

Antidepresivni efekti psilocibina- kliničke studije Žana Stanković

XVII Nedelja bolničke kliničke farmakologije
Beograd, 27-28. decembar 2025.god.

Sekcija za kliničku farmakologiju “Dr Srđan-Đani
Marković”, Srpsko lekarsko društvo



Psilocibin

- Psilocibin (PS), **psihodelični** serotoninski agonist je glavna psihoaktivna supstanca u rodu pečuraka **Psilocibe**.
- Aktivni metabolit PS, **psilocin**, ima psihotropne efekte.
- Nedavna istraživanja su pokazala da PS, primenjen kod pacijenata sa rezistentnom depresijom ima **terapijski potencijal**.
- Terapijske mogućnosti PS se ispituju i kod Velikog depresivnog poremećaja (VDP), Anksioznog poremećaja (AP), Post-traumatskog stresnog poremećaja (PTSP) i odvikavanja od upotrebe alkohola i duvana.

Psilocibin 2

- PS je selektivni **agonist serotoninskih 5H receptora**, posebno 5HT1A, 5HT1B, 5HT2A, 5HT2B i 5HT2C.
- Dejstvo na 5HT2A receptore je povezano sa **halucinogenim efektom PS**.
- PS se takođe vezuje za **dopaminske (DA)-3 receptore**, što može pomoći u lečenju bolesti zavisnosti.
- Dokazi sugerišu da PS indukuje **neuroplastične promene** u mozgu.
- Rezultati animalne studije su pokazali da PS u **nižim dozama nije imao štetni efekat na DNA** u frontalnom korteksu i hipokampusu.
- Oštećenja kod primene **većih doza su povezana sa ekscitotoksičnošću glutamata i oksidativnim stresom** (Mejtas A et al, 2022).

Terapijski rezistentne depresije

- Depresija je **visoko prevalentni** psihijatrijski poremećaj (oko 5% populacije), čija se **incidenca povećava** posle pandemije COVID-19.
- Aktuelni antidepresivi ispoljavaju terapijsku efikat **posle nekoliko nedelja**, a neki i kasnije.
- Incidenca **remisija** se progresivno **smanjuje** od primene prvog tretmana antidepresivima (36.8%) u odnosu na drugi (30.6%), treći (13.7%) i četvrti tretman (13.0%).
- Izostanak odgovora na dva kursa lečenja se smatra da definiše grupu pacijenata sa dijagnozom **depresije rezistentne na tretman**.
- Ova populacija pacijenata se odlikuje **težom** kliničkom slikom, **dužim** trajanjem bolesti, **invaliditetom**, pridruženim **somatskim bolestima**, češćim **hospitalizacijama**, **rizikom od suicida**, kao **većim troškovima lečenja** u odnosu na pacijente koji su osetljivi na tretman (Duman et al, 2016).

Kliničke studije

- U kliničkoj studiji II faze, 79 pacijenata je koristilo dozu od **25mg. sintetskog PS**, a kod 75 pacijenata je primenjena doza od **10mg. PS**, dok je 79 pacijenata koristilo dozu od **1mg. PS**, uz **psihološku podršku**.
- U ispitivanju je PS u pojedinačnoj dozi od **25mg**, ali ne i u dozi od 10mg. **redukovao depresivnu simptomatologiju** kod rezistentnih pacijenata na standardnu terapiju značajno više, nego doza od 1mg. u periodu od jedne nedelje, ali su se pojavili i neželjeni efekti.
- Kod 179 od 233 učesnika (77%) opservirani su **neželjeni efekti PS** (glavobolja, mučnina, vrtoglavica). Suicidalne ideje ili ponašanje, kao i samopovređivanje se pojavilo kod svih grupa ispitanika (Goodwin et al, 2022).

Kliničke studije 2

- Sistematski pregled i meta-analiza **randomizovanih kliničkih studija (RKS)** u koje je bilo uključeno 446 pacijenata (228 žena) sa **klinički značajnim simptomima depresije**, prosečne starosti 36-60 godina, kod kojih je bio primenjen PS kao standardna terapija.
- Uključene su i studije sa **direktivnom psihoterapijom** kao komponentom kod eksperimentalne (PS kao antidepresiv) i kontrolne grupe (nepsihoaktivna supstanca, niacin ili PS u mikrodozi).
- Kod **starijih pacijenata**, kao i onih sa **sekundarnom depresijom i prethodnim korišćenjem psihodelika**, došlo je do značajnog poboljšanja raspoloženja (Metaxa and Clarke, 2024).

Neželjeni efekti psilocibina

- Najčešće opservirani neželjeni efekti nakon primene PS su bili **tahikardija i povećanje krvnog pritiska**.
- Oni su bili **prolazni, zavisni od doze** i nije bilo potrebe za medicinskom intervencijom.
- Upotreba PS može biti praćena i pojavom **mučnine, povraćanja, slabosti mišića, nedostatka koordinacije, napada panike, pojave halucinacija i epizoda sličnih psihozi**.
- **Ozbiljan neželjeni efekat** PS je bio **produženje QT intervala**. Rizik od valulvopatije povezan je sa farmakodinamikom PS (snažna agonistička aktivnost na 5HT2BR).
- Hronična upotreba PS u mikrodози zahteva **ehokardiografsko praćenje**.

Prednosti psilocibina

- PS je potencijalna **alternativa terapiji antidepresivima**, selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), a nedavne studije pokazuju da **PS u kombinaciji sa psihoterapijom, ima terapijski potencijal** u lečenju VDP, kao i rezistentne depresije (sporedni i prolazni neželjeni efekti, kraće vreme lečenja i nizak procenjeni rizik).
- U poslednjih 20 godina se **smanjuje stigmatizacija** i raste interesovanje za potencijalne **zdravstvene koristi psihodelika**.
- U period 2008-2019, Američka Uprava za hranu i lekove (Food and Drug Administration-FDA) je dodelila PS status **"terapije u probou"**, kako bi se olakšala dalja istraživanja PS u mogućem lečenju depresivnih poremećaja.

Dalja istraživanja

- **Dalja istraživanja** su neophodna zbog
- Neophodnosti sprovođenja većeg broja **randomizovanih kliničkih studija**
- Uključivanja **većeg broja pacijenata**
- Optimizacije odnosa između **efikasnosti i podnošljivosti**
- **Dužine trajanja** antidepresivnog efekta
- **Poređenja** sa drugim, postojećim tretmanima

Dalja istraživanja 2

- Ispitivanja **moderatora** antidepressivnog efekta
 - tip depresije
 - očekivanja pacijenta
 - psihoterapijska komponenta
 - psihoterapijska alijansa
- Faktora **predikcije** zadovoljavajućeg odgovora na tretman
- **Procene težine depresije** (skale samoprocene/skale procene ispitivača)
- **Neuroradioloških pregleda** pre i posle primene psilocibina
- **Kombinovane primene** sa antidepressivima koji se koriste u standardnoj terapiji.
- Mogućnosti primene **protokola kliničkih studija** u kliničkoj praksi.