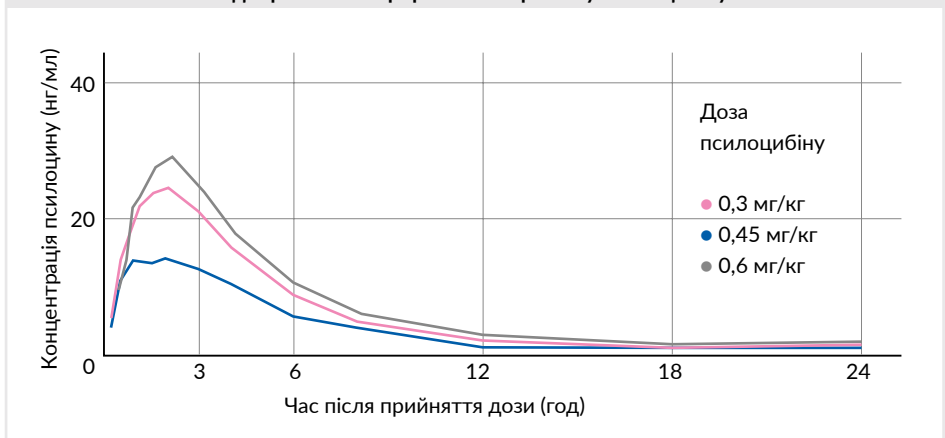
Доза псилоцибіну (мг/кг)	N	ПФК <sub>0-24год</sub> (нг·год/мл)	ПФК <sub>0-беск</sub> (нг·год/мл)	K <sub>МАКС</sub> (нг/мл)	T <sub>МАКС</sub> (год)	T <sub>1/2</sub> (год)
0,30	12	79,1 ± 8 (432,6-147)	83 ± 8 (44-151)	16,9 ± 1,4 (11,0-30,6)	2,14 (0,97-7,65)	2,69 (1,52-5,49)
0,45	11	130 ± 13,5 (823-228)	135 ± 13 (876,6-232)	27,8 ± 2,5 (15,8-43,3)	2,15 (0,93-4,17)	2,86 (2,13-18,6)
0,60	10	151 ± 15 (74-223)	156 ± 15 (78-227)	35,3 ± 3,8 (16,4-54,1)	2,22 (0,73-3,43)	3,67 (2,42-7,71)

AUC: площа під кривою залежності концентрації препарату від часу виведення; K<sub>МАКС</sub>: максимальна концентрація псилоцину в плазмі; N: загальна кількість учасників; СКП: середня квадратична помилка середнього; T<sub>МАКС</sub>: час досягнення максимальної концентрації псилоцину; t<sub>1/2</sub>: кінцевий період напіввиведення.

Дані представлені як середнє значення ± СКП (діапазон), за винятком T<sub>МАКС</sub> і t<sub>1/2</sub>, де представлена медіана (діапазон). Значення діапазону T<sub>МАКС</sub> (у дужках) відображають час, що минув після прийому препарату, у годинах.

Джерело: Пол Хатсон – особисте повідомлення

Малюнок 5.3-1: Середні концентрації псилоцибіну в плазмі крові у здорових людей після одноразового перорального прийому псилоцибіну



### 5.3.2.1.3. Побічні явища

Загалом, усі три дози добре переносилися фізично та психологічно, і жодних серйозних фізичних або психологічних небажаних явищ (НЯ), що виникали під час або протягом 30 днів після прийому будь-якої дози не було зареєстровано. Найчастішими НЯ, пов'язаними з ІП, були легка гіпертензія (22 випадки, 83% учасників), легка брадикардія (22 випадки, 58%), легкий головний біль (14 випадків, 75%) і легка тахікардія (12 випадків, 50%) (Таблиця 5.3-4). Повідомлялося про п'ять помірних епізодів гіпертензії (33% учасників). Не було виявлено кореляції між величиною дози та частотою небажаних явищ. Підвищення артеріального тиску було транзиторним і зазвичай минало протягом 8 годин. Десять з 14 (71%) випадків головного болю були усунені за допомогою ацетаминофену (650 мг). Інші доступні ліки не застосовували (лоразепам, діазепам, нітрогліцерин, карведилол та галоперидол внутрішньовенно) (Особисте повідомлення, Пол Хатсон, д-р фарм. наук).

Були зареєстровані всі очікувані та неочікувані небажані явища, що виникали з моменту включення в дослідження до 30-денного візиту після прийому останньої дози. Ступінь тяжкості небажаних явищ оцінювали за критеріями Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ (ЗТКНЯ), версія 4.

Таблиця 5.3-4: Підсумок небажаних явищ, спричинених дозуванням псилоцибіну \*

Опис небажаного явища **	Загальна кількість явищ	Кількість учасників	Кількість учасників, які повідомили про явище		
			0,3 мг/кг	0,45 мг/кг	0,60 мг/кг
підв. артер. тиск (незначний)	22	10/12 (83%)	8	8	6
підв. артер. тиск (помірний)	5	4/12 (33%)	2	2	1
підв. артер. тиск (незначний)	1	1/12 (8%)	0	0	1
брадикардія (незначна)	22	7/12 (58%)	8	7	7
тахікардія (незначна)	12	6/12 (50%)	5	1	4
головний біль (незначний)	14	9/12 (75%)	5	5	4
підвищена тем-ра (незначна)	6	5/12 (42%)	0	1	5
втома (незначна)	5	4/12 (33%)	1	1	3
нудота (незначна)	4	3/12 (25%)	2	2	0
діарея (незначна)	1	1/12 (8%)	0	0	1
головокружіння (незначне)	1	1/12 (8%)	0	0	1

\* Дані не опубліковані і були отримані шляхом особистого спілкування з виконавцями дослідження.

\*\* Про НЯ повідомлялося протягом 24 годин після прийому препарату. Незначна артеріальна гіпертензія визначалася як САТ від 140 до 159 мм рт.ст. або ДАТ від 90 до 99 мм рт.ст.; помірна артеріальна гіпертензія визначалася як САТ  $\geq 160$  мм рт.ст. або ДАТ  $\geq 100$  мм рт.ст.; незначна гіпотензія визначалася як САТ  $< 90$  мм рт.ст. з ДАТ  $< 60$  мм рт.ст., брадикардія визначалася як  $< 60$  уд/хв; тахікардія – як головний біль понад 100 уд/хв; незначне підвищення температури тіла – як  $< 39,0$  °C.

#### **5.3.2.1.4. Висновок**

У цьому дослідженні псилоцибін добре переносився, а параметри ФК в діапазоні зростаючих доз виявилися лінійними.

#### **5.3.2.2. Оцінка впливу псилоцибіну на інтервал QT (ретроспективний аналіз фармакокінетичного дослідження Віконсинського університету)**

Потенціал проаритмічного ефекту псилоцибіну оцінювали за допомогою аналізу концентрація-інтервал-QT з немаскованого дослідження одноразової наростаючої дози псилоцибіну, описаного в Розділі 5.3.2.1. (Дахман та ін., 2020). У цьому дослідженні реєстрували 12-канальні ЕКГ до прийому псилоцибіну (базовий рівень) та через 2, 4 і 8 годин після прийому дози, а дані аналізували залежно від концентрації псилоцибіну в плазмі крові. ЕКГ були перераховані електрофізіологом, а поправки QT на частоту серцевих скорочень (ЧСС) були виконані за формулою Базетта (QTcB) та Фридеріція (QTcF). Під час аналізу було визначено, що QTcF є кращим методом корекції інтервалу QT, і тому в подальшому розглядалася тільки QTcF.

Концентрації псилоцибіну в плазмі були повторно досліджені з використанням індивідуальних фіксованих доз псилоцибіну в мг замість стандартизованих доз, розрахованих на масу тіла (мг/кг), що використовувалися в дослідженні. Це дозволило отримати діапазони доз, які були репрезентативними для терапевтичної дози 25 мг або суб- та надтерапевтичних доз:

19 – 22 мг (N=8)

26 – 31 мг (N=9)

32 – 41 мг (N=7)

42 – 59 мг (N=9)

Взаємозв'язок між концентрацією псилоцибіну та зміною інтервалу QT ( $\Delta QT$ ) від вихідного рівня моделювали за допомогою популяційного підходу зі змішаними ефектами. Дослідницький аналіз середніх профілів ФК псилоцибіну та середніх змін у частоті серцевих скорочень ( $\Delta ЧСС$ ) та інтервалу QT ( $\Delta QT$ ) у порівнянні з вихідним рівнем були проведені з використанням номінальних часових точок та вищезгаданих відсортованих індивідуальних фіксованих дозових груп.

#### **5.3.2.2.1. Результати**

Пероральний прийом псилоцибіну призводив до збільшення частоти серцевих скорочень, з дещо більшою середньою зміною частоти серцевих скорочень ( $\Delta ЧСС$ )

від вихідного рівня при вищих дозах псилоцибіну та відповідній вищій експозиції псилоцибіну (Таблиця 5.3-5). Максимальна середня  $\Delta$ ЧСС спостерігалася в момент досягнення псилоцином  $K_{\text{макс}}$  (тобто через 2 години після прийому) майже у всіх дозових групах псилоцибіну, а середня  $\Delta$ ЧСС зменшувалася зі зниженням концентрації псилоцину в наступні часові точки. Середнє значення  $\Delta$ ЧСС (верхня межа 2-стороннього 90% довірчого інтервалу [ДІ] для середнього значення  $\Delta$ ЧСС) показано в Таблиці 5.3-5.

Таблиця 5.3-5:  $\Delta$ ЧСС та експозиція псилоцину за дозовими квантилями

Діапазон доз псилоцибіну (мг)	Н	Час (год)	Середня концентрація псилоцину (нг/мл) (90% ДІ)	Середнє значення $\Delta$ ЧСС (уд/хв) (90% ДІ)
19 - 22	8	2	13,2 (8,5 - 17,9)	1,0 (-8,4 - 10,4)
26 - 31	8	2	18,0 (12 - 24)	5,8 (-3,4 - 14,9)
32 - 41	7	2	23,1 (3,1 - 43,1)	6,0 (-0,4 - 12,4)
42 - 59	8	2	31,8 (14,7 - 48,8)	8,0 (1,0 - 15,0)

Дані не опубліковані і були отримані від учасників дослідження.

$\Delta$ ЧСС: зміна частоти серцевих скорочень від вихідного рівня; ДІ: довірчий інтервал; Н: кількість учасників/спостережень у 2-годинній точці часу після прийому дози.

В цьому дослідженні виявлено значний, але неглибокий зв'язок К-QT для пероральних доз псилоцибіну від 0,3 до 0,6 мг/кг (що відповідає абсолютним дозам від 19 до 59 мг); псилоцибін позитивно впливав на подовження QTcF, з лінійним зв'язком між  $K_{\text{макс}}$  псилоцибіну та  $\Delta$ QTcF. Не було ніякої затримки у часовому перебігу ФК псилоцину та зміні  $\Delta$ QTcF, причому максимум  $\Delta$ QTcF спостерігався під час пікової концентрації псилоцину. У жодного учасника дослідження інтервал QTcF не перевищував 450 мсек, лише від 4% до 8% учасників мали  $\Delta$ QTcF між 30 мсек і 60 мсек, і жоден учасник не мав  $\Delta$ QTcF вище 60 мсек. У найвищому дозовому квантилі псилоцибіну (від 42 до 59 мг) середня зміна  $\Delta$ QTcF під час досягнення  $K_{\text{макс}}$  псилоцибіну (через 2 години після прийому) становила 15 мсек; це спостерігалось при середній концентрації псилоцибіну у плазмі ~32 нг/мл. Верхня межа 90% ДІ моделі передбачала, що середній  $\Delta$ QTcF перетинав 10 мсек при концентрації псилоцину 31,1 нг/мл. Ця порогова концентрація значно перевищує очікуваний діапазон максимальних концентрацій псилоцину для терапевтичної дози псилоцибіну 25 мг.



Для запропонованої терапевтичної дози 25 мг псилоцибіну очікувана середня  $K_{\max}$  псилоцибіну становить приблизно 18,7 нг/мл. Відповідна верхня межа 90% ДІ прогнозованого середнього значення  $\Delta QTcF$  при цій експозиції становить 6,6 мсек.

Середні прогнозовані значення  $\Delta QTcF$  в залежності від концентрації псилоцину та розподіл максимальних концентрацій псилоцину в кожному дозовому квартилі показано на [Малюнку 5.3-2](#) (верхня та нижня панелі відповідно).

Таблиця 5.3-6:  $\Delta QTcF$  та показник псилоцину за дозовими квартилями

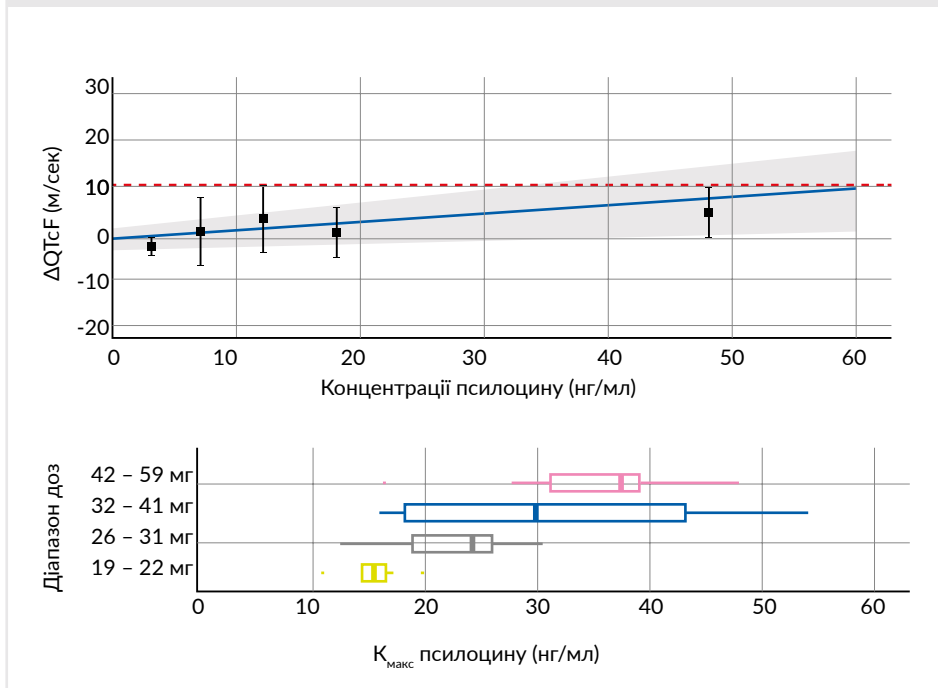
Діапазон доз псилоцибіну (мг)	Н	Час (год)	Середня концентрація псилоцину (нг/мл) (90% ДІ)	Середнє значення $\Delta QTcF$ (мсек) (90% ДІ)
19 – 22	8	2	13,2 (8,5 – 17,9)	-1,1 (-11,5 – 9,2)
	8	4	9,4 (1,2 – 17,6)	2,9 (-4,7 – 10,4)
	8	8	2,5 (0,6 – 4,5)	-6,2 (-17,4 – 4,9)
26 – 31	8	2	18,0 (12 – 24)	-3,9 (-7,7 – 0,0)
	8	4	13,4 (3,2 – 23,7)	-5,1 (-11,6 – 1,4)
	6	8	3,8 (0 – 9)	-9,7 (-20,1 – 0,8)
32 – 41	7	2	23,1 (3,1 – 43,1)	0,1 (-3,8 – 4,1)
	7	4	13,7 (6,5 – 20,8)	3,4 (-9,9 – 16,8)
	7	8	6,0 (0 – 14,7)	1,0 (-10,9 – 12,9)
42 – 59	8	2	31,8 (14,7 – 48,8)	15,0 (3,1 – 26,9)
	9	4	19,5 (4,6 – 34,4)	6,9 (-3,1 – 16,8)
	9	8	5,3 (1 – 9,6)	1,3 (-10,6 – 13,3)

Дані не опубліковані і були отримані від учасників дослідження.

ДЧСС: зміна частоти серцевих скорочень від початкового рівня; ДІ: довірчий інтервал; Н: кількість учасників/спостережень.

**Малюнок 5.3-2: Середнє прогнозоване значення  $\Delta QTCF$  залежно від концентрації псилоцину (верхній графік) та розподіл максимальних концентрацій псилоцину в кожному дозовому квантилі (нижній графік).**

На верхньому графіку заштрихована сіра область представляє 90% довірчий інтервал навколо середнього прогнозованого значення  $\Delta QTCF$  (суцільна синя лінія). Квадратні крапки з похибками представляють середнє значення і 90% довірчий інтервал  $\Delta QTCF$  в кожному квантилі концентрацій псилоцину.



### 5.3.2.3. Цюрихський університет

Там було проведено ретроспективний аналіз гострих, короткострокових і довгострокових суб'єктивних дій псилоцибіну на здорових людей з восьми раніше проведених подвійних сліпих плацебо-контрольованих експериментальних досліджень (Таблиця 5.3-7) (Студерус та ін., 2011). Псилоцибін давали перорально або в одноразовій дозі, або в діапазоні до чотирьох доз на одного учасника, причому величина дози коливалася в межах від 45 до 315 мкг/кг. Усі дослідження проводилися в одній лабораторії протягом 10 років і включали аналіз гострих і стійких дій в результаті 228 сеансів вживання псилоцибіну у 110 здорових добровольців. Для досліджень збільшення дози вони були рандомізовані та розділені щонайменше на 14 днів, і кожен доброволець отримував плацебо на додаток до перорального прийому псилоцибіну.

Таблиця 5.3-7: Дослідження з пероральним прийомом псилоцибіну, включені до досліджень Студерус та ін., 2011

Опис дослідження	Дозування псилоцибіну	Кількість учасників, які отримали принаймні одну дозу псилоцибіну	Дуже мала доза (45 мкг/кг)	Мала доза (115–125 мкг/кг)	Середня доза (115–260 мкг/кг)	Висока доза (315 мкг/кг)
1. Дослідження «доза-ефект» щодо гострих психологічних та фізіологічних дій псилоцибіну	1) 45 мкг/кг 2) 115 мкг/кг 3) 215 мкг/кг 4) 315 мкг/кг	8	8	8	8	8
2. Сильний вплив псилоцибіну на когнітивні функції та суб'єктивний досвід	1) 115 мкг/кг 2) 215 мкг/кг 3) 315 мкг/кг	16	-	16	16	16
3. Вплив псилоцибіну на мозкову активність з використанням H2O-PET	260 мкг/кг	12	-	-	12	-
4. Вплив псилоцибіну на передімпульсне гальмування переляку у здорових добровольців	1) 115 мкг/кг 2) 215 мкг/кг 3) 315 мкг/кг	20	-	17	17	18
5. Вплив псилоцибіну на швидкість і ритмічність чергування перцептивного суперництва	1) 115 мкг/кг 2) 250 мкг/кг	12	-	12	12	-
6. Дослідження взаємозв'язку між увагою, робочою пам'яттю та серотоніновими рецепторами 1A і 2A за допомогою псилоцибіну та кетансерину	1) 215 мкг/кг 2) 215 мкг/кг після попередньої обробки кетансерином	10	-	-	10	-
7. Вплив псилоцибіну на візуальну обробку: дослідження за допомогою ЕЕГ	1) 125 мкг/кг 2) 250 мкг/кг	21	-	21	18	-
8. Динаміка серотонінових рецепторів 5-HT <sub>2A</sub> в мозку людини після стимуляції псилоцибіном: дослідження за допомогою PET	250 мкг/кг	11	-	-	11	-
Загальна кількість учасників	-	110	8	74	104	42

### 5.3.2.3.1. Побічні явища

Псилоцибін загалом переносився досить добре. Про серйозні побічні явища (СПЯ) не повідомлялося. Найчастішими небажаними явищами, про які повідомляли самі пацієнти, були легкий головний біль і легка сонливість (втома, виснаження або брак енергії) одразу після прийому псилоцибіну. У цих випадках нормальна функціональність значною мірою відновлювалася через 24 години. Про скарги повідомляли через 24 години після прийому дози відповідно до опитувальника «Перелік скарг». У Таблиці 5.3-8 наведено повний перелік скарг учасників, диференційований за дозою та ефектом порівняно з плацебо, а також за середньою дозою порівняно з плацебо.

Таблиця 5.3-8: Перелік скарг через 24 години після прийому дози у здорових людей  
(Студерус та ін., 2011)

Скарги	Залежність ефекту від дози (N = 40)						Порівняння середніх доз (N = 72)			
	Пла- цебо	115 мкг/ кг	215 мкг/ кг	315 мкг/ кг	Зна- чення р	Істот- но	Пла- цебо	215- 250 мкг/ кг	Зна- чення р	Істот- но
Втома	12,5% (5)	40,0% (16)	35,0% (14)	60,0% (24)	<0,001	***	19,4% (14)	40,3% (29)	0,009	**
Знесилення	7,5% (3)	22,5% (9)	22,5% (9)	22,5% (9)	0,090		9,7% (7)	27,8% (20)	0,009	**
Головний біль, тиск у голові або лицьовий біль	2,5% (1)	12,5% (5)	22,5% (9)	37,5% (15)	<0,001	***	8,3% (6)	19,4% (14)	0,099	
Занепад сил	0,0% (0)	15,0% (6)	7,5% (3)	22,5% (9)	0,002	**	4,2% (3)	16,7% (12)	0,027	*
Надмірне бажання спати	2,5% (1)	10,0% (4)	10,0% (4)	15,0% (6)	0,177		6,9% (5)	12,5% (9)	0,386	
Проблеми з концентрацією уваги	5,0% (2)	7,5% (3)	7,5% (3)	17,5% (7)	0,015	*	4,2% (3)	13,9% (10)	0,046	*
Порушення самопочуття	2,5% (1)	10,0% (4)	5,0% (2)	22,5% (9)	0,005	**	2,8% (2)	12,5% (9)	0,023	*
Швидка виснаженість	2,5% (1)	12,5% (5)	10,0% (4)	17,5% (7)	0,064		4,2% (3)	8,3% (6)	0,371	
Замисленість	5,0% (2)	5,0% (2)	0,0% (0)	12,5% (5)	0,106		4,2% (3)	12,5% (9)	0,114	
Відсутність апетиту	0,0% (0)	7,5% (3)	5,0% (2)	17,5% (7)	0,015	*	1,4% (1)	9,7% (7)	0,077	
Біль у шиї або плечах	7,5% (3)	7,5% (3)	2,5% (1)	5,0% (2)	0,629		4,2% (3)	8,3% (6)	0,450	

Таблиця 5.3-1: Продовження

Скарги	Залежність ефекту від дози (N = 40)						Порівняння середніх доз (N = 72)			
	Пла-цебо	115 мкг/кг	215 мкг/кг	315 мкг/кг	Зна-чення р	Істот-но	Пла-цебо	215-250 мкг/кг	Зна-чення р	Істот-но
Дратівливість	5,0% (2)	10,0% (4)	5,0% (2)	7,5% (3)	0,768		2,8% (2)	5,6% (4)	0,683	
Сексуально збуджуючі фантазії	5,0% (2)	2,5% (1)	5,0% (2)	5,0% (2)	0,801		6,9% (5)	5,6% (4)	1,000	
Сильна спрага	2,5% (1)	5,0% (2)	5,0% (2)	0,0% (0)	0,468		1,4% (1)	9,7% (7)	0,077	
Важкість або втома в ногах	2,5% (1)	0,0% (0)	2,5% (1)	12,5% (5)	0,008	**	2,8% (2)	4,2% (3)	1,000	
Безсоння	2,5% (1)	0,0% (0)	7,5% (3)	5,0% (2)	0,290		1,4% (1)	6,9% (5)	0,221	
Відчуття здуття живота	5,0% (2)	0,0% (0)	5,0% (2)	2,5% (1)	0,300		2,8% (2)	5,6% (4)	0,617	
Біль у спині	2,5% (1)	5,0% (2)	2,5% (1)	2,5% (1)	0,896		2,8% (2)	5,6% (4)	0,683	
Занепокоєння з приводу професійних або особистих справ	0,0% (0)	5,0% (2)	2,5% (1)	5,0% (2)	0,532		4,2% (3)	4,2% (3)	1,000	
Похмурі думки	5,0% (2)	5,0% (2)	2,5% (1)	2,5% (1)	0,801		4,2% (3)	2,8% (2)	1,000	
Внутрішнє напруження	2,5% (1)	7,5% (3)	0,0% (0)	7,5% (3)	0,234		1,4% (1)	2,8% (2)	1,000	
Біль у животі або біль у шлунку	2,5% (1)	2,5% (1)	2,5% (1)	7,5% (3)	0,392		1,4% (1)	2,8% (2)	1,000	
Непереносимість певних запахів	0,0% (0)	2,5% (1)	2,5% (1)	5,0% (2)	0,494		1,4% (1)	5,6% (4)	0,371	
Нудота	0,0% (0)	7,5% (3)	5,0% (2)	2,5% (1)	0,232		0,0% (0)	4,2% (3)	0,248	
Занепокоєння	2,5% (1)	2,5% (1)	2,5% (1)	5,0% (2)	0,875		1,4% (1)	2,8% (2)	1,000	
Схильність до плачу	2,5% (1)	0,0% (0)	2,5% (1)	0,0% (0)	0,572		1,4% (1)	5,6% (4)	0,371	
Болі в суглобах	2,5% (1)	2,5% (1)	2,5% (1)	0,0% (0)	0,733		1,4% (1)	4,2% (3)	0,617	
Холодні ноги	2,5% (1)	0,0% (0)	2,5% (1)	2,5% (1)	0,801		1,4% (1)	4,2% (3)	0,617	
Замерзання	0,0% (0)	2,5% (1)	5,0% (2)	0,0% (0)	0,300		1,4% (1)	4,2% (3)	0,617	

Таблиця 5.3-1: Продовження

Скарги	Залежність ефекту від дози (N = 40)						Порівняння середніх доз (N = 72)			
	Пла- цебо	115 мкг/ кг	215 мкг/ кг	315 мкг/ кг	Зна- чення р	Істот- но	Пла- цебо	215- 250 мкг/ кг	Зна- чення р	Істот- но
Несамовитий апетит	5,0% (2)	2,5% (1)	2,5% (1)	0,0% (0)	0,494		2,8% (2)	1,4% (1)	1,000	
Біль у горлі або подразнення горла	5,0% (2)	0,0% (0)	0,0% (0)	7,5% (3)	0,101		2,8% (2)	0,0% (0)	0,480	
Легка задишка	2,5% (1)	7,5% (3)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,066		2,8% (2)	0,0% (0)	0,480	
Клубок у горлі або першіння в горлі	2,5% (1)	2,5% (1)	2,5% (1)	0,0% (0)	0,733		1,4% (1)	1,4% (1)	1,000	
Діарея	2,5% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	7,5% (3)	0,112		1,4% (1)	0,0% (0)	1,000	
Неспокійні ноги	5,0% (2)	2,5% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,300		2,8% (2)	0,0% (0)	0,480	
Непереносимість холоду	0,0% (0)	2,5% (1)	2,5% (1)	0,0% (0)	0,392		0,0% (0)	4,2% (3)	0,248	
Запаморочення	2,5% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	2,5% (1)	0,392		2,8% (2)	1,4% (1)	1,000	
Забудькуватість	0,0% (0)	0,0% (0)	2,5% (1)	5,0% (2)	0,194		0,0% (0)	2,8% (2)	0,480	
Утруднене ковтання	2,5% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	5,0% (2)	0,300		1,4% (1)	0,0% (0)	1,000	
Часті позиви до сечовипускання	2,5% (1)	0,0% (0)	2,5% (1)	0,0% (0)	0,572		1,4% (1)	1,4% (1)	1,000	
Значна пітливість	2,5% (1)	2,5% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,572		1,4% (1)	1,4% (1)	1,000	

П'ятеро учасників достроково припинили участь у дослідженнях. Троє були виведені з відповідних досліджень через побічні ефекти, спричинені псилоцибіном (двоє були виведені дослідником після незвичної інтенсивної реакції на низькі дози псилоцибіну, а один учасник був виведений дослідником після того, як у нього виникла транзиторна гіпотонічна реакція із запамороченням, непритомністю і блювотою після прийому низьких доз псилоцибіну), а двоє добровільно вийшли з дослідження після прийому високих доз псилоцибіну через симптоми тривоги. У кожному випадку всі симптоми повністю зникли до кінця дня прийому.

### 5.3.2.3.2. Аддиктогенний потенціал

Переважає більшість учасників (близько 90%) повідомили про «відсутність змін» у вживанні псилоцибіну після завершення лабораторних досліджень, а також про «відсутність змін» у загальних звичках вживання наркотичних речовин (наприклад, вживання алкоголю, нікотину, канабісу, МДМА). Ті, хто повідомляв про зміни, часто описували зменшення споживання. Зокрема, що стосується вживання псилоцибіну, то більша кількість учасників повідомила, що після завершення лабораторних досліджень вони вживають його рідше (5,6% від усіх учасників), ніж частіше (3,3% від усіх учасників).

### 5.3.2.3.3. Висновок

Отримані дані з восьми досліджень, перелічених у [Таблиці 5.3-7](#), продемонстрували, що псилоцибін був безпечним і добре переносився в умовах, в яких його застосовували. Небажані явища, як правило, класифікувалися як легкі та зникали протягом 24 годин.

### 5.3.2.4. Додаткові результати з безпеки в дослідженнях за участю здорових учасників

У наведених нижче дослідженнях представлені додаткові дані, пов'язані з моніторингом серцево-судинних та психологічних явищ. У першому дослідженні не проводився активний моніторинг фізичних несприятливих наслідків, про які повідомляли учасники, а в другому перевіряли лише попередньо визначену підгрупу фізичних несприятливих явищ (позіхання, нудота, спонтанна рухова активність і занепокоєння), які оцінювалися за шкалою від 0 до 4 балів за повідомленнями учасників. Результати включено з огляду на їхній зв'язок з гострими серцево-судинними та психологічними наслідками.

#### 5.3.2.4.1. Небажані явища

У першому дослідженні за участю 36 медично та психічно здорових дорослих одноразову дозу псилоцибіну (0,43 мг/кг) порівнювали з плацебо метилфенілату ([Гріффітс, Річардс, МакКанн, Джессі, 2006](#)). У групі в цілому псилоцибін підвищував систолічний тиск в середньому на 20 мм рт.ст. і діастолічний тиск в середньому на 12 мм рт.ст. Середня частота серцевих скорочень збільшувалася на 10 ударів на хвилину (уд/хв). Жоден учасник не потребував фармакологічного втручання через ці серцево-судинні наслідки. Одинадцять учасників (31%) відчували значну тривогу та/або дисфорію під час сеансів прийому псилоцибіну, а шестеро з них (17% від загальної кількості) пережили транзиторні епізоди параноїдальних ідей/ідей-орієнтирів, але жоден з них не потребував фармакологічного втручання. Усі гострі прояви зникали до кінця сеансів прийому псилоцибіну.

У другому дослідженні 18 медично та психічно здорових дорослих пройшли п'ять сеансів прийому препарату в дозах 0 (плацебо), 5, 10, 20 або 30 мг/кг відповідно, рандомізованих у зростаючому або спадаючому порядку ([Гріффітс та ін., 2011](#)). Усі

фізіологічні та психологічні НЯ показали сильну залежність «доза-відповідна реакція», яка зростала зі збільшенням дози. Середній піковий систолічний АТ для зростаючих доз становив 132,6, 143,3, 145,7, 145,7 і 153,1 мм рт.ст. відповідно. Середній піковий діастолічний тиск становив 77,5, 83,4, 83,9, 84,3 та 88,8 мм рт.ст. відповідно. Чотири максимальні показники АТ при застосуванні найвищої дози (0,43 мг/кг) становили 187/84, 166/64, 182/88 та 178/95 мм рт.ст. відповідно. Середня максимальна частота серцевих скорочень залежно від дози становила 74,8, 78,7, 77,9, 82,1 та 83,0 ударів на хвилину відповідно. Не було жодної необхідності у фармакологічних втручаннях у зв'язку з підвищенням артеріального тиску або частоти серцевих скорочень. Почуття тривоги і страху, а також параноїдальні ідеї або поведінкові ідеї також зростали в частоті під час сеансів прийому залежно від збільшення дози, будучи найбільш вираженими при найвищій дозі (0,43 мг/кг), ніж при інших дозах. Загалом, 39% учасників зазначили, що відчували сильну тривогу/страх у певний момент під час сеансу прийому.

Обидва ці дослідження включали 14-місячне спостереження, під час якого не було зареєстровано жодного випадку тривалого розладу сприйняття, спричиненого галюциногенами (ТРСГ). Довготривалих НЯ не було виявлено в жодній досліджуваній категорії учасників. Подальші опитування за результатами проведених досліджень не виявили жодних доказів того, що участь у дослідженні призвела до зловживання психоактивними речовинами, в тому числі алкоголем ([Гарсія-Ромеу, Гріффітс, Джонсон, 2014](#)).

### 5.3.3. Клінічні дослідження для альтернативних показань (ОКР та залежність)

#### 5.3.3.1. Дослідження Аризонського університету

У цьому відкритому концептуальному дослідженні з підвищенням дози вивчали безпеку чотирьох доз перорального прийому псилоцибіну у дев'яти дорослих учасників із симптоматичним нав'язливо-маніакальним розладом (НМР) ([Морено, Віганд, Тайтано та Дельгадо, 2006](#)). Підвищення дози відбувалося послідовно з 100 мг/кг (низька), 200 мг/кг (середня) та 300 мг/кг (висока) пероральних доз, 25 мг/кг (дуже низька) доза вводилася випадковим чином подвійним сліпим методом у будь-який час після першої дози; всі дози вводилися з інтервалом щонайменше в один тиждень. Для оцінки тяжкості симптомів obsесивно-компульсивного розладу використовували шкалу Йеля-Брауна (ОКШЙБ) та візуальну аналогову шкалу (ВАШ), які застосовували безпосередньо перед прийомом препарату, а також через чотири, вісім та 24 години після прийому дози.

##### 5.3.3.1.1. Результати

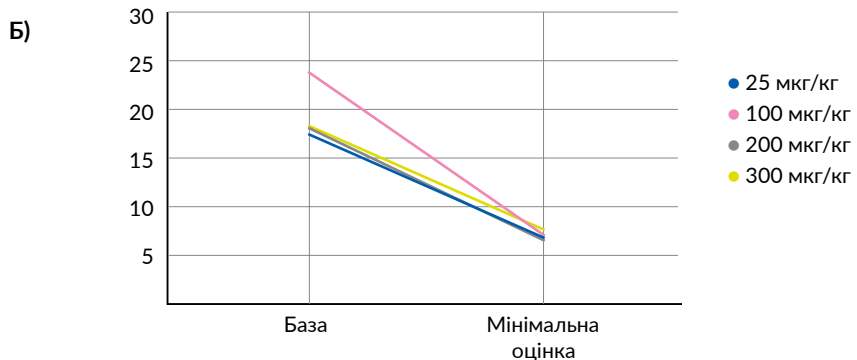
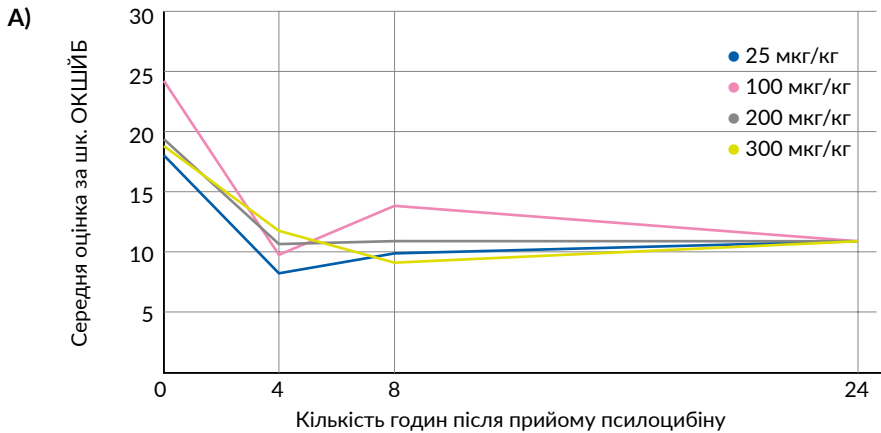
Дев'ять учасників (сім чоловіків і дві жінки), які відповідали критеріям включення, отримали загалом 29 пероральних доз псилоцибіну. Усі дев'ять осіб отримали низьку дозу псилоцибіну, семеро – середню та дуже низьку, а шестеро – всі чотири дози. Двоє учасників відмовилися від подальшої участі, не пов'язаної з досліджуванним продуктом, після прийому низької дози.



### 5.3.3.1.2. Медична ефективність

Зменшення симптомів МНР різного ступеня (23% - 100%) спостерігалось в усіх учасників принаймні під час одного прийому препарату за шкалою ОКШІБ (Малюнок 5.3-3). Залежності між дозою та зменшенням симптомів не спостерігалось, середній бал за шкалою ОКШІБ зменшувався після прийому кожного рівня дози (Малюнок 5.3-3).

Малюнок 5.3-3: Зниження балів за шкалою ОКШІБ для оцінки розладів НМР. А) Середні бали за шкалою ОКШІБ безпосередньо перед прийомом псилоцибіну та через 4, 8 і 24 години після прийому та Б) Середні бали за шкалою ОКШІБ до прийому псилоцибіну порівняно із середнім значенням найнижчих балів, отриманих (через 4, 8 або 24 години) після прийому, на одну дозу.



### 5.3.3.1.3. Побічні явища

У одного учасника спостерігався підвищений кров'яний тиск, який не був пов'язаний з психічним занепокоєнням або соматичними симптомами. Інших побічних реакцій не спостерігалось.

### 5.3.3.1.4. Висновок

За повідомленнями, псилоцибін був безпечним і добре переносився при всіх чотирьох рівнях доз і асоціювався з різким зменшенням основних симптомів НМР у невеликій групі дорослих з симптоматичним НМР.

## 5.3.3.2. Дослідження Університету з Нью-Мексико

Це було одногрупове дослідження з підвищенням дози для підтвердження концепції з метою кількісної оцінки сильного впливу псилоцибіну при пероральному прийомі у 10 дорослих учасників з алкогольною залежністю (чотири жінки) та отримання попередніх результатів і даних про безпеку (Богеншутц та ін., 2015). Учасники отримали 12-тижневе, 14-сеансове втручання з використанням керівництва з покрововими діями, що включало два сеанси відкритого перорального прийому псилоцибіну, перший – через чотири тижні психосоціального лікування (0,3 мг/кг), а другий – через вісім тижнів (0,3 мг/кг або 0,4 мг/кг). Життєві показники учасників контролювалися під час кожного візиту через 30, 60, 90 і 120 хвилин після прийому дози, а потім щогодини протягом наступних чотирьох годин. Під час наступних візитів проводилося психологічне оцінювання, а припинення вживання алкоголю контролювалося протягом 36 тижнів.

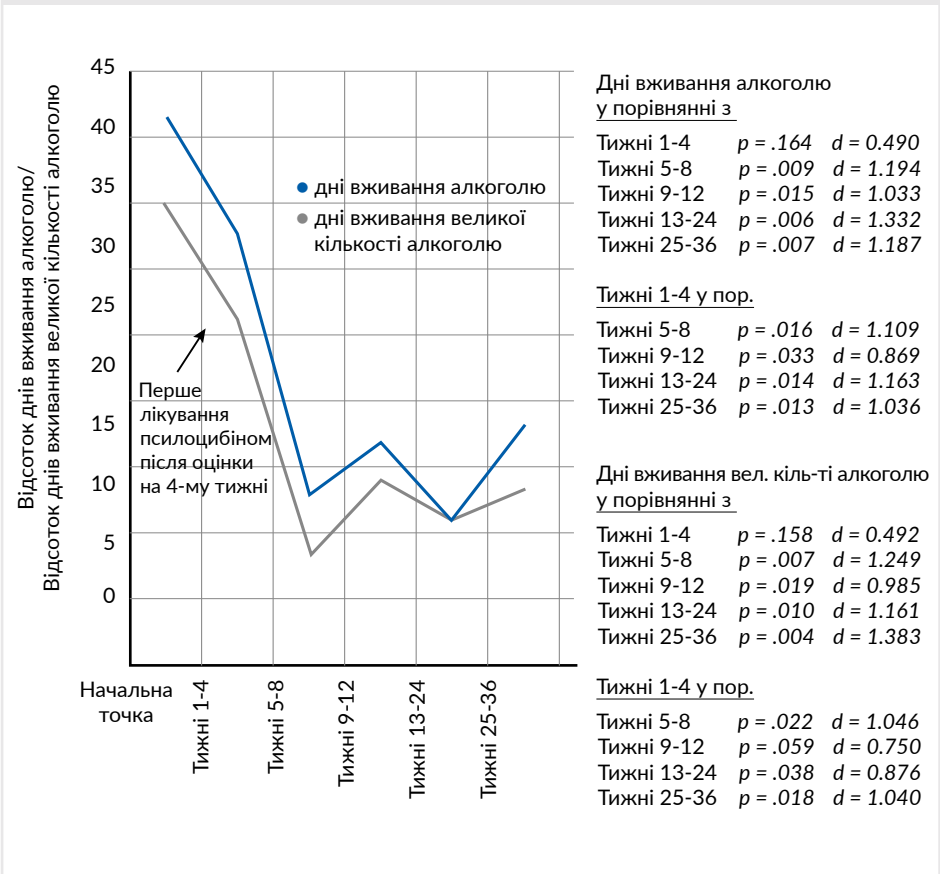
### 5.3.3.2.1. Результати

Усі десять учасників дослідження завершили перший пероральний прийом псилоцибіну на 4-му тижні (0,3 мг/кг). Семеро учасників отримали другу дозу псилоцибіну на 8-му тижні, при цьому шестеро з них отримали підвищену дозу (0,4 мг/кг). Троє учасників не отримали другу дозу псилоцибіну. Один з них припинив участь, а двоє інших не отримували лікування, але пройшли всі подальші обстеження. Загалом було вжито 17 із 20 запланованих доз.

### 5.3.3.2.2. Медична ефективність

Після прийому псилоцибіну у учасників спостерігалось зменшення залежності від алкоголю, яке зберігалось протягом 36 тижнів (Малюнок 5.3-4). Середній відсоток днів вживання алкоголю (днів будь-якого вживання алкоголю) зменшився протягом 5-12 тижнів порівняно з початковим рівнем ( $27,2 \pm 23,7\%$ ; 95% ДІ 9,0-45,4,  $p = 0,009$ ) та порівняно з 1-4 тижнями ( $21,9 \pm 21,8\%$ ; 95% ДІ 5,1-38,6,  $p = 0,017$ ) до початку прийому псилоцибіну. Середній відсоток днів сильного вживання алкоголю (дні, коли чоловіки вживали п'ять або більше дрінків (1 дрінок містить 14 г чистого алкоголю), або жінки вживали чотири або більше дрінків, також зменшився протягом 5-12 тижнів порівняно з початковим рівнем ( $26,0 \pm 22,4$ ; 95% ДІ 8,7-43,2,  $p = 0,008$ ) і тижнями 1-4 ( $18,2 \pm 20,0\%$ ; 95% ДІ 2,8-33,5,  $p = 0,026$ ).

**Малюнок 5.3-4: Зменшення залежності від алкоголю після лікування псилоцибіном. Середні значення показані для всіх наявних даних (N=10 на початковому етапі, N=9 у всіх інших часових точках).**



### 5.3.3.2.3. Побічні явища

Побічні явища реєстрували після прийому псилоцибіну та під час усіх наступних відвідувань. Найпоширенішим побічним явищем був легкий головний біль (у 5 з 10 учасників, 50%), який минав протягом 24 годин після прийому псилоцибіну. Один учасник (10%) повідомив про нудоту з одним епізодом блювоти. У одного учасника (10%) після прийому псилоцибіну виникла діарея, хоча в нього вже був синдром подразненого кишківника. Один учасник (10%) повідомив про безсоння вночі після прийому псилоцибіну. Не було потрібно лікування або іншого втручання щодо артеріального тиску, тривоги або інших психіатричних симптомів. Про серйозні побічні явища повідомлень не надходило.

#### **5.3.3.2.4. Висновок**

Псилоцибін добре переносився при пероральному вживанні при двох досліджуваних дозах, а в поєднанні з мотиваційно-стимулювальною терапією спостерігалось посилення утримання від алкоголю порівняно з базовим рівнем у учасників з алкогольною залежністю.

#### **5.3.3.3. Дослідження університету Джонса Хопкінса (щодо тютюну)**

Це було відкрите дослідження з підвищенням дози для визначення безпеки та доцільності перорального застосування псилоцибіну як доповнення до лікування для відмови від тютюнопаління у 15 психічно здорових дорослих курців з нікотиною залежністю (п'ять жінок) (М.В. Джонсон, Гарсія-Ромеу, Козімано, Гріффітс, 2014). Псилоцибін для перорального застосування призначали у малій дозі (20 мг/70 кг маси тіла) та великій дозі (30 мг/70 кг маси тіла), з можливістю призначення третьої дози (малої або великої) протягом 15-тижневого періоду, що збігався зі структурованим протоколом когнітивно-поведінкової терапії для відмови від куріння. Зміна дози відбувалася на 5-му, 7-му та 13-му тижнях (за бажанням). За учасниками спостерігали до 15-го тижня, а потім знову протягом шестимісячного спостереження. Оцінювання включало анкетування, визначення самооцінки, біомаркерів (оксид вуглецю в повітрі, що видихалося, котинін у сечі) та даних з безпеки.

##### **5.3.3.3.1. Результати**

П'ятнадцять учасників завершили дослідження, а 12 учасників (80%) прийняли три дози псилоцибіну. Троє з 15 учасників (20%) не отримали третю, необов'язкову дозу. Серед учасників, які отримали додаткову дозу, 11 з 12 (92%) обрали високу дозу. Було введено 30 із 30 (100%) запланованих доз, а 42 з 45 (93%) можливих сеансів прийому псилоцибіну відбулися у сприятливих умовах.

##### **5.3.3.3.2. Медична ефективність**

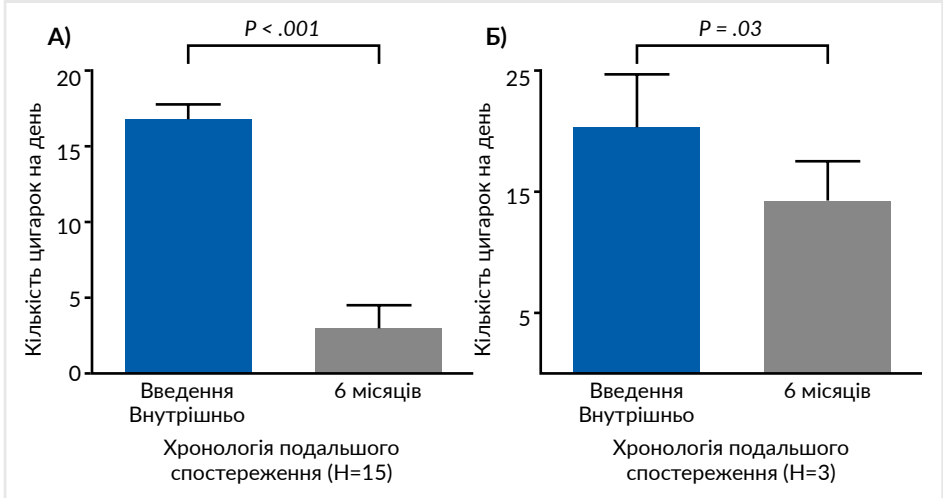
Дванадцять з 15 учасників (80%) повідомили про семиденне утримання від куріння під час шестимісячного спостереження, а 11 (73%) – що кинули курити, що було біологічно підтверджено. Три учасники (20%) отримали позитивний результат тесту на куріння під час шестимісячного спостереження. У середньому щоденне споживання сигарет зменшилося після прийому псилоцибіну в усій досліджуваній групі, а також у підгрупі (3 з 15), які дали позитивний результат тесту на куріння під час шестимісячного спостереження (Малюнок 5.3-5).

##### **5.3.3.3.3. Побічні явища**

Під час дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних явищ. Найчастіше повідомлялося про підвищення артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС), головний біль після лікування та прояви тривожності під час сеансу. Кількість підвищень артеріального тиску не була чітко визначена,

**Малюнок 5.3-5: Хронологія подальшого спостереження за припиненням паління після лікування псилоцибіном.**

**Хронологія подальшого спостереження через шість місяців для А) всієї досліджуваної групи та Б) трьох учасників, які отримали позитивний результат тесту на паління під час шестимісячного спостереження.**



але протягом усіх сеансів базові значення середнього максимального систолічного тиску зросли з  $125 \pm 10$  мм рт.ст. до  $153 \pm 11$  мм рт.ст., середнього максимального діастолічного тиску – з  $71 \pm 8$  мм рт.ст. до  $87 \pm 11$  мм рт.ст., а середня максимальна частота серцевих скорочень зросла з  $68 \pm 9$  до  $87 \pm 11$  уд/хв після прийому псилоцибіну. Десять з 15 учасників повідомили про головний біль після прийому препарату (перші п'ять учасників дослідження не проходили опитування щодо головного болю після прийому препарату), і вісім (80%) повідомили про головний біль в середньому легкого ступеня важкості (індивідуальні оцінки не надаються). П'ятеро з 10 (50%) повідомили, що використовували безрецептурні ліки для усунення головного болю. У шести учасників (40%) був принаймні один випадок (загалом 5 випадків під час прийому малих доз і 5 – під час прийому великих доз) значного страху/тривожності під час сеансів прийому псилоцибіну, причому один (7%) оцінив цей випадок як екстремальний, а п'ятеро (33%) – як сильний. За винятком головного болю, всі серйозні побічні явища зникли до кінця прийому псилоцибіну, і жодних фармакологічних втручань не знадобилося.

#### **5.3.3.3.4. Висновок**

Псилоцибін для перорального вживання добре переносився в досліджуваних умовах, і автори вважають, що результати дослідження підтверджують доцільність застосування псилоцибіну в поєднанні з поведінковою терапією в якості лікування для відмови від паління.

## 5.3.4. Клінічні дослідження депресії та тривожності

### 5.3.4.1. Дослідження Лондонського імперського коледжу

Дослідження було відкритим і проводилося з метою визначення безпеки та ефективності протягом шести місяців після прийому псилоцибіну для перорального вживання у 20 дорослих (шість жінок) з помірною (N=2) або тяжкою депресією (N=18) (Кархарт-Харріс та ін., 2016). Учасники отримували малу (10 мг) та велику (25 мг) дозу псилоцибіну для перорального вживання з інтервалом у тиждень, з подальшим спостереженням протягом шести годин після прийому та довготривалим спостереженням протягом шести місяців. Оцінювання включало вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та оцінки психоактивної дії псилоцибіну дослідниками перед прийомом дози, а також через 30, 60, 120, 180, 240, 300 та 360 хвилин після прийому дози. На наступний день після другої дози також проводилося функціональне магнітно-резонансне сканування (ФМРТ), а проміжні опитувальники були представлені на 1-й день, 1-й тиждень, 2-й тиждень, 3-й тиждень, 5-й тиждень, 3-й місяць і 6-й місяць після другої дози.

#### 5.3.4.1.1. Результати

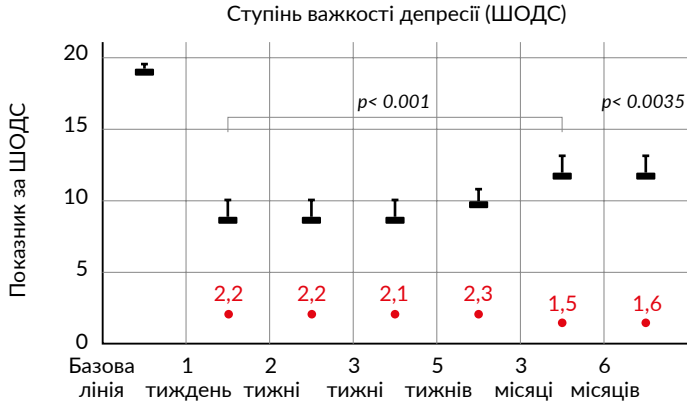
Дев'ятнадцять з 20 учасників пройшли оцінювання в усіх часових точках, і всі учасники приймали обидві дози псилоцибіну для перорального вживання. Один учасник не завершив подальші спостереження після прийому другої дози.

#### 5.3.4.1.2. Медична ефективність

Первинний кінцевий показник важкості депресії, який вимірювався за допомогою швидкого опитувальника депресивної симптоматики (ШОДС), знизився порівняно з вихідними показниками ШОДС від одного тижня до шести місяців після прийому великих доз псилоцибіну у 19 учасників, які пройшли всі обстеження. Середні значення ШОДС виявилися нижчими за поріг відображення важкої депресії для кожної часової точки після прийому дози (Малюнок 5.3-6) (Кархарт-Харріс та ін., 2016).

Результати показників порівняно з базовим рівнем за додатковими опитувальниками дослідження наведені в Таблиці 5.3-9. В самозаповнювальних опитувальниках оцінювалася депресія (шкала депресії Бека, ШДБ), тривожність (опитувальник «стану і властивості тривожності», ОСВТ) та ангедонія (шкала ангедонії Стайта-Гамільтона, ШАСТ). Для оцінки депресії (шкала Гамільтона для оцінки депресії, ШГОД) та глобального функціонування (загальна оцінка функціонального статусу, ЗОФ) були зібрані рейтинги, які проводилися клініцистами. Дев'ять і чотири учасники відповідно відповідали критеріям відповіді та ремісії на п'ятому тижні, а зменшення депресивних симптомів спостерігалось протягом шести місяців.

Малюнок 5.3-6: Середні значення ШОДС для оцінки депресії за власної оцінки. Середні значення (чорні горизонтальні смуги), розраховані для 19 учасників дослідження, з урахуванням похибки. Вважається, що показники ШОДС від 16 до 20 пунктів свідчать про виражену депресію. Стандартизовані розміри ефекту за Коуеном, порівняно з базовим рівнем, показані червоним кольором, всі протилежності, порівняно з базовим рівнем, дали значення  $p < 0,001$ , за винятком 6-місячної протилежності, яка становила  $p = 0,0035$ .



Таблиця 5.3-9: Результати клінічної оцінки окремих пацієнтів

	ШДБ				ОСВТ				ШАСГ			ШГОД		ЗОФ	
	Початкове значення	Тиждень 1	Місяць 3	Місяць 6	Початкове значення	Тиждень 1	Місяць 3	Місяць 6	Початкове значення	Тиждень 1	Місяць 3	Початкове значення	Тиждень 1	Місяць 3	Місяць 6
Середнє значення (СВ)	34,5 7,3	11,8 11,1	19,2 13,9	19,5 13,9	68,6 6,1	44,8 15,7	56,5 13,3	53,8 13,3	6,6 4,1	1,9 2,7	3,3 4,2	24,1 5,4	9,3 7,6	48,9 10,3	74,2 16,05
Різниця порівняно з початковим значенням (СВ)	-	-22,7 10,6	-15,3 13,7	-14,9 12,0	-	-23,8 15,2	-12,2 12,7	-14,8 14	-	-4,6 4,1	-3,3 4,6	-	-14,8 7,8	-	+25,3 17,1
Розмір ефекту за Коуеном	-	2,5	1,4	1,4	-	2,2	1,2	1,5	-	1,3	0,8	-	2,3	-	1,9
p-значення	-	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	-	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	-	p < 0,001	p = 0,005	-	p < 0,001	-	p < 0,001

Оцінки клініцистів (ШГОД та ЗОФ) були внесені лише на початковому рівні та через тиждень після прийому препарату.

### 5.3.4.1.3. Побічні явища

Найпоширенішими побічними явищами, про які повідомлялося, були короткочасна тривожність від легкого до помірного рівня (N = 15; 79%) та головний біль від легкого до помірного рівня (N = 8; 42%). П'ять учасників (26%) повідомили про короткочасну нудоту, але випадків виникнення блювоти не було. Троє учасників (16%) повідомили про короткочасну параноїдальну реакцію протягом усього періоду прийому препарату. Про серйозні побічні явища повідомлень не надходило.

### 5.3.4.1.4. Висновок

Псилоцибін при пероральному прийомі добре переносився в досліджуваних умовах, а виміряні депресивні симптоми покращилися і залишалися покращеними протягом шести місяців після прийому останньої дослідницької дози.

### 5.3.4.2. Університет Джонса Гопкінса – дослідження великого депресивного розладу (ВДР)

У цьому рандомізованому контрольованому дослідженні взяли участь 24 пацієнти з великим депресивним розладом (ВДР) з мінімальним показником по ШГОД (шкала Гамільтона для оцінки депресії) 17 балів (Девіс та ін., 2020). Пацієнти приймали дві дози псилоцибіну (доза 1: 20 мг/70 кг маси тіла; і доза 2: 30 мг/70 кг) з інтервалом між прийомами в середньому 1,6 тижня. Клінічну реакцію оцінювали за допомогою шкали ШГОД (через 1 тиждень та 4 тижні після прийому дози 2) та ШОДС (через 1 день та 1 тиждень після прийому дози 1, а також через 1 день, 1, 2 та 4 тижні після прийому дози 2). Через тиждень після завершення негайного лікування типологічної групи учасники, рандомізовані в групу очікування, пройшли ідентичний протокол лікування та оцінки, що дозволило звести результати обох груп для вивчення абсолютного впливу псилоцибіну на показники депресії, а також на частоту реакції та ремісії.

#### 5.3.4.2.1. Результати

З 27 учасників, розподілених по групах випадковим чином, 24 (89%) завершили лікування і пройшли оцінку на 1-му і 4-му тижнях після курсу лікування і були включені в модифікований аналіз «за наміченим лікуванням» (ЗНЛ). Середній вік (СВ) цієї групи становив 39,8 (12,2) року, 16 жінок (67%) були представницями європеїдної раси і на 92% належали до групи ЗНЛ. Середній (СВ) вихідний бал за шкалою ШГОД становив 22,8 (3,9), середня тривалість депресивного розладу – 21,5 (12,2) року, а середня тривалість поточного депресивного періоду – 24,4 (22,0) місяця. У 58% (п'ятдесяти восьми) відсотків досліджуваних під час поточного періоду депресії не спрацював принаймні один антидепресант. П'ятнадцять (15) були розподілені випадковим чином до групи негайного лікування і 12 – до групи відкладеного лікування; тринадцять (13) завершили обидва сеанси лікування в групі негайного лікування і 11 завершили обидва сеанси лікування в групі відкладеного лікування.

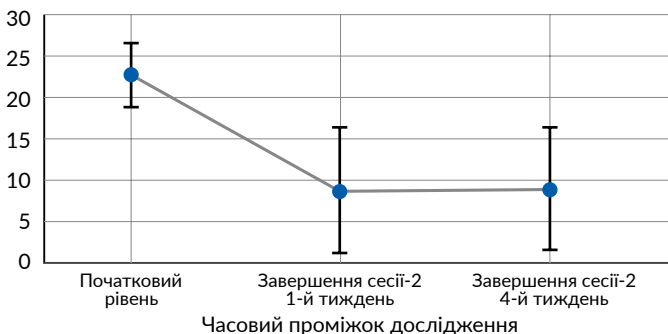


### 5.3.4.2.2. Медична ефективність

Первинний результат важкості депресії оцінювали за шкалою ГРІД-ШГОД на 5-му та 8-му тижнях після включення в групу відстроченого лікування, що відповідало 1-му та 4-му тижням після втручання в групі негайного лікування. ГРІД-ШГО – це версія 17-пунктової шкали оцінки депресії Гамільтона, яка має високу надійність і достовірність (Вільямс ЖБВ, та ін., 2008). Вторинні результати включали результати самооцінки зі швидкого опитувальника депресивної симптоматики (ШОДС-СО), шкали депресії Бека II та опитувальника здоров'я пацієнта, що складається з 9 пунктів.

Після сеансу прийому псилоцибіну 16 учасників (67%) на 1-му тижні та 17 учасників (71%) на 4-му тижні мали клінічно значущий ефект від прийому препарату ( $\geq 50\%$  зниження показників за шкалою ГРІД-ШГОД), а 14 учасників (58%) на 1-му тижні та 13 учасників (54%) на 4-му тижні відповідали критеріям ремісії депресії ( $\leq 7$  балів за шкалою ГРІД-ШГОД). Зокрема, порівняно зі станом очікування, дві дози псилоцибіну значно знизили показники за шкалою ГРІД-ШГОД на 1-му та 4-му тижнях після 2-го сеансу. Показники ГРІД-ШГОД у групі, яка отримувала псилоцибін, становили 22,9 (3,6) бала на початку лікування, 8,0 (7,1) на 1 тижні та 8,5 (5,7) на 4 тижні після прийому препарату. У групі відстроченого лікування середні (СВ) бали за шкалою ГРІД-ШГОД становили 22,5 (4,4) на початку лікування, 23,8 (5,4) через 1 тиждень та 23,5 (6,0) через 4 тижні після початку лікування (1-й тиждень: Коуен<sub>d</sub> = 2,2; 95% ДІ, 1,4-3,0;  $P < 0,001$ ; Тиждень 4: Коуен<sub>d</sub> = 2,6; 95% ДІ, 1,7-3,6;  $P < 0,001$ ). Крім того, внутрішньогрупові t-тести показали статистично значуще зниження балів за шкалою ГРІД-ШГОД серед учасників від початку лікування до 1-го тижня (Малюнок 5.3-7) після початку прийому псилоцибіну.

**Малюнок 5.3-7: Зниження балів за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (ГРІД-ШГОД) на 1-му та 4-му тижнях після 2-го сеансу у загальній вибірці пацієнтів, які отримували лікування. Середній (СВ) бал за шкалою ГРІД-ШГОД становив 22,8 (3,9) на початковому рівні, 8,7 (7,6) на 1-му тижні та 8,9 (7,4) на 4-му тижні. Величини ефекту (Коуенд з 95% ДІ) та значення P відображають результати парної вибірки t-тесту, в якому порівнювалися бали між початковим рівнем та тижнем 1 (Коуенд = 3,6; 95% ДІ, 2,2-5,0;  $p < 0,001$ ) і тижнем 4 після 2-го сеансу спостереження (Коуенд = 3,6; 95% ДІ, 2,2-4,9;  $p < 0,001$ ).**



Усі результати лікування вторинної депресії та тривожності були схожими на результати лікування первинної депресії, зі статистично значущими відмінностями між станами та між обома станами після вступу в активний період втручання. Наприклад, статистично значущий вплив умов лікування було виявлено на показники депресії за самооцінкою (Шкала депресії Бека II та Опитувальник здоров'я пацієнта-9) та тривоги, оцінену клініцистом (за Шкалою Гамільтона для оцінки вираженості тривоги).

#### **5.3.4.2.3. Побічні явища**

Серйозних побічних явищ не спостерігалось. Короткочасне підвищення артеріального тиску (діастолічний тиск >100 мм рт. ст.) спостерігалось під час 1 сеансу, але не потребувало медичного втручання, а рівень артеріального тиску залишався в межах попередньо визначених параметрів безпеки і спонтанно знизився під час сеансу. Інші незначні побічні явища включали неприємні емоційні (наприклад, страх і смуток) та фізичні (наприклад, відчуття тремтіння в тілі) прояви. Повідомлялося про слабкий або помірний короткочасний головний біль під час 33% сеансів.

#### **5.3.4.2.4. Висновок**

Дві пероральні дози псилоцибіну добре переносилися в досліджуваних умовах, а лікування псилоцибіном дало статистично значущі антидепресивні результати в цьому дослідженні пацієнтів з ВДР.

### **5.3.4.3. Дослідження медичного центру Harbor-UCLA**

Дослідження було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим перехресним (NCT00302744) для оцінки ефективності псилоцибіну у 12 дорослих (11 жінок) на пізніх стадіях раку (різних типів) та з реактивною тривожністю (Гроб та ін., 2011). Сеанси прийому відбувалися з інтервалом у кілька тижнів, і учасники отримували або псилоцибін перорально (0,2 мг/кг), або плацебо перорально (ніацин, 250 мг) у випадковому порядку. Для оцінювання включали моніторинг температури, частоту пульсу та артеріального тиску, а також сеанси дозування, що завершувалися самостійним звітуванням учасників про результати. Тривалість спостереження становила шість місяців після другого прийому препарату.

#### **5.3.4.3.1. Результати**

Були застосовані всі 24 заплановані дози (12 псилоцибіну та 12 плацебо). Вісім з 12 учасників (67%) завершили 6-місячне спостереження, 11 (92%) завершили принаймні перші чотири місяці спостереження, і всі 12 (100%) завершили принаймні перші 3 місяці спостереження. Двоє учасників померли через основне онкологічне захворювання під час періоду спостереження, а двоє інших стали надто хворими, щоб продовжувати участь у дослідженні.

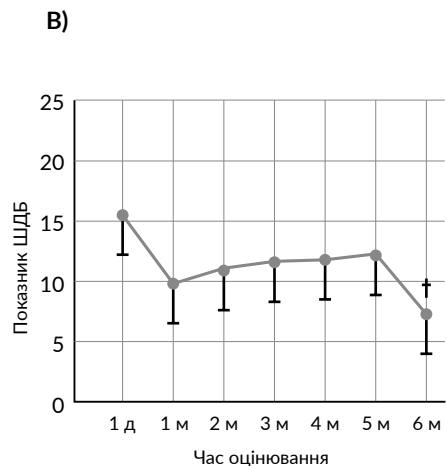
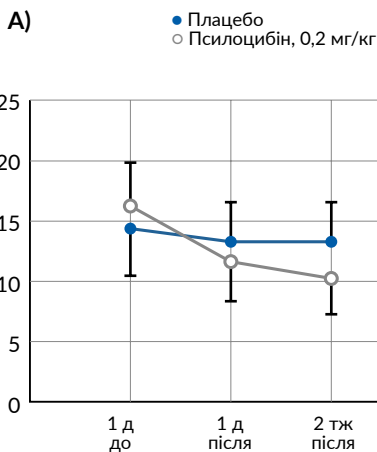
### 5.3.4.3.2. Медична ефективність

Згідно з самозвітом учасників за шкалою депресії Бека (ШДБ) через два тижні після прийому псилоцибіну спостерігалася загальна реакція, яка наближалася до статистичної значущості, але її не досягала. Помітних змін у показниках ШДБ для плацебо-контролю не спостерігалось (Малюнок 5.3-8А). Довготривале спостереження протягом шести місяців було стійким, знизившись майже на 30% порівняно з попереднім прийомом до першого місяця, і досягнувши статистичної значущості на шостому місяці ( $P = 0,03$ ).

Самооцінка за опитувальником за шкалою станів настрою (ШСН) також виявила тенденцію до зниження негативного настрою порівняно з плацебо: 11 з 12 (92%) учасників відзначили покращення настрою після прийому псилоцибіну. При цьому було виявлено, що середні бали за шкалою ШСН до прийому псилоцибіну були вищими порівняно з плацебо. Протягом шестимісячного періоду спостереження за показниками ШСН не було виявлено жодної закономірності (Малюнок 5.3-8).

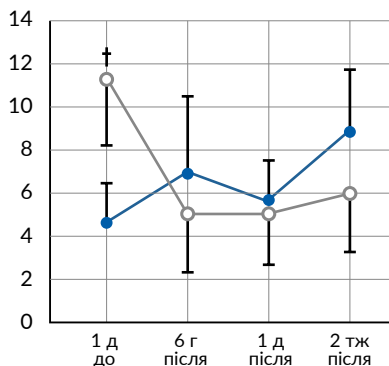
Самооцінка за опитувальником «стани і властивості тривожності» (ОСВТ) не виявила значних змін за підшкалою ситуативної тривожності. Стійке зниження особистісної

Малюнок 5.3-8: Показники ШДБ та ШСН у порівнянні з плацебо та псилоцибіном для оцінки медичної ефективності. А) Середні показники ШДБ у порівнянні з плацебо та псилоцибіном протягом двох тижнів після прийому. В) Середні показники ШДБ, отримані під час 6-місячного спостереження після другого прийому препарату.

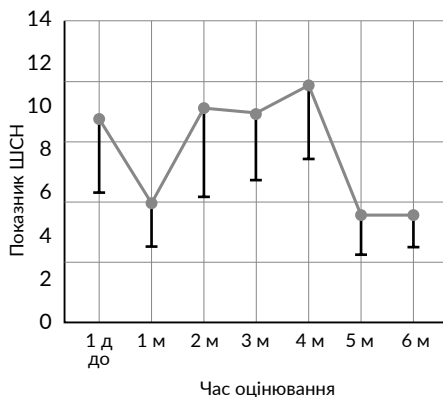


Малюнок 5.3-8: С) Середні показники за шкалою ШСН у порівнянні з плацебо та псилоцибіном протягом двох тижнів після прийому. D) Середні показники ШСН протягом 6-місячного спостереження після другої події прийому.  $N = 12$  для всіх часових точок до трьох місяців,  $N = 11$  для 4-місячної часової точки і  $N = 8$  для часових точок 5 і 6 місяців.  $\dagger p < 0,05$  для псилоцибіну порівняно зі значенням за 1 день до першого сеансу лікування (t-тести використовувалися для порівняння індивідуальних значень місячного спостереження зі значеннями за день до першого сеансу).

С) ● Плацебо  
○ Псилоцибін, 0,2 мг/кг



D)

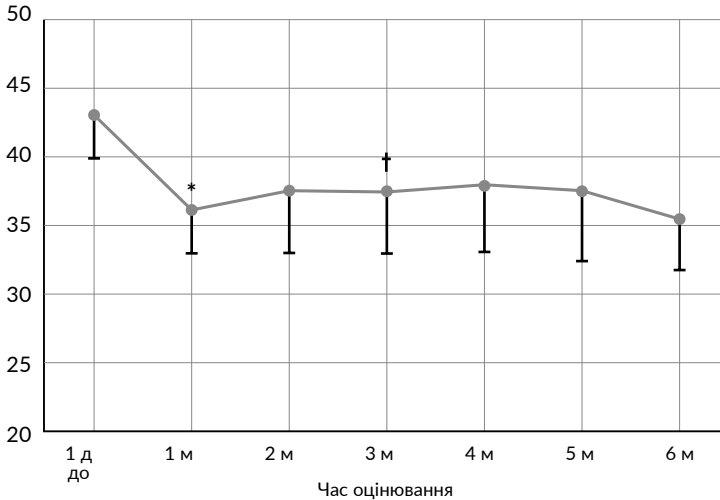


тривожності за ОСВТ спостерігалось протягом усього періоду спостереження, досягнувши статистичної значущості на 1-му та 3-му місяцях (Малюнок 5.3-9).

#### 5.3.4.3 Побічні явища

Під час дослідження жодних серйозних побічних явищ, а також жодних несприятливих психологічних наслідків лікування зареєстровано не було (Гроб та ін., 2011). Під час проведення дослідження реєстрували несприятливі серцево-судинні ускладнення та запитували про них під час щомісячних телефонних дзвінків у ході подальшого спостереження. Жодних несприятливих серцево-судинних ускладнень не спостерігалось, хоча лікування псилоцибіном спричиняло тимчасове підвищення артеріального тиску (АТ) і частоти пульсу порівняно з плацебо. Внаслідок прийому псилоцибіну середній максимальний систолічний тиск збільшився з  $117 \pm 4,3$  мм рт.ст. до  $138,9 \pm 6,4$  мм рт.ст., середній максимальний діастолічний тиск збільшився з  $69,6 \pm 2,7$  мм рт.ст. до  $75,9 \pm 3,4$  мм рт.ст., а середня максимальна частота пульсу збільшилася з  $70,4 \pm 4,3$  ударів на хвилину до  $81,5 \pm (5,8)$  ударів на хвилину. Додаткової інформації щодо повідомлень про побічні явища не надходило.

**Малюнок 5.3-9: Оцінки особистісної тривожності за шкалою ОСВТ у довготривалому спостереженні. N = 12 для всіх часових точок до трьох місяців, N = 11 для 4-місячної часової точки та N = 8 для часових точок на 5-му та 6-му місяцях. \*p < 0,01, †p < 0,05 для псилоцибіну порівняно зі значенням за 1 день до першого сеансу лікування (t-тести були використані для порівняння індивідуальних щомісячних значень зі значеннями за день до першого сеансу).**



#### 5.3.4.3.4. Висновок

В результаті дослідження було виявлено, що контрольоване застосування псилоцибіну у хворих на рак на пізніх стадіях може стати альтернативною моделлю лікування тривожності та розпачу. Виявилося, що псилоцибін переноситься пацієнтами добре, і жодних клінічно значущих побічних явищ зафіксовано не було.

#### 5.3.4.4. Університет Джона Хопкінса – дослідження симптомів депресії, обумовлених раком

У цьому рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні (NCT00465595) вивчали вплив дози псилоцибіну (малої чи великої) на різні показники, пов'язані з тривожними або депресивними розладами, які загострюються після діагностування раку (Гріффітс та ін., 2016). Спочатку учасники були розподілені випадковим чином на групи для перорального прийому малих доз псилоцибіну (0,014 мг/кг або 0,042 мг/кг), які мали діяти як плацебо, або великих доз псилоцибіну (0,31 мг/кг або 0,43 мг/кг), після чого приблизно через п'ять тижнів відбулося перехресне порівняння. Мала доза постійно коригувалася до 0,014 мг/кг через побоювання, що доза 0,042 мг/кг може бути неефективною як неактивне плацебо, а велика доза

аналогічно коригувалася з 0,43 мг/кг до 0,31 мг/кг після того, як двоє з перших трьох учасників, які отримували дозу 0,43 мг/кг, припинили участь у дослідженні. Моніторинг побічних явищ проводився впродовж усіх днів дозування протягом шести годин після прийому дози, а повідомлення про результати від учасників надходили протягом шести місяців після прийому другої дози.

#### **5.3.4.4.1. Результати**

П'ятдесят шість учасників, які відповідали критеріям включення та виключення, були спочатку розподілені випадковим чином на групи прийому малих доз (N = 27) та великих доз (N = 29) псилоцибіну перорально. Після рандомізації п'ятеро учасників були виключені з дослідження, оскільки вони не надали даних за перший сеанс прийому, в тому числі двоє з групи малих доз (один через тривожний стан перед лікуванням і один через прогресування раку) і троє з групи великих доз (один через тривожний стан, один через блювоту відразу після прийому капсул і один за сімейними обставинами). Дані щодо ще двох учасників, по одному в кожній групі рандомізації, після перехресного включення не були отримані через прогресування захворювання. Дані після першого прийому препарату були отримані від 51 учасника (91%), після другого прийому препарату – від 49 учасників (88%), а дані за шестимісячне спостереження були отримані від 46 учасників (82%).

#### **5.3.4.4.2. Медична ефективність**

Терапевтично значущі показники, що відображають настрій, ставлення, схильність до захворювання та поведінку, збиралися на початковому етапі, приблизно через п'ять тижнів після кожного прийому препарату та через шість місяців після другого прийому препарату. Первинні терапевтичні результати включали два оцінені клініцистами показники: ГРІД-ШГОД для оцінки депресії та шкалу оцінки тривоги Гамільтона (ГАМ-Т) для оцінки тривожності. Вторинні показники включали опитувальники для самооцінки депресії, тривожності, настрою, якості життя та інші психосоціальні показники.

Обидва первинні показники, а також більшість вторинних показників показали стійкі наслідки лікування високими дозами псилоцибіну (або наслідки від початкового рівня до першої дози для досліджуваної групи, яка починала приймати високі дози псилоцибіну, або наслідки після другої дози для досліджуваної групи, яка починала приймати низькі дози псилоцибіну). Дані для ГРІД-ШГОД і ГАМ-Т від початкового рівня до шестимісячного періоду спостереження, а також інші статистично значущі вторинні показники наведені в [Таблиці 5.3-10](#) і на [Малюнку 5.3-10](#). Числові дані в [Таблиці 5.3-10](#) відображають середні значення (і стандартну похибку) для показників результатів у двох групах послідовності доз: (1) ті, хто отримав малу дозу протягом першої сесії і велику дозу протягом другої (N = 25, 25, 24 і 22 на початку дослідження, після першої сесії, після другої сесії і через шість місяців відповідно), і (2) ті, хто отримав велику дозу протягом першої сесії і малу дозу протягом другої сесії (N = 26, 25 або 26, 25 і 24 протягом першої сесії, після другої сесії, після другої сесії та через шість місяців відповідно). Дані наведені для 11 показників, які відповідали найбільш консервативним критеріям демонстрації ефективності псилоцибіну.

Таблиця 5.3-10: Ефективність псилоцибіну на показники первинних та окремих вторинних критеріїв ефективності

Міра	Група	Оцінка в певний часовий проміжок			
		Базис <sup>a</sup>	Після сесії 1 <sup>b</sup>	Після сесії 2 <sup>c</sup>	6 місяців <sup>d</sup>
ГРІД-ШГОД-17 депресія	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	22,32 (0,88)	14,80 (1,45)	6,50 (0,86)***	6,95 (1,24)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	22,84 (0,97)	6,64 (1,04)***	6,52 (1,44)	6,23 (1,30)
Шкала депресії Бека	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	18,40 (1,09)	12,92 (1,58)	8,17 (1,24)***	8,00 (1,50)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	17,77 (1,61)	7,00 (1,39)**	5,80 (1,41)	6,17 (1,26)
ГШТД – депресія	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	9,48 (0,71)	6,04 (0,79)	4,57 (0,73)*	4,64 (0,72)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	9,81 (0,69)	3,92 (0,74)*	4,28 (0,89)	3,46 (0,66)
ГАМ-Т – тривожність	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	25,68 (0,89)	16,64 (1,53)	8,92 (1,14)***	7,95 (1,19)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	25,73 (1,11)	8,48 (1,16)***	7,52 (1,27)	7,04 (1,17)
ОСВТ – особистісна тривожність	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	47,46 (1,62)	40,48 (2,11)	35,48 (2,05)**	36,83 (2,08)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	47,73 (1,91)	34,64 (1,84)*	34,28 (2,25)	35,32 (2,18)
ШСН – загальний настрій	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	51,72 (6,35)	42,48 (7,72)	21,09 (5,81)***	23,50 (6,57)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	56,93 (5,33)	18,96 (5,78)**	17,14 (6,35)	12,52 (5,36)
Короткий перелік симптомів	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	41,76 (4,40)	33,74 (4,47)	26,08 (4,53)*	23,50 (3,85)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	40,19 (3,71)	18,08 (3,62)**	16,48 (3,77)	14,35 (3,35)
ЯЖЗМ – якість життя	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	5,69 (0,24)	6,17 (0,32)	6,90 (0,34)**	6,88 (0,37)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	5,32 (0,29)	7,14 (0,29)*	7,46 (0,34)	7,65 (0,36)
ЯЖЗМ – наявність сенсу життя	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	6,03 (0,30)	6,10 (0,39)	7,30 (0,35)***	7,29 (0,31)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	5,43 (0,29)	7,23 (0,33)*	7,30 (0,38)	7,62 (0,35)
ПЖУ-О – прийняття смерті	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	28,05 (2,04)	29,14 (2,25)	34,95 (1,92)***	34,95 (1,52)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	29,09 (2,07)	36,17 (1,59)*	35,13 (1,90)	36,25 (1,59)
ТЖО-О – оптимізм	Мала доза - 1-а (велика доза - 2-а)	13,56 (0,97)	13,60 (1,23)	15,96 (1,12)**	16,68 (1,14)
	Велика доза -1-а (мала доза - 2-а)	14,15 (0,97)	17,23 (0,67)*	17,16 (0,99)	17,43 (0,92)

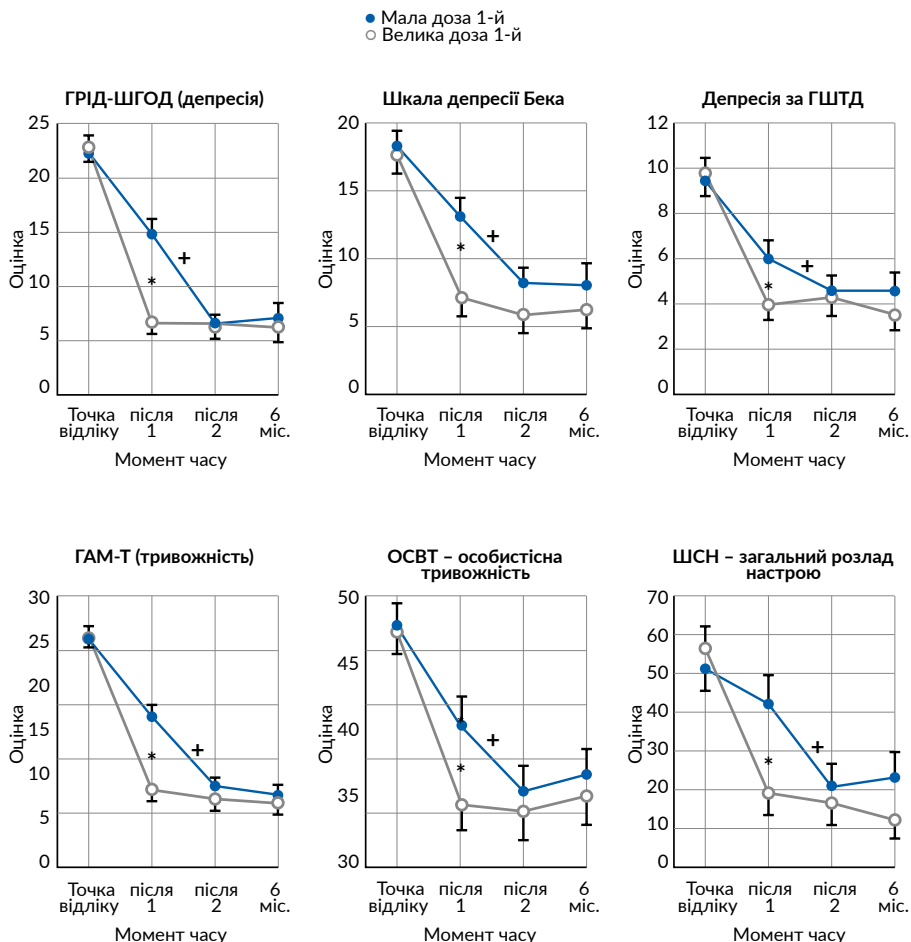
<sup>a</sup> У цій колонці (базовий рівень) значущих відмінностей між групами не було.

<sup>b</sup> У цій колонці курсивний шрифт вказує на значущі відмінності всередині групи від базового рівня ( $p < 0,05$ , заплановане порівняння); зірочки вказують на значущі відмінності між групами (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , заплановане порівняння); величина ефекту між групами (стандартизований розмір ефекту за Коуеном в абсолютному значенні) для 11 показників зверху вниз становила: 1,30, 0,81, 0,56, 1,23, 0,60, 0,70, 0,78, 0,65, 0,65, 0,97 і 0,75.

<sup>c</sup> У цій колонці не було суттєвих відмінностей між групами; зірочки вказують на суттєві відмінності між оцінками після 1-го сеансу та після 2-го сеансу в групі Мала доза - 1-а (Велика доза - 2-а) (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , заплановані порівняння); розмір ефекту (стандартизований розмір ефекту за Коуеном в абсолютних значеннях) для 11 показників зверху донизу становив: 1,33, 0,69, 0,40, 1,10, 0,50, 0,64, 0,35, 0,46, 0,66, 0,68 і 0,41.

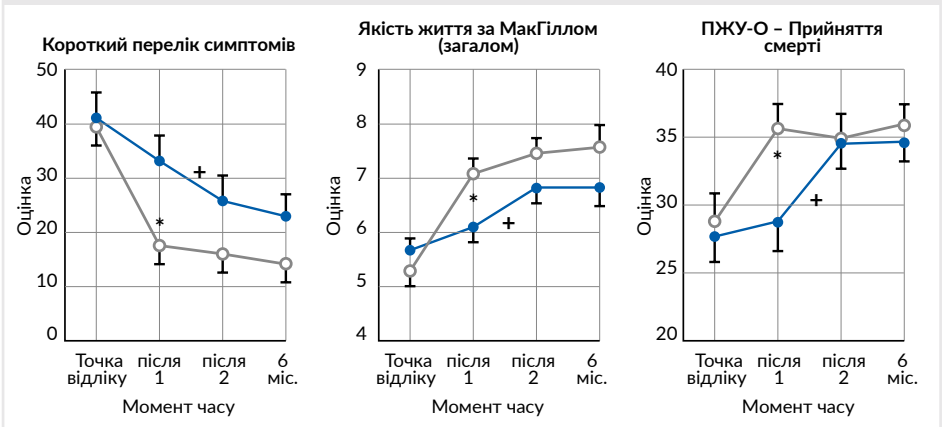
<sup>d</sup> Різниця між базовим рівнем та рівнем через 6 місяців, в розрізі груп, була суттєвою для всіх 11 показників ( $p < 0,001$ , заплановане порівняння); розмір ефекту (стандартизований розмір ефекту за Коуеном до нижньої межі) становив: 2,98, 1,63, 1,65, 3,40, 1,20, 1,26, 1,17, 1,14, 1,12, 0,84 та 0,66.

**Малюнок 5.3-10: Критерії ефективності для оцінки клінічної ефективності в дослідженні університету Джона Хопкінса.** Точки відображають середні значення; в дужках вказана одна стандартна похибка середнього значення; кола представляють групу, яка отримала низьку дозу на першому сеансі і велику дозу на другому сеансі (N = 25, 25, 24 і 22 на початковому рівні, після першого сеансу, після другого сеансу і через шість місяців відповідно); квадрати представляють групу, яка отримала велику дозу на першому сеансі і низьку дозу на другому сеансі (N = 26, 26, 25 і 24 на початковому рівні, після першого сеансу, після другого сеансу і через шість місяців відповідно). \*Вказує на достовірну різницю між двома групами в першій точці після сеансу (p<0,05, заплановане порівняння). +Вказує на суттєву різницю між часовими точками «Після першої сесії» та «Після другої сесії» у групі «Перша група з малою дозою (друга група з великою дозою)» (Ш<0,05, заплановане порівняння).





Малюнок 5.3-10: Продовження



Після першої оцінки після прийому дози 92% учасників з першої групи прийому великої дози відповідали стандартним критеріям клінічної реакції на депресивні симптоми, а 60% – критеріям ремісії симптомів за шкалою ГРІД-ШГОД ( $p < 0,001$  і  $p = < 0,01$  відповідно), порівняно з 32% і 16% відповідно в першій групі прийому малої дози. У першій групі прийому великої дози 76% відповідали критеріям клінічної реакції на симптоми тривожності та 52% відповідали критеріям ремісії симптомів при першій оцінці після прийому дози за шкалою ГАМ-Т ( $p < 0,001$  та  $p = < 0,01$  відповідно), порівняно з 24% та 12% відповідно у першій групі прийому малої дози. Під час шестимісячного оцінювання, коли всі учасники пройшли щонайменше шість місяців після отримання великої дози, показники реакції та ремісії залишалися високими в обох групах (перша група прийому великої дози: клінічна реакція щодо депресії – 79% і ремісія симптомів – 71%, клінічна реакція щодо тривожності – 83% і ремісія симптомів – 63%; перша група прийому малої дози: клінічна реакція щодо депресії – 77% і ремісія симптомів – 59%, а клінічна реакція щодо тривожності – 82% і ремісія симптомів – 50%).

На додаток до значного зниження рівня депресії та тривожності, великі дози псилоцибіну спричинили значно більший, ніж малі дози, позитивний стійкий вплив на ставлення до життя та себе, соціальні наслідки та духовність, ніж малі дози. Ці впливи, як правило, зберігалися протягом шестимісячного спостереження. Відповідно до позитивних змін, досвід вживання великих доз (незалежно від того, отриманих під час першого чи другого періоду лікування) також був оцінений як такий, що спричинив значно більший особистий зміст, духовну значущість і покращив благополуччя та задоволеність життям, ніж досвід вживання малих доз, причому ці покращення зберігалися протягом шести місяців.

#### 5.3.4.4.3. Побічні явища

Серйозних побічних явищ, пов'язаних з прийомом псилоцибіну, виявлено не було. Найчастіші побічні явища, що виникали під час сеансів прийому псилоцибіну (як

малих, так і великих доз), наведені в Таблиці 5.3-11. За винятком головного болю, всі побічні явища повністю зникли до кінця сеансів. Найчастішими побічними явищами були тимчасове помірне підвищення систолічного та/або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) після прийому псилоцибіну, психологічний дискомфорт, тривожність та фізичний дискомфорт. Епізоди підвищення систолічного артеріального тиску (>160 мм рт. ст.) траплялися у 18 з 53 (34%) сеансів з високими дозами, порівняно з 17% (N = 9) сеансів з низькими дозами «плацебо». Епізоди підвищення діастолічного артеріального тиску (>100 мм рт.ст.) спостерігалися у 7 з 53 (13%) сеансів з високими дозами та в 1 з 52 (2%) сеансів з низькими дозами. В одного учасника під час сеансу з високою дозою спостерігався тимчасовий пік артеріального тиску (214/114 мм рт.ст.), який відповідав критеріям важкості, але не відповідав критеріям тривалості (15 хвилин) для фармакологічного втручання, і тому втручання не проводилося.

Про психологічний дискомфорт повідомлялося у 17 з 53 (32%) сеансів з великими дозами та 6 з 52 (12%) сеансів з малими дозами. Про тривожність повідомлялося у 14 з 53 (20%) сеансів з великими дозами та у 8 з 52 (15%) сеансів з малими дозами.

Таблиця 5.3-11: Побічні явища, про які повідомлялося під час сеансів прийому препарату

Опис побічних явищ*	Мала доза (N = 52)	Велика доза (N = 53)
Підвищений діастолічний артеріальний тиск (> 100)**	1 (2%)	7 (13%)
Підвищений систолічний артеріальний тиск (> 160)**	9 (17%)	18 (34%)
Підвищений систолічний (> 160) та/або діастолічний артеріальний тиск (> 100)	10 (19%)	18 (34%)
Підвищена частота пульсу (> 110)**	1 (2%)	3 (6%)
Помірний головний біль	0	1 (2%)
Нудота/блювання	0	8 (15%)
Параноя	0	1 (2%)
Психологічний дискомфорт	6 (12%)	17 (32%)
Фізичний дискомфорт	4 (8%)	11 (21%)
Занепокоєння під час сеансу прийому	8 (15%)	14 (20%)

\* Побічні явища під час сеансів - це один або кілька випадків ПЯ, що сталися в дні сеансів після прийому капсул; у всіх випадках ПЯ зникли наприкінці дня сеансу.

\*\* В одного учасника максимальна величина артеріального тиску (214/114 мм рт.ст.) відповідала критерію протоколу для фармакологічного лікування, однак критерій протоколу щодо тривалості підвищення артеріального тиску для фармакологічного лікування не був дотриманий, оскільки подія тривала менше 15 хвилин. У всіх випадках артеріальний тиск повернувся до нормального рівня до кінця сеансу.

Випадки фізичного дискомфорту (будь-якого типу) траплялися у 21% сеансів з великими дозами та у 8% сеансів з малими дозами.

Повідомлялося про один випадок легкого головного болю під час сеансу з великою дозою. Наприкінці дослідження група вчених зацікавилася фіксацією випадків пізнього головного болю після вживання псилоцибіну. З 11 (з 53) опитаних учасників двоє (18%) повідомили про помірний головний біль після вживання великих доз.

Спонтанні повідомлення про побічні явища, що виникали після сеансів прийому псилоцибіну, які, за оцінками, могли бути пов'язані з прийомом лікарського засобу, були рідкісними: чотири – після сеансу з малою дозою та один – після сеансу з великою дозою (Таблиця 5.3-12). Серед повідомлених побічних явищ, які могли бути пов'язані з прийомом препарату після сеансів з меншими дозами, були випадки відчуття важкості в грудях (n=1), тривожність (n=1), безсоння (n=1) та зниження апетиту (n=1). Один випадок болю в ногах стався після прийому великої дози. Випадків тривалого розладу сприйняття, спричинений галюциногенами (TRPG), або тривалого психозу не було.

Таблиця 5.3-12: Побічні явища, про які повідомлялося після сеансу прийому псилоцибіну

Опис побічних явищ*	Кількість випадків	Причинність
Смерть через прогресування захворювання	2	Не пов'язано
Важкість у грудній клітці (після сеансу після малої дози)	1	Можливо
Тривожність (після сеансу з малою дозою)	1	Можливо
Безсоння (після сеансу з малою дозою)	1	Можливо
Зниження апетиту (після сеансу прийому малих доз)	1	Не пов'язано
Самогубство після припинення дослідження (не отримували великих доз)	1	Малоймовірно
Очна інфекція (після сеансу прийому малих доз)	1	Не пов'язано
Блокада коронарних артерій	1	Можливо
Біль в ногах (після прийому великих доз)	1	Можливо
Біопсія молочної залози	1	Не пов'язано

\* ПЯ не під час сеансів прийому – будь-яке ПЯ, що сталося не під час прийому, але після впливу препарату під час участі в дослідженні до моменту припинення дослідження, виключення з дослідження або завершення шестимісячного спостереження; детальні звіти про явища додаються.

#### 5.3.4.4.4. Висновок

При застосуванні разом із психологічною підтримкою виявилось, що псилоцибін спричиняє значне і стійке (протягом шести місяців спостереження) зниження депресивного настрою і тривожності у учасників з діагнозом рак порівняно з препаратом порівняння (0,014 мг/кг псилоцибіну) в цих умовах.

Лікування псилоцибіном було безпечним і добре переносилося при дозі 0,31 мг/кг.

#### 5.3.4.5. Дослідження Нью-Йоркського університету (НІУ)

Це було рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване перехресне дослідження (NCT00957359) для вивчення ефективності одноразового прийому псилоцибіну порівняно з плацебо (у поєднанні з психотерапією) для лікування клінічно значущої тривожності або депресії у дорослих, у яких був діагностований рак (Росс та ін., 2016). Спочатку учасникам було призначено прийом псилоцибіну (0,3 мг/кг) або плацебо (ніацин, 250 мг) перорально, що вводився протягом 8-годинного сеансу лікування. Перехід в іншу групу відбувався через сім тижнів після першого прийому. Побічні явища відстежували протягом усього дослідження, зокрема під час і після сеансів прийому препарату. Первинні результати потенційного покращення стану тривожності та депресії у учасників оцінювали через 26 тижнів після другого сеансу прийому препарату.

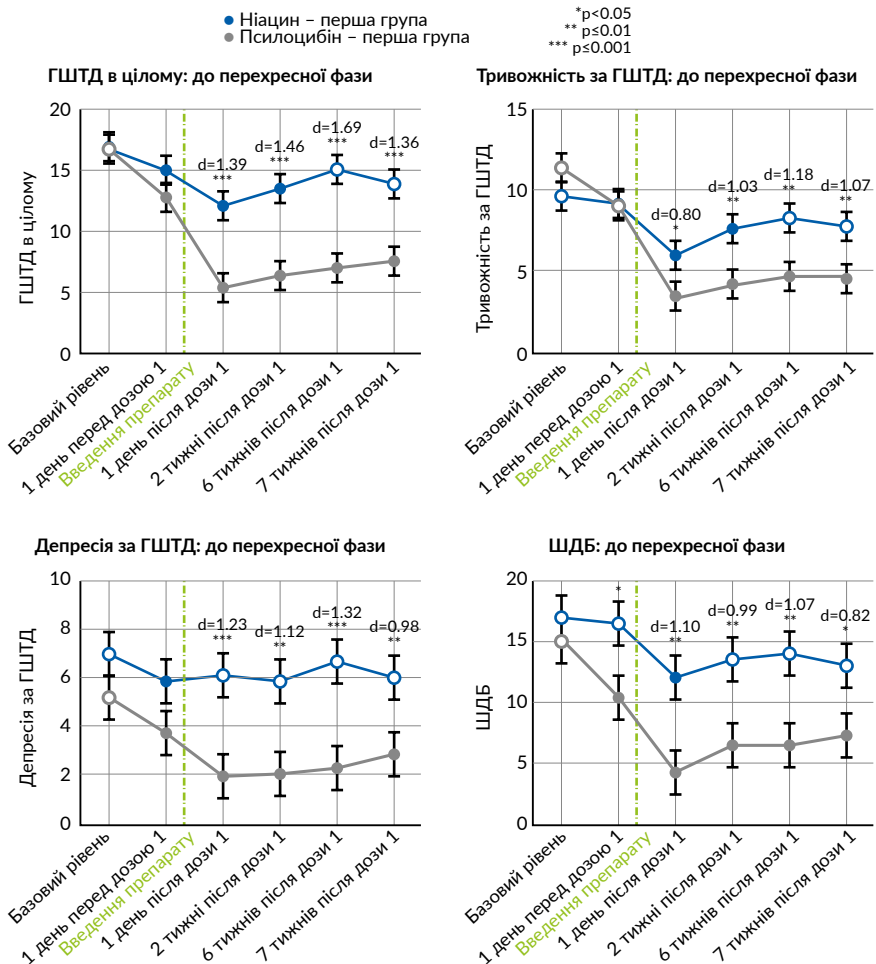
##### 5.3.4.5.1. Результати

Тридцять один учасник зі значним психологічним стресом через діагноз раку був спочатку випадково розподілений на групи перорального прийому псилоцибіну (N = 16) або плацебо (N = 15). Двоє учасників були виведені з групи прийому псилоцибіну до початку прийому через розвиток вторинного захворювання до отримання досліджуваного втручання. З 29 учасників, що залишилися, 28 (97%) пройшли шеститижневе спостереження після прийому дози, а 26 (90%) завершили прийом другої дози після переходу в іншу групу. Двадцять чотири учасники (83%) завершили друге шеститижневе спостереження після прийому дози, а 23 (79%) завершили шестимісячне спостереження (включаючи одного учасника, який пропустив шеститижневе спостереження після другого прийому дози). З 29 учасників, які завершили перший сеанс прийому дози, четверо (14%) припинили участь через прогресування захворювання, один (3%) помер і один (3%) припинив участь через відновлення прийому заборонених супутніх препаратів.

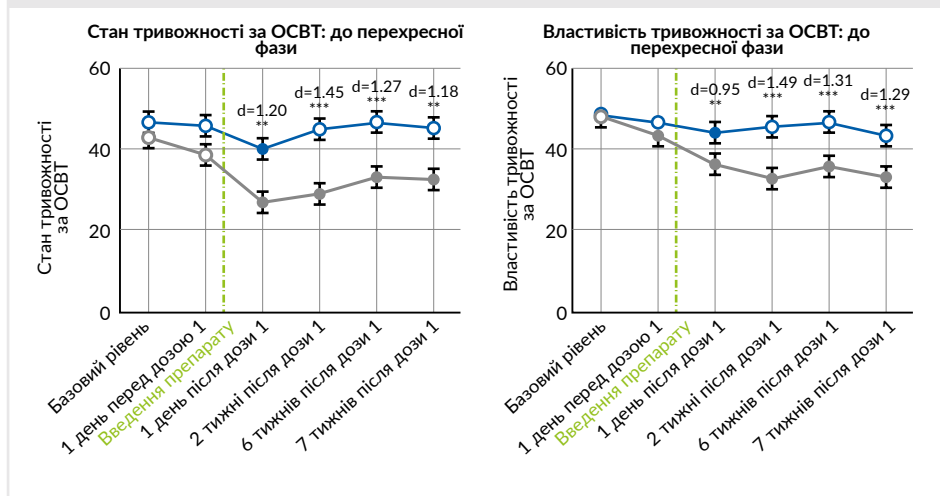
##### 5.3.4.5.2. Медична ефективність

Порівняно з плацебо, одноразова доза псилоцибіну спричинила значне гостре та стійке зниження комбінованих тривожних та депресивних симптомів, вимірних за загальним балом за госпітальною шкалою тривожності та депресії (ГШТД). Порівняно з базовим рівнем та результатами до прийому дози, статистично значуща ефективність псилоцибіну спостерігалася вже через день після початку лікування (і зберігалася протягом двох тижнів після завершення лікування (Малюнок 5.3-11). Псилоцибін продемонстрував значні переваги за величиною ефективності як для підшкал депресії, так і для підшкал тривожності ГШТД, виходячи з міжгрупових відмінностей до переходу до іншої групи, вимірних за критерієм Коуен<sub>d</sub>. Збіжність цих показників ефективності була підтверджена схожими результатами для підшкал ШДБ, а також для підшкал станів і властивостей ОСВТ (Малюнок 5.3-11).

Малюнок 5.3-11: Псилоцибін як метод підтримуючої терапії для зниження тривожності та депресії в дослідженні Нью-Йоркського університету. Середні значення ( $\pm$ СП) для первинних показників результату показані в двох групах пацієнтів у наступних часових точках: вихідний рівень (перший прийом псилоцибіну n=14, перший прийом ніацину n=15), 1 день до дози 1 (перший прийом псилоцибіну n=14, перший прийом ніацину n=15), 1 день після прийому дози 1 (перший прийом псилоцибіну n=14, перший прийом ніацину n=15), 2 тижні після прийому 1 дози (перший прийом псилоцибіну n=14, перший прийом ніацину n=14), 6 тижнів після прийому 1 дози (перший прийом псилоцибіну n=14, перший прийом ніацину n=14), 7 тижнів після прийому 1 дози (перший прийом псилоцибіну n=12, перший прийом ніацину n=14). Зірочками позначено рівень значущості міжгрупових t-тестів. Величина ефективності, представлена як Коуенд, показана над часовими точками, в яких групи лікування відрізняються одна від одної. Закнуті точки відображають значущі міжгрупові відмінності порівняно з показниками на початковому етапі.



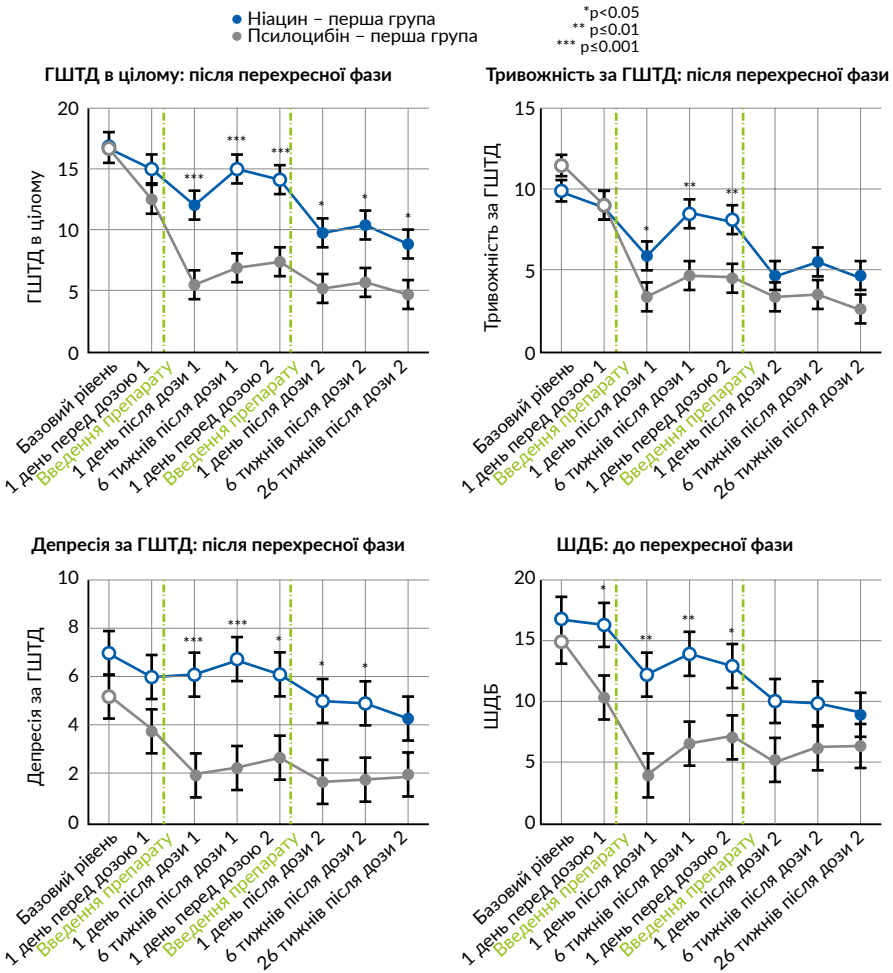
Малюнок 5.3-11: Продовження



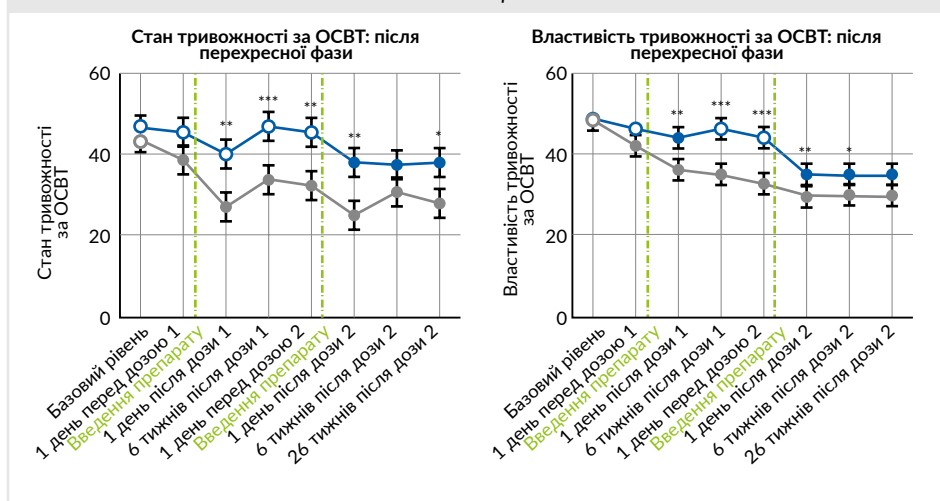
У першій групі, яка приймала псилоцибін, спостерігалось значне внутрішньогрупове зниження всіх показників стресу через день після прийому псилоцибіну, яке зберіглося після перехресного прийому. Аналогічно, коли перша група, яка приймала ніацин, отримувала псилоцибін під час перехресного прийому, спостерігалися значні внутрішньогрупові відмінності від дня до прийому до наступного дня і принаймні протягом наступних 6 місяців, про що свідчать наступні показники: ГШТД в цілому, підшкала тривожності ГШТД, підшкала ознак ОСВТ та ШДБ (Малюнок 5.3-12). У сукупності ці дані свідчать про те, що ефективність псилоцибіну зберігається довше, ніж шість тижнів після прийому (як показано в міжгрупових порівняннях до переходу), і може тривати від шести до дев'яти місяців після прийому однієї дози. Окрім впливу на рівень тривожності та депресії, вторинні результати показали, що псилоцибін суттєво впливає на суміжні складові, пов'язані з емоційним комфортом, включаючи якість життя, страх смерті та духовне самопочуття.

Крім того, в цьому дослідженні повідомлялося про значну тривалість позитивного ефекту псилоцибіну – до 5 років після прийому дози (Агін-Лібес та ін., 2020). У середньому через 3,2 року (перше довгострокове спостереження) і 4,5 року (друге спостереження) після прийому препарату у всіх 15 з 16 живих учасників дослідження були виявлені депресивні та тривожні симптоми. Зниження тривожності, депресії, безнадійності, деморалізації та боязні смерті, що спостерігалось під час шестимісячного оцінювання, було стійким через 3,2 та 4,5 роки після прийому препарату (Малюнок 5.3-13). Під час другого спостереження (через 4,5 роки) приблизно 60-80% учасників відповідали критеріям клінічно значущих антидепресивних або анксиолітичних реакцій. Переважна більшість учасників (71-100%) пов'язували позитивні зміни в житті з досвідом терапії за допомогою псилоцибіну і оцінювали його як один з найбільш особистісно значущих і духовно значущих досвідів у своєму житті.

**Малюнок 5.3-12: Результати ефективності лікування гострої та тривалої депресії в дослідженні Нью-Йоркського університету. Середні значення ( $\pm$ СП) для первинних показників результату показані в двох групах лікування в наступні часові точки: базовий рівень (перший прийом псилоцибіну n=14, перший прийом ніацину n=15), 1 день до прийому дози 1 (перший прийом псилоцибіну n=14, перший прийом ніацину n=15), 1 день після прийому дози 1 (перший прийом псилоцибіну n=14, перший прийом ніацину n=15), 6 тижнів після прийому дози 1 (перший прийом псилоцибіну n=14, перший прийом ніацину n=14), 7 тижнів після дози 1 (1 день до прийому дози 2) (перший прийом псилоцибіну n=12, перший прийом ніацину n=14), 1 день після прийому дози 2, 6 тижнів після прийому дози 2 (перший прийом псилоцибіну n=11, перший прийом ніацину n=12), 26 тижнів після прийому дози 2 (перший прийом псилоцибіну n=11, перший прийом ніацину n=12). Зірочки вказують на рівень значущості міжгрупових t-тестів. Замкнуті точки відображають значущі внутрішньогрупові відмінності порівняно з показниками на базовому рівні.**



Малюнок 5.3-12: Продовження



#### 5.3.4.5.3. Побічні явища

Найпоширенішими побічними явищами, що виникали під час сеансів прийому псилоцибіну (до і після перехресної фази, N = 28), були підвищення систолічного (>160 мм рт.ст.) і діастолічного тиску (>100 мм рт.ст.), головний біль і мігрень, тривожність і нудота. Жоден з випадків підвищеного АТ не потребував фармакологічного втручання.

Один учасник помер внаслідок прогресування раку. Чотири учасники були виключені з дослідження через прогресування захворювання і померли незабаром після виходу з дослідження. Ці серйозні побічні явища не були пов'язані з прийомом псилоцибіну.

Були зареєстровані побічні явища, що виникли поза межами дозування, та оцінено їхній причинно-наслідковий зв'язок з прийомом псилоцибіну (Таблиця 5.3-13). Три з 11 подій (27%) були визначені як такі, що можуть бути пов'язані з прийомом псилоцибіну.

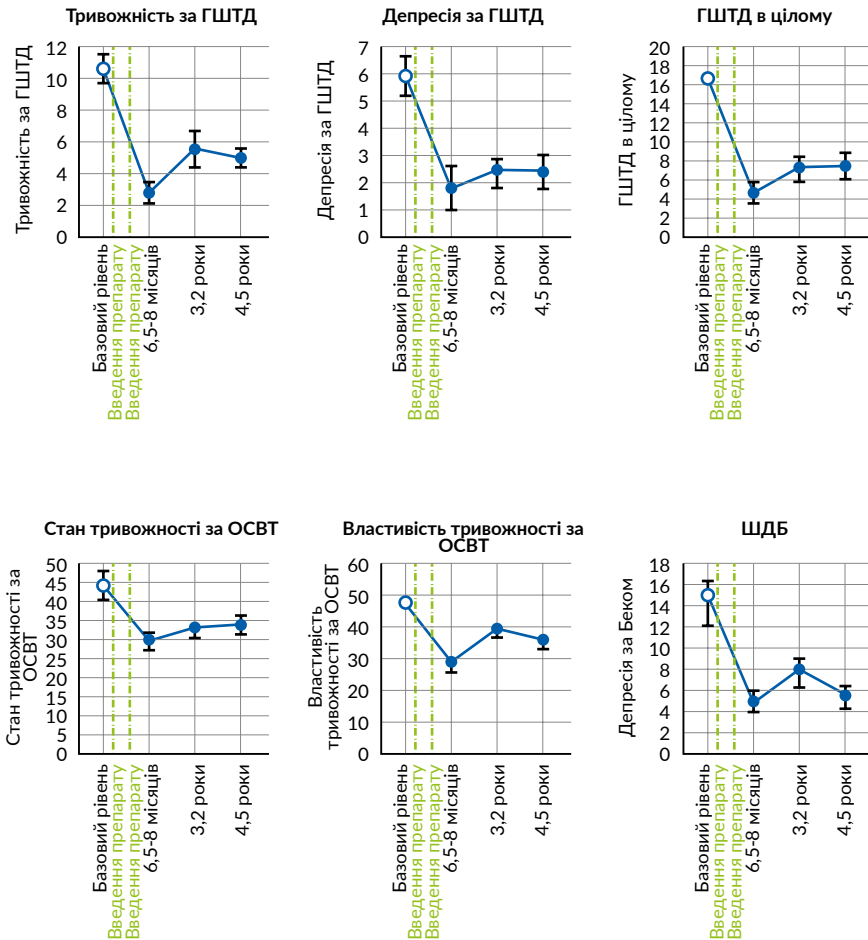
Після довгострокового спостереження жоден з учасників не повідомив про тривалі негативні або побічні явища, пов'язані з терапією з використанням псилоцибіну.

#### 5.3.4.5.4. Висновок

В цих умовах було виявлено, що псилоцибін швидко і стійко знижує тривожність і депресію у дорослих людей, у яких діагностували рак. Крім того, зниження тривожності, депресії, безнадійності, деморалізації та страху смерті зберігалося протягом трьох-чотирьох з половиною років після прийому препарату. Одноразовий прийом псилоцибіну в дозі 0,3 мг/кг переносився добре.



Малюнок 5.3-13: Довгострокове спостереження у дослідженні Нью-Йоркського університету. Середні значення ( $\pm$ СП) для первинних показників результату для обох груп, об'єднаних у схему лікування, показані в таких часових точках: базовий рівень (N=16), 6,5 місяців (кінцева точка базового дослідження; N=16), середнє значення 3,2 роки (перше спостереження; N=15); і середнє значення 4,5 роки (друге спостереження; N=14). Закриті точки представляють значущі внутрішньогрупові відмінності порівняно з показниками на базовому рівні. Поздовжні розміри внутрішньосуб'єктних наслідків, представлені як Коуенд, показані над часовими точками. ГШТД: госпітальна шкала тривожності та депресії; ОСВТ: опитувальник «стани і властивості тривожності».



Таблиця 5.3-13: Побічні явища, що виникають поза сеансами прийому псилоцибіну

Опис побічних явищ*	Кількість випадків	Причинність
Негоспітальна пневмонія	1	Не пов'язано
Смерть внаслідок прогресування захворювання	1	Не пов'язано
Гіпотензія	1	Не пов'язано
Хірургія поперекового відділу хребта	1	Не пов'язано
Мігрень	1	Не пов'язано
Очна мігрень	1	Не пов'язано
Досвід розладу мислення	1	Можливо
Нейрохірургія	1	Не пов'язано
Порушення периферійного зору	1	Можливо
Вазовагальні синкопальні стани	1	Можливо
Блювота	1	Не пов'язано

\* ПЯ не під час сеансів прийому – це будь-яке ПЯ, що сталася поза сеансами прийому, але після прийому препарату під час участі в дослідженні до моменту припинення дослідження, вибуття з нього або завершення шестимісячного спостереження.

#### 5.3.4.6. Дослідження Інституту Усона PSIL201

**Дослідження PSIL201** (NCT03866174), спонсором якого є інститут Усона, є рандомізованим, подвійним сліпим, активним компаратор-контрольованим дослідженням одноразової дози псилоцибіну у пацієнтів з ВДР. Сто учасників (чоловіків і жінок) у віці від 21 до 65 років, які під час відбору відповідають критеріям БДР за ПДС-5 і відповідають всім іншим критеріям включення/виключення, були розподілені за місцем проведення дослідження і рандомізовані з розподілом 1-до-1 в умовах подвійного сліпого дослідження для отримання одноразової пероральної дози псилоцибіну 25 мг або одноразової пероральної дози ніацину 100 мг. Обидва препарати візуально однорідні, не містять допоміжних речовин і складаються з лікарської речовини, яку поміщено в тверду, білу, непрозору, розміром 2, гідроксипропілметилцелюлозну капсулу негайного вивільнення. Ніацин слугує активним компаратором, який забезпечує гостру фізіологічну реакцію (приплив крові), що має на меті допомогти приховати місце втручання. Учасники вважаються прийнятними після успішного завершення всіх відбіркових оцінок, повного центрального оцінювання, оцінювання на місці та самозвіту на базовому рівні для

остаточного визначення їх прийнятності. Учасники, які відповідають критеріям участі в базовій групі, проходять підготовчі сесії та мають право на рандомізацію в день дозування для отримання псилоцибіну або ніацинового активного компонента-компаратора; вони проходять подальші візити та оцінки на 2-й, 8-й, 15-й, 29-й та 43-й день дослідження (у межах відповідних інтервалів між візитами). Показники результатів дослідження оцінюють депресивні симптоми, клінічне глобальне функціонування, функціональну інвалідність, симптоми тривожності та якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Показники безпеки збираються в усіх часових точках оцінювання з моменту отримання згоди на участь у дослідженні до його завершення.

Для підвищення безпеки учасників у дослідженні PSIL201 використовується підхід «оточення та налаштування» (SaS), подібний до протоколу, який використовується в сучасних дослідженнях псилоцибіну як серед хворих, так і серед здорових людей. Протокол SaS для цього дослідження включає 1) період підготовки з фахівцями сесії перед введенням дози; 2) введення досліджуваних препаратів в естетично привабливій кімнаті під наглядом двох фахівців, які присутні протягом усієї сесії (за винятком коротких, тимчасових перерв для відпочинку, наприклад, для відвідування туалету); 3) три інтеграційні сесії після введення дози, під час яких учасникам пропонується обговорити з фахівцями свій досвід лікування.

Набір учасників у дослідження PSIL201 розпочався у грудні 2019 року. На момент підготовки поточної версії цієї Брошури дослідника не було зафіксовано жодних неочікуваних побічних явищ, що виникли під час лікування та серйозних побічних явищ після рандомізації.

Таблиця 5.3-14: Огляд дослідження PSIL201 інституту Усона

Запланований набір	Дизайн	Тривалість лікування/режим прийому	Кількість учасників в дослідженні	ПУПВ <sup>a</sup>	Характеристика впливу на досліджуваних в групах псилоцибіну та контролю
n=100	Рандомізоване, подвійне сліпе, активне плацебо-контрольоване дослідження безпеки та ефективності	Одноразова доза	Дорослі (вік 21-65 років) з ВДР	19.12.2019	Заплановано: 50:50

ПУПВ: перший учасник перший візит; ВДР: великий депресивний розлад.

<sup>a</sup> Датою ПУПВ вважається перша дата, коли учасник підписав форму інформованої згоди.

#### 5.3.4.7. Дослідження інституту Усона PSIL201. Довгострокове спостереження після дослідження (PSIL201-LTFU)

Дослідження PSIL201-LTFU є подвійним сліпим довгостроковим дослідженням з подальшим спостереженням, відкритим для всіх рандомізованих учасників дослідження PSIL201. Учасники, які надаватимуть письмову інформовану згоду, будуть зараховані до дослідження і проходилимуть онлайн-опитування та телефонні інтерв'ю, що проводитимуться одним центральним пунктом. Персонал центру та учасники залишатимуться закритими до будь-якої інформації, яка може безпосередньо розкрити призначення лікування в рамках дослідження PSIL201. Спостережні оцінки включатимуть самозвітання про результати, проведені за допомогою онлайн або паперового опитування, а також наступні заходи, проведені центром дослідження за допомогою телефону: 1) запис про супутній прийом ліків/терапії, 2) Монтгомері-Осберга для оцінки депресії [ШМООД], 3) огляд діагностичних критеріїв великого депресивного розладу за ПДС-5, 4) шкала оцінки непрацездатності Шихана [ШНШ], 5) огляд побічних явищ, про які повідомлялося, та 6) шкала оцінки важкості суїциду Колумбійського університету [C-SSRS].

#### 5.3.5. Короткий огляд клінічної безпеки псилоцибіну в клінічних дослідженнях

Тисячі учасників отримували псилоцибін в контрольованих клінічних умовах за різними показаннями, результати яких були опубліковані в наукових журналах (Дж. Рукер, Іліф та Натт, 2017; Метцнер, 2005). Оскільки ці дослідження проводилися переважно в академічних умовах, критерії звітності з безпеки та рівень перевірки даних у різних дослідженнях суттєво відрізнялися, але ці дані можуть бути використані для з'ясування очікуваного профілю побічних явищ псилоцибіну.

Загалом, найчастіше повідомляється про побічні явища, пов'язані з прийомом псилоцибіну, які мають психологічний характер і включають тривожність, викликання негативних емоційних станів та параноїдальне/маревне мислення під час сеансів прийому псилоцибіну, а також набагато рідше повідомляється про тривалий розлад сприйняття, спричинений галюциногенами (ТРСГ) (М. Джонсон, Річардс і Гріффітс, 2008; Тильш та ін., 2014). Частота виникнення тривалих психіатричних симптомів будь-якого виду після вживання псилоцибіну у здорових учасників дослідження оцінюється на рівні 0,08-0,09%. Серцево-судинні зміни, включаючи підвищення артеріального тиску і частоти пульсу, нудоту і головний біль, також часто реєструються при прийомі псилоцибіну. Тому ці явища розглядаються далі у цьому розділі.

##### 5.3.5.1. Тривалий розлад сприйняття, спричинений галюциногенами (ТРСГ)

Деякі люди, які вживали серотонінергічні галюциногени, такі як псилоцибін, відчувають стійкі, тривожні зміни переважно зорового сприйняття, які тривають протягом декількох тижнів або років після вживання (Еспіард, Лекардер, Абаді, Хальбек, Доллфус, 2005). Цей стан зараз діагностується як тривалий розлад

сприйняття, спричинений галюциногенами (ТРСГ). На сьогоднішній день, однак, не було виявлено жодного випадку ТРСГ у добровольців, які отримували псилоцибін у поточних дослідженнях (Студерус та ін., 2011). У дослідженнях за участю онкохворих пацієнтів, у яких вивчали тривожність і депресію, пов'язану з раком, не було виявлено жодного випадку ТРСГ, і у жодного учасника не розвинулися симптоми параної або тривоги, які б вимагали фармакологічного втручання або чогось більшого, ніж заспокоєння з боку фахівців, що проводять сеанси. Ризик виникнення ТРСГ після прийому псилоцибіну можна зменшити шляхом відбору учасників на наявність потенційних факторів ризику, таких як залежність від психоактивних речовин, а також шляхом виключення осіб, які повідомляли про ТРСГ або інші значні побічні явища після попереднього вживання галюциногенів.

### 5.3.5.2. Серцево-судинна система

#### 5.3.5.2.1. QTc

Дози псилоцибіну від 0,3 до 0,6 мг/кг (що відповідає абсолютним дозам від 19 до 59 мг) призвели до подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (ЕКГ) з лінійною залежністю між максимальною концентрацією псилоцину в плазмі крові та  $\Delta QTcF$  (Дахман та ін., 2020). Не спостерігалось затримки між зміною фармакокінетики псилоцибіну та зміною  $\Delta QTcF$ ; тобто, максимальне подовження інтервалу QT було зафіксовано одночасно з максимальною концентрацією псилоцибіну в крові ( $K_{\max}$ ). За терапевтичної дози 25 мг очікувана середня  $K_{\max}$  псилоцибіну становить близько 18,7 нг/мл, а верхня межа 90% довірчого інтервалу прогнозованого середнього  $\Delta QTcF$  становить 6,6 мс, що нижче за порогове значення 10 мс. Аналіз «концентрація-QT», проведений Дахман та ін., показав, що при  $K_{\max}$  псилоцину 60 нг/мл, що приблизно в 3 рази перевищує очікувану  $K_{\max}$  після перорального прийому псилоцибіну в дозі 25 мг,  $\Delta QTcF$  залишається нижче 10 мс, при цьому середній прогнозований  $\Delta QTcF$  становить 9,1 мс, а верхня межа 90% ДІ для середнього  $\Delta QTcF$  – 17,9 мс.

#### 5.3.5.2.2. Кров'яний тиск

Більш високі дози псилоцибіну (>0,3 мг/кг) також можуть тимчасово призводити до підвищення середнього кров'яного тиску, що досягає піку через 30-60 хвилин після прийому псилоцибіну і повертається до початкового рівня через 90-180 хвилин без необхідності подальшого втручання (Гріффітс та ін., 2006; Хаслер, Грімберг, Бенц, Хубер, Фолленвайдер, 2004). Важкість підвищення артеріального тиску зазвичай була безсимптомною і оцінювалася як легка або помірна (1 або 2 ступінь за ЗТКНЯ, відповідно). Хоча у деяких учасників дослідження з підвищенням дози в Вісконсинському університеті спостерігали підвищення кров'яного тиску, але воно оцінювалося як помірне і залишалось безсимптомним. Неясно, чи пов'язані зміни артеріального тиску і частоти серцевих скорочень безпосередньо з підвищеною концентрацією псилоцибіну, чи з психоделічним ефектом, спричиненим цим активним метаболітом. Схоже, що псилоцибін викликає лише незначну активацію симпатичної системи. Псилоцибін може підвищувати рівень пролактину, але не кортизолу або АКТГ (Гузуліс-Мейфранк, Телен та ін., 1999), причому підвищення рівня пролактину більше не виявляється через 300 хвилин після прийому препарату (Хаслер та ін., 2004).

### 5.3.5.2.3. Серцевий ритм

Тимчасове підвищення частоти пульсу є поширеним явищем у людей, які отримують дози псилоцибіну від 0,3 мг/кг і вище. Часовий перебіг цих підвищень частоти пульсу схожий на той, що спостерігається для підвищень артеріального тиску, з піком між 60-120 хвилинами після прийому дози. Це схоже на час пікових концентрацій псилоцину та пікового психоделічного ефекту. Знову ж таки, незрозуміло, чи зміни артеріального тиску і частоти пульсу безпосередньо пов'язані з підвищеною концентрацією псилоцину, чи викликані опосередковано психоделічним ефектом.

У 1-й фазі дослідження з підвищенням дози за участю здорових добровольців було зафіксовано кілька випадків легкої брадикардії та тахікардії. Ретроспективний аналіз показав, що псилоцибін призводив до збільшення частоти пульсу з дещо більшою середньою зміною частоти серцевих скорочень (ДЧСС) від базового рівня при підвищених дозах псилоцибіну та відповідній вищій експозиції псилоцибіну (Таблиця 5.3-5; Дахман та ін., 2020). Максимальна середня ДЧСС спостерігалася в момент досягнення псилоцином  $K_{\text{макс}}$  (тобто через 2 години після прийому) майже у всіх групах прийому різних доз псилоцибіну, а середня ДЧСС зменшувалася зі зниженням концентрації псилоцину в подальші часові точки. Випадки брадикардії або тахікардії були мономодальними, без коливань між брадикардією і тахікардією після прийому певної дози. Випадки брадикардії та тахікардії, про які повідомлялося у поточних дослідженнях Нью-Йоркського університету, Університету Джона Хопкінса та Вісконсинського університету, були безсимптомними («легкі» або 1-го ступеня за класифікацією ЗТКНЯ) і не потребували лікування.

### 5.3.5.2.4. Головний біль

Помірний головний біль є поширеним явищем протягом 24 годин після прийому дози псилоцибіну. З цим головним болем не пов'язані аури або фото/фонофобія, які добре піддаються лікуванню одноразовою дозою ацетамінофену. У дослідженні Вісконсинського університету головний біль не був пов'язаний з дозою, частота виникнення не була вищою після прийому 0,6 мг/кг порівняно з 0,3 мг/кг.

## 6. КОРОТКИЙ ЗВІТ ДАНИХ ТА КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ ДОСЛІДНИКА

### 6.1. Короткий звіт даних

Псилоцибін є похідним триптаміну, який може ферментативно розщеплюватися в організмі з утворенням псилоцину, агоніста різних серотонінових рецепторів. Фармакокінетика, фармакологія та метаболізм псилоцибіну в організмі людини добре відомі та описані належним чином. У поєднанні з психотерапією псилоцибін

широко використовувався в клінічних дослідженнях 2-ї фази, проведених в академічних установах, які продемонстрували поліпшення симптомів тривожності, депресії та розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин.

Клінічна безпека псилоцибіну широко вивчалася як в якості окремого засобу, так і в якості додаткового лікування у дорослої категорії населення. Псилоцибін застосовують перорально, його вивчали у відкритих та подвійних сліпих контрольованих дослідженнях. Режими дозування коливалися від 0,014 мг/кг до 0,6 мг/кг у вигляді одноразової дози або декількох доз з інтервалом у кілька тижнів.

Найпоширенішими побічними явищами є психологічні, включаючи тривожність, а також викликання негативних емоційних станів і параноїдального/маревного мислення під час сеансів прийому псилоцибіну. Найпоширенішими фізичними побічними явищами є серцево-судинні (підвищення кров'яного тиску і пульсу), а також нудота і головний біль.

Капсули псилоцибіну слід зберігати в безпечному місці при кімнатній температурі.

## 6.2. Спосіб застосування

Капсулу псилоцибіну приймають перорально, запиваючи повною склянкою води, відповідно до протоколу дослідження. Як описано в розділі «Особливі застереження та особливі заходи безпеки при застосуванні», досліджуваний препарат повинен призначатися учасникам, які пройшли перевірку на наявність психіатричних та інших факторів ризику несприятливого психоделічного досвіду, згідно з протоколом. Учасник повинен отримати належне консультування та підготовку перед прийомом дози, а після прийому дози протягом наступних 6-8 годин його повинен супроводжувати щонайменше один фахівець, але бажано два.

## 6.3. Реакція на дозу

Мета-аналіз 8 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю 110 здорових людей, які отримали 1-4 пероральних дози псилоцибіну (45-315 мкг/кг маси тіла), показав, що вплив псилоцибіну залежить від дози, хоча інші фактори, такі як фізичний стан учасника та оточення (наприклад, навколишнє середовище), імовірно, модулюють його загальний вплив (Преллер та ін., 2016; Студерус, Гамма, Кометер і Фолленвайдер, 2012). Хоча псилоцибін залежно від дози викликав глибокі зміни в настрої, сприйнятті, мисленні та самопереживанні, більшість учасників описували цей досвід як приємний, збагачуючий і незагрозливий. Гострі побічні лікарські реакції, що характеризувалися сильною дисфорією та/або тривожністю/панікою, виникали тимчасово лише при застосуванні двох найвищих доз у відносно невеликої частки учасників (5 та 8% відповідно). Усі гострі побічні реакції були успішно подолані шляхом надання міжособистісної підтримки і не потребували психофармакологічного втручання. Насправді, індивідуальні реакції на серотонінергічні галюциногени можуть відрізнятися, навіть коли умови експерименту постійно підтримуються (Дитріх, 1994; Ніколс і Чемел, 2006).

Мета-аналіз впливу псилоцибіну (діапазон доз 0,115-0,315 мг/кг) на 261 здорового добровольця показав, що доза препарату, засвоєння особистісних рис, середовище сканування позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) та вік є важливими факторами, які передбачають реакцію на псилоцибін (Студерус та ін., 2012). Зокрема, більш висока доза передбачала більший загальний вплив препарату. Більше засвоєння особистості передбачало вищі показники «океанської безмежності» за п'ятибальною шкалою зміненого стану свідомості (ЗСС) – шкалою, яка вимірює позитивно пережиту втрату кордонів я/ого, пов'язану з підвищеним настроєм, задоволенням і феноменами дереалізації. Більш молодший вік і проведення дослідження в середовищі ПЕТ-сканера передбачали більшу тривожність (Студерус та ін., 2012). Не було виявлено, що стать учасників суттєво впливає на реакцію на псилоцибін (Студерус та ін., 2012), що узгоджується з обмеженими даними про статеві відмінності в діях класичних психоделіків (Лірі, Літвін та Метцнер, 1963).

Прийом псилоцибіну призводив до дозозалежного заповнення рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> до 72%, причому суб'єктивна інтенсивність сильно співвідносилась як із заповненням рецепторів, так і з рівнем псилоцибіну (Мадсен та ін., 2019).

### 6.3.1. Зміна дози

Зміна дози не застосовується. Псилоцибін застосовують у вигляді одноразової фіксованої дози.

## 6.4. Протипоказання

Псилоцибін протипоказаний учасникам, які приймають інгібітори моноаміноксидази або мають відому чутливість до препарату або його метаболітів. Протипоказаний при прийомі препаратів, які є відомими модуляторами ферменту уридиндифосфатглюкурон-озилтрансферази. Протипоказаний пацієнтам з шизофренією або біполярним розладом, а також тим, хто має родичів першого ступеня споріднення з цими розладами. Одночасне застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну / вибіркового інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину (СІЗС/ІЗСН) протипоказане через потенційне підвищення ризику розвитку серотонінового синдрому та/або послаблення зв'язування псилоцибіну з 5-HT<sub>2A</sub>-рецептором.

## 6.5. Спеціальні попередження та особливі заходи безпеки при застосуванні

Перед включенням у дослідження учасники повинні пройти відбір відповідно до клінічного протоколу на наявність протипоказаних психологічних станів або взаємодіючих лікарських засобів. Відповідне консультування та підготовка до сеансу прийому препарату зазвичай займає приблизно 6-8 годин (М. Джонсон та ін., 2008).

Дозування псилоцибіну також має здійснюватися відповідно до клінічного протоколу.



Зазвичай це відбувається в умовах, які мінімізують відволікання та переривання, а після прийому дози препарату пацієнта відвідує терапевт, який пройшов підготовку з надання заспокоєння та створення безпечного середовища, доки не зникне вплив одноразової дози. Після виписки з місця проведення дослідження пацієнт повинен бути переданий під нагляд відповідальної особи, яка може спостерігати за ним протягом останніх 24 годин після введення дози.

Хоча не було повідомлень про їх застосування в добре описаних клінічних дослідженнях з пероральним прийомом псилоцибіну, ліки повинні бути доступними для лікування причинно-наслідкової симптоматичної гіпертензії, збудження або важкого психозу. Зазвичай це дві дозовані одиниці лабеталолу, нітрогліцерину, лоразепаму та/або діазепаму, а також рисперидону або аналогічного перорального антипсихотичного засобу, що розпадається при пероральному прийомі.

## 6.5.1. Побічні явища

### 6.5.1.1. Фізичні побічні явища

Попередні дослідження на здорових учасниках показали, що псилоцибін для перорального застосування переноситься добре. Про жодні серйозні побічні явища, пов'язані з прийомом препарату, не повідомлялося.

У Фазі 1 [дослідження Вісконсинського університету](#), відкритого дослідження з підвищенням дози (0,3 - 0,6 мг/кг псилоцибіну для перорального прийому), описані випадки безпеки у 12 здорових учасників. Десять (10) з 12 учасників (83%) повідомили про легку гіпертензію, 9 з 12 (75%) – про легкий головний біль, 7 з 12 (58%) – про легку брадикардію і 6 з 12 (50%) – про легку тахікардію. Інші легкі явища, що вплинули на менш ніж 50% учасників дослідження, включали гіпотензію, лихоманку, втому, нудоту, діарею та запаморочення. Четверо з 12 (33%) учасників повідомили про помірну гіпертензію. Кореляції між величиною дози та частотою побічних явищ не виявлено.

У ретроспективному дослідженні [Цюрихського університету](#) описано суб'єктивні події, про які повідомляли учасники, у групі зі 110 здорових добровольців, які брали участь у восьми клінічних дослідженнях. Найчастішими побічними явищами, про які повідомляли самі учасники, були легкий головний біль ([М. В. Джонсон, Сьюелл і Гріффітс, 2012](#)) і легка млявість (втома, виснаження або брак сил) одразу після прийому псилоцибіну. У цих випадках нормальна функція в основному відновлювалася через 24 години. Троє учасників були виведені з відповідних досліджень через побічні явища, спричинені псилоцибіном (двоє мали незвично інтенсивну реакцію на малі дози псилоцибіну, а в одного виникла тимчасова гіпотонічна реакція із запамороченням, непритомністю та блювотою після прийому малих доз псилоцибіну). У кожному випадку симптоми повністю зникли до кінця дня прийому.

Додаткові дослідження деталізували найпоширеніші фізичні побічні явища, такі як серцево-судинні (підвищення кров'яного тиску і частоти пульсу), а також нудота і головний біль.

В рамках дослідження PSIL201 не повідомлялося про жодні непередбачувані ТСПЯ, а також про жодні СПЯ після рандомізації учасників (медичні спостерігачі дослідження залишалися неінформованими про лікування учасників).

#### 6.5.1.2. Поведінкові та психологічні побічні явища

Найбільш вірогідними потенційними гострими побічними реакціями на псилоцибін є тривожність, а також паніка, марення та когнітивні розлади, особливо при застосуванні великих доз (>25 мг псилоцибіну перорально) в період активної фази дії препарату. Такі тимчасові випадки страху або тривожності добре піддаються заспокоєнню і не потребують фармакологічного втручання. У попередньому клінічному дослідженні гострі психологічні явища минали до кінця дня прийому препарату.

Ризик виникнення тривалих психіатричних симптомів будь-якого виду після прийому псилоцибіну у здорових учасників дослідження оцінюється на рівні 0,08-0,09%. Це включає можливість тривалих побічних психологічних реакцій, таких як психоз і депресія.

Низький рівень стійких психологічних симптомів узгоджується з результатами дослідження [Цюріхського університету](#). В цьому ретроспективному аналізі сім учасників підтвердили негативні зміни в психологічному самопочутті, але лише один учасник (0,9%) повідомив про рівень дистресу, достатній для того, щоб звернутися до дослідників. Ці симптоми зникли після кількох сеансів з досвідченим психотерапевтом.

#### 6.5.2. Взаємодія

Після введення псилоцибін швидко розщеплюється (шляхом дефосфорилування) на псилоцин, активну молекулу. Далі він глюкуронізується уридиндифосфатглюкуронозил-трансферазою UGT1A9 та 1A10 і розщеплюється на 4-гідроксиіндоли під дією моноамінооксидази, а також альдегід- та алкогольдегідрогенази. Фармакологічна активність метаболітів псилоцицину невідома, і не проводилося жодних контрольованих досліджень впливу інших лікарських засобів на метаболізм/фармакокінетику або дію псилоцибіну. Очікується, що інгібітори UGT1A9 та 1A10 збільшують Кмакс та площу під фармакокінетичною кривою (ПФК) псилоцибіну, тому їх слід відмінити принаймні за п'ять періодів напіввиведення до введення псилоцибіну. Аналогічно, інгібітори моноамінооксидази та інгібітори альдегідів або алкогольдегідрогенази слід відмінити щонайменше за 5 періодів напіввиведення до прийому псилоцибіну.

#### 6.5.3. Застосування під час вагітності та годування груддю

Не було жодних повідомлень про випадки або досліджень щодо впливу псилоцибіну на вагітність. Вагітним жінкам рекомендується уникати вживання псилоцибіну. Жінки дітородного віку, які отримали негативний результат тесту на вагітність під час проведення обстеження, повинні пройти повторний тест на вагітність перед початком лікування, і тільки якщо результати будуть негативними вранці в день лікування, їм буде призначено псилоцибін або плацебо. За будь-якою вагітністю, що настала після включення в дослідження, слід спостерігати до тих пір, поки не буде відомий результат

(наприклад, спонтанний викидень, добровільне переривання вагітності, нормальні пологи). За всіма новонародженими необхідно спостерігати протягом щонайменше 30 днів або до першого візиту до лікаря для перевірки стану здоров'я дитини.

Неклінічні та клінічні дані, що описують вплив перорального застосування псилоцибіну на період годування груддю, сперму та тератогенність, відсутні.

#### **6.5.4. Канцерогенез і мутагенез**

Неклінічні та клінічні дані, що описують канцерогенні та метагенетичні впливи перорального застосування псилоцибіну, відсутні.

#### **6.5.5. Передозування**

Підтверджених повідомлень про передозування фармацевтичного псилоцибіну немає. Попередні клінічні дослідження включали одноразові або багаторазові дози псилоцибіну для перорального застосування у заздалегідь визначених кількостях, що застосовувалися в контрольованому середовищі. Пероральний псилоцибін, капсули по 25 мг, знаходиться в межах діапазону дозування, який раніше виявився безпечним і добре переноситься. У разі випадкового передозування слід розпочати відповідні симптоматичні заходи з подальшим моніторингом будь-яких побічних явищ до їх усунення.

#### **6.5.6. Потенціал для зловживань**

На даний час псилоцибін включений до Списку 1, оскільки не має медичного застосування, має високий ризик зловживання та не є безпечним для використання під наглядом лікаря. Однак у доклінічних дослідженнях псилоцибін, мескалін та NN-DMT не слугували позитивними підсилювачами у макак-резусів, на яких застосовували МДМА, що переконливо свідчить про те, що для мавп психоактивні дії агоністів 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторів принаймні не є корисними (Хіл, Госден та Сміт, 2018).

Під час попередніх клінічних досліджень з псилоцибіном пацієнти, які раніше не вживали галюциногенів або вживали їх мінімально (наприклад, менше 10 разів загалом і не протягом останніх п'яти років), в умовах контрольованого та моніторингового дослідження не повідомляли про випадки подальшого незаконного зловживання галюциногенами (Гріффітс та ін., 2011; Гріффітс та ін., 2006). Крім того, ці нещодавні дослідження показали побічні явища, включаючи гостре підвищення рівня страху та тривожності, аспекти, які потенційно передбачають низький потенціал зловживання (М.В. Джонсон, Гріффітс, Хендрікс, і Хеннінгфілд, 2018). Згідно з наявною літературою, не очікується, що після прийому псилоцибіну ні у початківців, ні у досвідчених людей розвинеться залежність від цього препарату.

Додаткові соціологічні дослідження в Сполучених Штатах свідчать, що галюциногени були обрані як основна речовина для зловживання лише часткою відсотка респондентів (М.В. Джонсон та ін., 2018). У дослідженні Цюріхського університету переважна більшість учасників повідомили про «відсутність змін» у вживанні

псилоцибіну після лабораторних занять, а також про «відсутність змін» у загальних звичках вживання наркотичних речовин (наприклад, вживання алкоголю, нікотину, канабісу, МДМА). Ті, хто повідомляв про зміни, часто вказували на зменшення вживання, зокрема, псилоцибіну.

### 6.5.7. Здатність керувати автомобілем та користуватися технікою

Учасники повинні дати згоду на те, щоб їх відвезли додому після прийому псилоцибіну. Необхідно дотримуватися клінічного протоколу щодо виписки пацієнта після прийому дози.

## 7. СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Адей В. Р., Белл Ф. Р. і Денніс Б. Дж. (1962). Вплив ЛСД-25, псилоцибіну та псилоцину на схеми ЕЕГ скроневої частки та вивчену поведінку у котів. *Неврологія*, 12, 591-602.

Агаджанян Г. К. і Хейлглер Х. Дж. (1975). Галюциногенні індоламіни: Переважна дія на пресинаптичні рецептори серотоніну. *Психофармакологічні комунікації*, 1(6), 619- 629.

Агаджанян Г. К. і Марек Г. Я. (1997). Серотонін активує збуджувальні постсинаптичні потенціали в апікальних дендритах неокортикальних пірамідних клітин. *Нейрофармакологія*, 36(45), 589-599.

Агін-Лібес Г. І., Малоун Т., Ялч М. М. та ін. Довгострокове спостереження за допомогою психотерапії псилоцибіном для лікування психічного та екзистенційного дистресу у пацієнтів з раком, що загрожує життю. *Ж. Психофармакол.* 2020;34(2):155-166. [ціо:10.1177/0269881119897615](https://doi.org/10.1177/0269881119897615).

Анден Н. Е., Корроді Х. і Фукс К. (1971). Галюциногенні препарати індоалкіламінового типу та центральні моноамінові нейрони. *Журнал фармакології та експериментальної терапії*, 179(2), 236-249.

Андріаде Р. (2011). Серотонінергічна регуляція збудливості нейронів у префронтальній корі. *Нейрофармакологія*, 61(3), 382-386. [ціо:10.1016/j.neuropharm.2011.01.015](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.015).

Богеншутц М. П., Форсхаймс А. А., Поммі Д. А., Вілкокс К. Е., Барбоза П. К. і Страссман Р. Дж. (2015). Лікування алкогольної залежності за допомогою псилоцибіну: дослідження, що підтверджує концепцію. *Ж. Психофармакол.* 29(3), 289-299. [ціо:10.1177/0269881114565144](https://doi.org/10.1177/0269881114565144).

Браун Р. Т., Ніколас К. Р., Коцці Н. В., Гассман М. К., Купер К. М., Мюллер Д., Хатсон П. Р. (2017). Фармакокінетика підвищення доз перорального псилоцибіну у здорових дорослих. *Клін. фармакокінет.* [ціо:10.1007/s40262-017-0540-6](https://doi.org/10.1007/s40262-017-0540-6).

Кархарт-Харріс Р. Л., Болстрідж М., Дей К. М. Дж., Рукер Д., Уоттс Р., Еррітзое Д. Е., Натт Д. Д. (2018). Псилоцибін з психологічною підтримкою при резистентній до лікування депресії: шестимісячне спостереження. *Психофармакологія*, 235(2), 399-408. [ціо:10.1007/s00213-017-4771-x](https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x).

- Кархарт-Харріс Р. Л., Болстрідж М., Рукер Д., Дей К. М., Еррітзоє Д., Келен М., Натт Д. Д. (2016). Псилоцибін з психологічною підтримкою для лікування стійкої депресії: відкрите техніко-економічне обґрунтування. *Ланцет. Психіатрія*, 3(7), 619-627. [ціо:10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7).
- Кархарт-Гарріс Р. Л., Ліч Р., Гелліер П. Д., Шанахан М., Фейлдінг А., Тальязуккі Е., Натт Д. (2014). Ентропійний мозок: теорія свідомих станів, заснованих на нейровізуалізаційних дослідженнях з психоделічними препаратами. *Ж. Вісті нейронауки людини*, 8, 20. [ціо:10.3389/fnhum.2014.00020](https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020).
- Кархарт-Харріс Р. Л. і Натт Д. Дж. (2013). Досвідчені споживачі наркотиків оцінюють відносну шкоду та користь наркотиків: веб-опитування. *Ж. Психоактивні наркотики*. 45(4), 322-328. [ціо:10.1080/02791072.2013.825034](https://doi.org/10.1080/02791072.2013.825034).
- Кастеллано К. (1978). Вплив мескаліну та псилоцину на засвоєння, закріплення та виконання світло-темної дискримінації у двох вроджених штамів мишей. *Психофармакологія*, 59(2), 129-137. <https://doi.org/10.1007/BF00427746>.
- Кетлоу Б. Дж., Сонг С., Паредес Д. А. Вплив псилоцибіну на нейрогенез гіпокампу та вимірювання слідів обумовленого страху. *Ж. Експериментальні дослідження мозку*. 228, 481-491.
- Центр оцінки та досліджень наркотиків (CDER). (2005). *Керівництво для промисловості: Оцінка безпечної початкової дози в початкових клінічних випробуваннях терапевтичних засобів за участю дорослих здорових добровольців*. Отримано з <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>.
- Серлетті А. (1958). Фармакологічне дослідження псилоцибіну.
- Чен Ж., Лі М., Янь Х., Ву Е., Чжу Х., Лі К. В., Чу В. М. та ін. (2011). Визначення фармакокінетики псилоцину в плазмі щурів за допомогою ультраефективної рідинної хроматографії в поєднанні з фотодіодним детектором після перорального введення екстракту *Gymnopilus spectabilis*. *Ж. Хроматогр. В*. 879(2011), 26692672.
- Дахман Е, Хатсон П. Р., Гоббуру Д. В. С. Аналіз «експозиція-відповідь» для оцінки співвідношення концентрації та QTc псилоцибіну псилоцину [опубліковано онлайн перед друком, 6 квітня 2020 р.]. *Клінічна фармакологія для розробки лікарських препаратів*. 2020;10.1002/cpdd.796. [ціо:10.1002/cpdd.796](https://doi.org/10.1002/cpdd.796).
- Девіс М., Волтерс Дж. К. (1977). Псилоцибін: Двофазний вплив доза-відповідь на акустичний рефлекс здригання у щурів. *Фармакологія, біохімія та поведінка*, 6(4), 427-431. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(77\)90180-0](https://doi.org/10.1016/0091-3057(77)90180-0).
- Девіс А. К., Барретт Ф. С., Мей Д. Г. та ін. Вплив терапії за допомогою псилоцибіну на великий депресивний розлад: рандомізоване клінічне дослідження. *JAMA Психіатрія*. Оpubліковано онлайн у листопаді 2020 р. [ціо:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285)
- Дініс-Олівейра Р. Ж. Метаболізм псилоцибіну та псилоцину: клінічне та судово-токсикологічне значення. *Огляди метаболізму ліків*. 2017;49(1):84-91. [ціо:10.1080/03602532.2016.1278228](https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1278228).
- Дітріх А. (1994). Психологічні аспекти змінених станів свідомості типу ЛСД: вимірювання їх основних параметрів та прогнозування індивідуальних відмінностей. В роботі А. Плетчера і Д. Ладевіга (ред.), 50 років ЛСД. *Сучасний стан та перспективи галюциногенів* (1 вид., сс. 101-118). Нью-Йорк: Видавництво Парфенон. (Передрук з: In File).
- Еспіард М. Л., Лекардьє Л., Абаді П., Хальбек І. та Доллфус С. (2005). Порушення сприйняття галюциногену, що зберігається після прийому псилоцибіну: тематичне дослідження. *Європейська психіатрія*, 20(5-6), 458-460. [doi:10.1016/j.eurpsy.2005.04.008](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.04.008).
- Фантегроссі В. Е., Вудс Д. Х. і Вінгер Г. (2004). Перехідні посилюючі ефекти фенілпропіламіну та індоалкіламінових галюциногенів у макак-резусів. *Поведінкова фармакологія*, 15(2), 149-157.

- Гарсія-Ромеу А., Гріффітс Р. Р. та Джонсон М. В. (2014). Містичний вплив псилоцибіну на лікування тютюнової залежності. *Поточні огляди досліджень лікарських засобів*, 7(3), 157-164.
- Гейер М. А. та Фолленвайдер Ф. Х. (2008). Дослідження серотоніну: внесок у розуміння психозів. *Тенденції розвитку фармакологічних наук*, 29(9), 445-453. [ціо:10.1016/j.tips.2008.06.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.06.006).
- Гонсалес-Маесо Х., Вайсстауб Н. В., Чжоу М., Чан П., Івік Л., Анг Р., Гінгріч Д. А. (2007). Галюциногени залучають специфічні кортикальні сигнальні шляхи, опосередковані рецепторами 5-HT(2A), для впливу на поведінку. *Нейрон*, 53(3), 439-452. [ціо:10.1016/j.neuron.2007.01.008](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.008).
- Гузуліс-Майфранк Е., Шрекенбергер М., Сабрі О., Арнінг К., Телен Б., Спітцер М., Сасс Х. (1999). Нейрометаболичні наслідки псилоцибіну, 3,4-метилендіоксиетиламфетаміну (МДЕ) та d-метамфетаміну у здорових добровольців. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване ПЕТ-дослідження з [18F]FDG. *Нейропсихофармакологія*, 20(6), 565-581. [ціо:10.1016/s0893-133x\(98\)00089-x](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(98)00089-x).
- Гузуліс-Мейфранк Е., Телен Б., Хабермейер Е., Кунерт Х. Я., Ковар К. А., Лінденблат Х., Сасс Х. (1999). Психопатологічні, нейроендокринні та вегетативні ефекти 3,4-метилендіоксиетиламфетаміну (МДЕ), псилоцибіну та метамфетаміну у здорових добровольців. Результати експериментального подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження. *Психофармакологія (Берл.)*, 142(1), 41-50.
- Греден Дж. Ф. (2001). Тягар хвороби при резистентній до лікування депресії. *Журнал клінічної психіатрії*, 62 Додаток 16, 26-31.
- Грінберг І., Кун Д. та Аппель Я. Б. (1975). Порівняння дискримінаційних стимулюючих властивостей дельта9-THC та псилоцибіну у щурів. *Фармакологія, біохімія та поведінка*, 3(5), 931-934.
- Грішабер А. Ф., Мур К. А. та Левін Б. (2001). Виявлення псилоцину в сечі людини. *Журнал судової медицини*, 46(3), 627-630.
- Гріффітс Р. Р., Джонсон М. В., Кардуччі М. А., Умбріхт А., Річардс В. А., Річардс Б. Д., Клінедінст М. А. (2016). Псилоцибін спричиняє значне та стійке зниження депресії та тривоги у пацієнтів з раком, що загрожує життю: Рандомізоване подвійне сліпе дослідження. *Ж. Психофармакологія*, 30(12), 1181-1197. [ціо:10.1177/0269881116675513](https://doi.org/10.1177/0269881116675513).
- Гріффітс Р. Р., Джонсон М. В., Річардс В. А., Річардс Б. Д., МакКенн У. та Джессі Р. (2011). Псилоцибін викликав містичні відчуття: негайні та стійкі ефекти, пов'язані з дозою. *Психофармакологія*, 218(4), 649-665. [ціо:10.1007/s00213-0112358-5](https://doi.org/10.1007/s00213-0112358-5).
- Гріффітс Р. Р., Річардс В. А., МакКенн У. та Джессі Р. (2006). Псилоцибін може викликати досвід містичного типу, що має суттєве та стійке особисте та духовне значення. *Психофармакологія*, 187(3), 268-283; обговорення 284-292. [ціо:10.1007/s00213-006-0457-5](https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5).
- Гроб К. С., Данфорт А. Л., Чопра Г. С., Хагерті М., Маккей К. Р., Халберштадт А. Л. та Грір Г. Р. (2011). Пілотне дослідження лікування псилоцибіном тривожності у пацієнтів з раком на пізніх стадіях. *Архіви загальної психіатрії*, 68(1), 71-78. [ціо:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116).
- Гальберштадт А. Л. (2015). Останні досягнення в нейропсихофармакології серотонінергічних галюциногенів. *Поведінкові дослідження мозку*, 277, 99-120. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.016>.
- Хальберштадт А. Л. та Гейер М. А. (2011). Кілька рецепторів сприяють поведінковим впливам індоламінових галюциногенів. *Нейрофармакологія*, 61(3), 364-381. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.017>.
- Хальберштадт А. Л., Коедуд Л., Пауелл С. Б. і Гейер М. А. (2011). Диференціальний внесок серотонінових рецепторів у поведінкові ефекти індоламінових галюциногенів у мишей. *Ж. Психофармакологія (Оксфорд, Англія)*, 25(11), 1548-1561. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.07.016>.

org/10.1177/0269881110388326.

Халперн Дж. Х. та Поуп Х. Г. (1999). Чи викликають галюциногени залишкову нейропсихологічну токсичність? *Наркотична та алкогольна залежність*, 53(3), 247-256.

Хаслер Ф., Буркен Д., Бреннайзен Р., Бар Т. та Фолленвайдер Ф. Х. (1997). Визначення псилоцину та 4-гідроксіндол-3-оцтової кислоти в плазмі за допомогою HPLC-ECD та фармакокінетичні профілі перорального та внутрішньовенного псилоцибіну у людини. *Pharm Acta Helv*, 72(3), 175-184.

Хаслер Ф., Буркен Д., Бреннайзен Р. та Фолленвайдер Ф. Х. (2002). Профілі ниркової екскреції псилоцину після перорального прийому псилоцибіну: контрольоване дослідження у людини. *Журнал фармацевтичного та біомедичного аналізу*, 30(2), 331-339.

Хаслер Ф., Грімберг У., Бенц М. А., Губер Т. та Фолленвайдер Ф. Х. (2004). Гострі психологічні та фізіологічні наслідки псилоцибіну у здорових людей: подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження доза-ефект. *Психофармакологія (Берл.)*, 172(2), 145156. [ціо:10.1007/s00213-003-1640-6](https://doi.org/10.1007/s00213-003-1640-6).

Хіл Д. Д., Госден Д. і Сміт, С. Л. (2018). Оцінка потенціалу зловживання психоделічними препаратами як частина фармакологічної оцінки безпеки для медичного застосування у людей. *Нейрофармакологія*, 142, 89-115. [ціо:10.1016/j.neuropharm.2018.01.049](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.049).

Гофман А. (1968). Психотоміметичні засоби. Наркотичні засоби, що впливають на нервову систему, т. 2 (А. Бургер, ред.) (сс. 169-235). Марсель Деккер, Нью-Йорк.

Хопф А. і Еккерт Х. (1969). Авторадіографічні дослідження розподілу психоактивних препаратів у мозку щурів. 3. 14С-псилоцин. *Психофармакологія*, 16(3), 201-222.

Хопф А. та Еккерт, Г. (1974). Закономірності розподілу 14-С-псилоцину в мозку різних тварин. *Activitas Nervosa Superior*, 16(1), 64-66.

Хоріта А. та Вебер Л. Дж. (1961). Ферментативне дефосфорилування та окислення псилоцибіну та псилоцину гомогенатами тканин ссавців. *Біохімічна фармакологія*, 7, 47-54.

Хоріта А. та Вебер Л. Дж. (1962). Дефосфорилування псилоцибіну в здоровій миші. *Токсикологія та прикладна фармакологія*, 4(6), 730-737. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(62\)90102-3](https://doi.org/10.1016/0041-008X(62)90102-3).

Джонсон М., Річардс В. та Гріффітс Р. (2008). Дослідження галюциногенів на людях: рекомендації щодо безпеки. *Ж. Психофармакологія*, 22(6), 603-620. [ціо:10.1177/0269881108093587](https://doi.org/10.1177/0269881108093587).

Джонсон М. В., Гарсія-Ромеу А., Козімано М. П. та Гріффітс Р. Р. (2014). Пілотне дослідження агоніста 5-HT<sub>2A</sub>R псилоцибіну в лікуванні тютюнової залежності. *Ж. Психофармакологія*, 28(11), 983-992. [ціо:10.1177/0269881114548296](https://doi.org/10.1177/0269881114548296).

Джонсон М. В., Гріффітс Р. Р., Хендрік, П. С., та Хеннінгфілд Д. Е. (2018). Потенціал зловживання медичним псилоцибіном відповідно до 8 факторів Закону про контрольовані речовини. *Нейрофармакологія*. [ціо:10.1016/j.neuropharm.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.012).

Джонсон М. В., Сьюелл Р. А. та Гріффітс Р. Р. (2012). Псилоцибін залежно від дози викликає відстрочені, тимчасові головні болі у здорових добровольців. *Наркотична та алкогольна залежність*, 123(1-3), 132-140. [ціо:10.1016/j.drugalcdep.2011.10.029](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.10.029).

Калберер Ф., Крейс В., Рутшманн Я. (1962). Наслідки застосування псилоцину у щурів. *Біохімічна фармакологія*, 11, 261-269.

Кометер М., Шмідт А., Бахманн Р., Штудерус Е., Сейфріц Е. та Фолленвайдер Ф. Х. (2012). Псилоцибін впливає на розпізнавання обличчя, цілеспрямовану поведінку та стан настрою в бік позитивних емоцій порівняно з негативними через різні серотонінергічні підрецептори. *Біологічна психіатрія*, 72(11), 898-906. [ціо:10.1016/j.biopsych.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.005).

Костовський В., Реверський В. і Пехоцький Т. (1972). II. Вплив деяких галюциногенів на агресивність мишей та щурів. *Фармакологія*, 7(4), 259-263.

Кизар Є. Я., Ніколс К. Д., Гайнетдінов Р. Р., Ніколс Д. Е. та Калуєв А. В. (2017). Психоделічні препарати в біомедицині. *Тенденції розвитку фармакологічних наук*, 38(11), 992- 1005. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.08.003>.

Лірі Т., Літвін Г. Х. та Мецнер Р. (1963). Реакції на псилоцибін, що вводиться в сприятливому середовищі. *Ж. нервових і психічних захворювань*, 137, 561-573.

Лінденблат Х., Крамер Е., Хольцманн-Еренс П., Гузуліс-Мейфранк Е. і Ковар К. А. (1998). Кількісне визначення псилоцину в плазмі крові людини за допомогою високоефективної рідинної хроматографії та електрохімічного аналізу: порівняння екстракції рідина-рідина з автоматизованою он-лайн екстракцією на твердій фазі. *Ж. хроматографії. В, Біомедичні науки та застосування*, 709(2), 255-263.

Лайонс Т. і Кархарт-Харріс Р. Л. (2018). Більш реалістичне прогнозування майбутніх життєвих подій після псилоцибіну при депресії, стійкій до лікування. *Межі в психології* 9, 1721. [ціо:10.3389/fpsyg.2018.01721](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01721).

Маклейн К. А., Джонсон М. В. і Гріффітс Р. Р. (2011). Містичні відчуття, викликані галюциногеном псилоцибіном, призводять до збільшення відкритості в особистісній сфері. *Ж. Психофармакологія*, 25(11), 1453-1461. [ціо:10.1177/0269881111420188](https://doi.org/10.1177/0269881111420188).

Мадсен М. К., Фішер П. М., Бурмистер Д., Діссегаард А., Стенбек Д. С., Крістіансен С., Йохансен С. С., Лехель С. Ліннет К., Сварер С., Еррітцое Д., Озенне Б. і Кнудсен Г. М. Психоделічні ефекти псилоцибіну корелюють із заповненням серотонінових рецепторів 2A та рівнем псилоцибіну в плазмі крові (2019). *Нейропсихофармакологія*, 44, 1328-1334. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0324-9>.

Маєнг С. і Зарате К. А., млд. (2007). Роль глутамату в розладах настрою: результати дослідження кетаміну при великій депресії та передбачуваний клітинний механізм, що лежить в основі його антидепресивних ефектів. *Актуальні звіти з психіатрії*, 9(6), 467-474.

Маневський Н., Куркела М., Хоглунд К., Мауріала Т., Корт М. Х., Йлі-Каухалуома Я. і Фіньєль М. (2010). Глюкуронізація псилоцину та 4-гідроксиіндолу людськими UDP-глюкуронозилтрансферазами. *Метаболізм та виведення лікарських засобів*, 38(3), 386-395. [doi:10.1124/dmd.109.031138](https://doi.org/10.1124/dmd.109.031138).

Мельдрум Б. С., Накет Р. (1971). Вплив псилоцибіну, диметилтриптаміну, мескаліну та різних похідних лізергінової кислоти на ЕЕГ та на фотоіндуковану епілепсію у бабуїнів. *Електроенцефалографія та клінічна нейрофізіологія*, 31, 563-572.

Мельцер Г. Я., Фесслер Р. Г., Симонович М., Фанг В. С. (1978). Стимуляція секреції пролактину щурів індоалкіламіновими галюциногенами. *Психофармакологія*. 56, 255259.

Мецнер Ральф (2005). Сакральний гриб видінь: Теонанакатль, м'яка обкладинка, Рочестер, Вірджинія: Парк Стріт Прес. ISBN 1-59477-044-1.

Молдаван М. Г., Гродзинська А. А., Соломко Є. Ф., Ломберх М. Л., Вассер С. П. і Сторожук В. М. (2001). Вплив екстракту *Psilocybe cubensis* на нейрони гіпокампа *in vitro*. *Фізіологічний журнал (Київ, Україна)*, 47(6), 15-23.

Морено Ф. А., Віганд К. Б., Тайтано Е. К. і Дельгадо П. Л. (2006). Безпека, переносимість та ефективність псилоцибіну у 9 пацієнтів з обсесивно-компульсивним розладом. *Журнал клінічної психіатрії*, 67(11), 1735-1740.

Ніколс Д. Е. (2004). Галюциногени. *Фармакологія і терапія*, 101(2), 131-181. [ціо: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.002](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.002).

Ніколс Д. Е. (2016). Психоделіки. *Фармакологічні огляди*, 68(2), 264-355. [ціо: 10.1124/](https://doi.org/10.1124/)



pr.115.011478.

Ніколс Д. Е. та Чемел Б. Р. (2006). Нейрофармакологія релігійного досвіду: Галюциногени та досвід духовного. У роботі П. Макнамара (ред.), *Де зустрічаються Бог і наука*. Вестпорт, штат Коннектикут: Прегер.

Натт Д. Дж., Кінг Л. А., Філліпс Л. Д. та Незалежний науковий комітет (2010). Збитки від наркотиків у Великій Британії: багатокритеріальний аналіз рішень. *Ланцет*, 376, (9752), 1558-1565. [ціо:10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6).

Пассі Т., Зайферт Я., Шнайдер У. та Емріх Х. М. (2002). Фармакологія псилоцибіну. *Біологія наркозалежності*, 7(4), 357-364. [ціо:10.1080/1355621021000005937](https://doi.org/10.1080/1355621021000005937)

Пей Л., Лі С., Ван М., Діван М., Анісман Х., Флетчер П. Дж., Ліу Ф. (2010). Від'єднання комплексу дофамінових рецепторів D1-D2 чинить антидепресантні наслідки. *Медицина природи*, 16(12), 1393-1395. [doi:10.1038/nm.2263](https://doi.org/10.1038/nm.2263).

Преллер К. Х., Покорний Т., Хок А., Креенманн Р., Штампфлі П., Сейфріц Е., Фолленвайдер Ф. Х. (2016). Вплив стимуляції рецепторів серотоніну 2A/1A на обробку соціальної ізоляції. *Наукові праці Національної академії наук США*, 113(18), 5119-5124. [doi:10.1073/pnas.1524187113](https://doi.org/10.1073/pnas.1524187113).

Рамбусек Л., Паленіче Т., Валес К. та Стухлік А. (2014). Вплив псилоцину на придбання, пошук та консолідацію пам'яті у щурів. *Межі поведінкової нейронауки*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00180>.

Рей Т. С. (2010). Психоделіки в рецепторі людини. *PLoS ONE*, 5(2). [ціо: 10.1371/journal.pone.0019019](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019019).

Росс С., Боссіс А., Гасс Я., Агін-Лібес Г., Малоун Т., Коен Б., Шмідт Б. Л. (2016). Швидке та стійке зменшення симптомів після лікування псилоцибіном тривожності та депресії у пацієнтів з раком, що загрожує життю: рандомізоване контрольоване дослідження. *Ж. Психофармакологія*, 30(12), 1165-1180. [ціо:10.1177/0269881116675512](https://doi.org/10.1177/0269881116675512).

Рукер Д. Д. Х., Іліф Д. і Натт Д. Д. (2017). Психіатрія та психоделічні наркотики. Минуле, сьогодення та майбутнє. *Нейрофармакологія*, 25 грудня 2017 р. рпії: S0028-3908(17)30638-X. [doi:10.1016/j.neuropharm.2017.12.040](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040).

Сакашіта Я., Абе К., Катагірі Н., Камбе Т., Сайто Т., Уцуномія І., Хорігучі Я. і Тагучі К. (2015). Вплив псилоцину на позаклітинні рівні дофаміну та сератоніну в мезоаккумбенсі та мезокортикальному шляху у щурів, що не сплять. *Біологічний та фармацевтичний вісник*. 38(1), 134-138.

Шехтер М. Д. і Розекранс Я. А. (1972). Діетиламід лізергінової кислоти (ЛСД) як дискримінаційний сигнал: Наркотики зі схожими стимулюючими властивостями. *Психофармакологія*, 26(3), 313-316. <https://doi.org/10.1007/BF00422707>

Шмід К. Л., Рехал К. М. і Бон Л. М. (2008). Спрямована агоністом сигналізація рецептора серотоніну 2A залежить від взаємодії бета-аррестину-2 in vivo. *Наукові праці Національної академії наук Сполучених Штатів Америки*, 105(3), 1079-1084. [doi:10.1073/pnas.0708862105](https://doi.org/10.1073/pnas.0708862105)

Штайнер Й. Е., Сульман Ф. Г. (1963). Одночасні дослідження рівня цукру в крові, поведінкових змін та ЕЕГ у кроликів, що прокинулися після введення псилоцибіну. *Arch int Pharmacodyn*. 145(3- 4), 301-308.

Штіхт Г. та Кеферштайн Г. (2000). Виявлення псилоцину в біологічних рідинах. *Міжнародна судово-медична експертиза*, 113(1-3), 403-407.

Студерус Е., Гамма А., Кометер М. і Фолленвайдер Ф. Х. (2012). Прогнозування реакції на псилоцибін у здорових добровольців. *PLoS One*, 7(2), e30800. [ціо: 10.1371/journal.pone.0030800](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030800).

Студерус Е., Кометер М., Хаслер Ф. та Фолленвайдер Ф. Х. (2011). Гострі, підгострі та довгострокові суб'єктивні ефекти псилоцибіну у здорових людей: об'єднаний аналіз експериментальних

досліджень. *Ж. Психофармакологія*, 25(11), 1434-1452. [ціо:10.1177/0269881110382466](https://doi.org/10.1177/0269881110382466)

Сугрю М. Ф. (1969). Дослідження ролі норадреналіну в поведінкових змінах, викликаних у щурів психотоміметичними препаратами. *Британський фармакологічний журнал*, 35, 243-252.

Трулсон М. Е., Хейм Дж. і Джейкобс Б. Л. (1981). Дисоціації під впливом галюциногенних препаратів на поведінку та активність рафових одиниць у котів, що вільно переміщуються. *Дослідження мозку*, 215, 275-293.

Тилш Ф., Паленічек Т. і Горачек Я. (2014). Псилоцибін – підсумок знань та нові перспективи. *Європейська нейропсихофармакологія*, 24(3), 342-356. [doi:10.1016/j.euroneuro.2013.12.006](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006).

Тилш Ф., Паленічек Т., Кадержабек Л., Ліпський М., Кубешова А. та Горачек Я. (2016). Статеві відмінності та серотонінергічні механізми в поведінкових проявах псилоцину. *Поведінкова фармакологія*, 27(4), 309-320. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000195>.

Уєно Е. Т. (1972). Вплив 2, 5-диметокси-4-метиламфетаміну на поведінку щурів у конкуренції за їжу. *Міжнародна фармакопсихіатрія*, 7, 244-248. <https://doi.org/10.1159/000468040>.

Уєно Е. Т. (1978). Вплив психодизлептиків на агресивну поведінку тварин, *Сучасні проблеми фармакопсихіатрії*, 13, 103-113. <https://doi.org/10.1159/000401053>.

Ван Вент Г. Ф. (1977). Випробування на мутагенність 3 галюциногенів: ЛСД, псилоцибіну та дельта 9-ТНС, використовуючи мікроядерний тест. *Experientia*, 34(3), 324-325.

Фолленвайдер Ф. Х. і Гейер М. А. (2001). Системна модель зміненої свідомості: інтеграція природних та викликаних наркотиками психозів. *Бюлетень досліджень мозку*, 56(5), 495-507.

Фолленвайдер Ф. Х. і Кометер М. (2010). Нейробиологія психоделічних препаратів: наслідки для лікування афективних розладів. *Nat Rev Neurosci*, 11(9), 642-651. [doi:10.1038/nrn2884](https://doi.org/10.1038/nrn2884).

Фолленвайдер Ф. Х., Ліндерс К. Л., Шарфеттер К., Магауйр П., Стадельманн О. і Ангст Я. (1997). Позитронно-емісійна томографія та дослідження фтордезоксиглюкози метаболічної гіперфронтальності та психопатології в псилоцибіновій моделі психозу. *Нейропсихофармакологія*, 16(5), 357-372. [ціо:10.1016/S0893-133X\(96\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)00246-1).

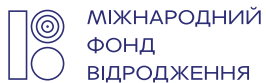
Фолленвайдер Ф. Х., Фолленвайдер-Шерпенхуйзен М. Ф., Баблер А., Фогель Х. і Хелл Д. (1998). Псилоцибін викликає шизофренічний психоз у людей через дію агоніста серотоніну-2. *Neuroreport*, 9(17), 3897-3902.

Фолленвайдер Ф. Х., Фонтобель П., Хелл Д. та Ліндерс К. Л. (1999). 5-НТ модуляція вивільнення дофаміну в базальних гангліях при психозі, спричиненому псилоцибіном у людини - ПЕТ-дослідження з [<sup>11</sup>C]раклопридом. *Нейропсихофармакологія*, 20(5), 424-433. [ціо:10.1016/S0893-133X\(98\)00108-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00108-0).

Вільямс Дж. Б. В., Кобак К. А., Бех П. та ін. ГРІД-ШГОД: стандартизація шкали Гамільтона для оцінки депресії. *Міжнародна клінічна психофармакологія*. 2008;23(3):120-129.

Віллінс Д. Л. і Мельцер Х. Я. (1997). Пряме введення агоністів рецепторів 5-НТ2А в медіальну префронтальну кору викликає реакцію посмикування голови у щурів. *Журнал фармакології та експериментальної терапії*, 282(2), 699-706.

Вінтер Дж. К., Райс К. К., Аморозі Д. Дж. і Рабін Р. А. (2007). Індукований псилоцибіном контроль стимулів у щурів. *Фармакологія, біохімія та поведінка*, 87(4), 472-480. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.06.003>.



Матеріал підготовлено за підтримки Міжнародного Фонду «Відродження». Матеріал представляє позицію авторів і не обов'язково відображає позицію Міжнародного фонду «Відродження». Міжнародний фонд «Відродження» – одна з найбільших благодійних фундацій в Україні, що з 1990-го року допомагає розвивати в Україні відкрите суспільство на основі демократичних цінностей. За час своєї діяльності Фонд підтримав близько 20 тисяч проектів на суму понад 350 мільйонів доларів США.

Сайт: [www.irf.ua](http://www.irf.ua)

Facebook: [www.fb.com/irf.ukraine](https://www.facebook.com/irf.ukraine)

UKRAINIAN PSYCHEDELIC  
RESEARCH ASSOCIATION



U P R A

за підтримки



МІЖНАРОДНИЙ  
ФОНД  
ВІДРОДЖЕННЯ