

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2020

Vladyslav Mazhara

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Aktuální poznatky o možnostech terapeutického využití a toxických účincích
přírodních halucinogenů a jejich analogů

Bakalářská práce

2020

Vladyslav Mazhara

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Vladyslav Mazhara**
Osobní číslo: **C16394**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Téma práce: **Aktuální poznatky o možnostech medicínského využití a toxických účincích přírodních halucinogenů a jejich analogů**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

Popište základní skupiny halucinogenních látek přírodního původu, mechanismy jejich účinku na nervovou soustavu a základní farmakokinetické parametry daných látek. Soustředte se zejména na okolnosti ovlivňující jejich biologickou dostupnost, metabolickou přeměnu v organismu a vylučování. Zjistěte dostupné údaje biochemii a farmakokinetice syntetických analogů vybraných halucinogenů.

2. Shrňte aktuální poznatky o možnostech terapeutického využití přírodních halucinogenů a jejich syntetických analogů. Zaměřte se zejména na potenciál daných látek v oblasti paliativní péče, pozornost věnujte i popisu nejčastějších nežádoucích účinků pozorovaných v rámci klinických studií.

3. Shrňte aktuální poznatky o toxických účincích přírodních halucinogenů a jejich syntetických analogů v případě akutní a chronické aplikace. Popište moderní nástroje používané k monitoringu epidemiologické situace vztahující se ke zneužívání daných látek.

4. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 „Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací“.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Miloslav Pouzar, Ph.D.**
Ústav environmentálního a chemického inženýrství

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako Školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 03.07.2020

Vladyslav Mazhara

Poděkování

Rád bych na tomto místě poděkoval doc. Ing. Miloslavu Pouzarovi Ph.D za vedení bakalářské práce, cenné rady, připomínky a ochotu spolupracovat. Také vděčnost patří mojí rodině a přátelům za podporu během studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá možnostmi terapeutického využití halucinogenů přírodního původu. První kapitola je věnována seznámení s halucinogeny, uvádí přehled hlavních zástupců této třídy. Dále jsou popsány základní mechanismy účinků přírodních halucinogenů na nervovou soustavu, a jejich metabolické přeměny v organismu. Samostatná kapitola shrnuje výsledky klinických studií zaměřených na aplikace přírodních halucinogenů při léčbě vybraných duševních poruch. Nakonec jsou uvedeny informace o toxicitě a nežádoucích účincích těchto látek a jejich syntetických analogů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Psychedelika, mechanismy, duševní poruchy, psychoterapie, toxicita

TITLE

Current knowledge regarding medical use and toxic effects of hallucinogen of natural origin and their analogues

ANNOTATION

This thesis focuses on the possibilities of therapeutic usage of hallucinogens of natural origin. The first part reveals the definition of hallucinogens and provides an overview of the main representatives of this class. Furthermore, the basic mechanisms of the effects of natural hallucinogens on the nervous system are described as well as their metabolic transformations in the organism. The objective of this thesis is to summarize the results of clinical studies focused on the applications of natural hallucinogens in the continuous treatment of selected mental disorders. The information about the toxicity and side effects of these substances and their synthetic analogs is provided.

KEYWORDS

Psychedelics, mechanisms, mental disorders, psychotherapy, toxicity

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	8
SEZNAM ZKRATEK.....	9
ÚVOD.....	10
1 HALUCINOGENNÍ LÁTKY	12
1.1 Vymezení třídy.....	12
1.1.1 Diethylamid kyseliny lysergové (LSD).....	16
1.1.2 Meskalin	17
1.1.3 N,N - dimethyltryptamin (DMT).....	19
1.1.4 Psilocybin.....	20
2 MECHANISMUS ÚČINKU NA NERVOVOU SOUSTAVU	21
2.1 Serotonergní systém	21
2.1.1 Aktivace serotonergního receptoru.....	22
2.1.2 Interakce psychedelik s 5-HT s receptory.....	23
2.2 Dopaminergní systém.....	24
2.3 Glutamatergní systém.....	24
3 FARMAKOKINETIKA.....	26
3.1 LSD	26
3.2 Meskalin	28
3.3 DMT	30
3.4 Psilocybin	32
4 TERAPEUTICKÁ APLIKACE	34
4.1 Terapie deprese a úzkosti	35
4.2 Terapie závislosti	37
4.3 Paliativní péče.....	38
4.4 Mikrodávkování a pocit pohody	40
4.5 Další terapeutické aplikace	41
5 TOXICITA A ZNEUŽÍVÁNÍ.....	42
5.1 Toxicita klasických halucinogenů.....	42
5.2 Psychotická reminiscence.....	44
5.3 Toxicita syntetických halucinogenů.....	45
5.4 Monitoring epidemiologické situace	46
ZAVĚR.....	48
POUŽITÁ LITERATURA.....	50

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 – Zástupci čeledi kaktusovitých obsahující meskalin.....	17
Obrázek 2 – Model působení psychedelik	21
Obrázek 3 – Porovnání chemické struktury 5-HT a LSD	21
Obrázek 4 – Aktivace serotoninergního receptoru	22
Obrázek 5 – Hlavní produkty metabolické přeměny LSD	27
Obrázek 6 – Hlavní produkty metabolické přeměny mescalinu	28
Obrázek 7 – Hlavní produkty metabolické přeměny DMT	31
Obrázek 8 – Hlavní produkty metabolické přeměny psilocybinu.....	32
Obrázek 9 – Grafické znázornění výsledků hodnocení pacientů podle základních škál	39
Obrázek 10 – Grafické znázornění celoživotní prevalence užívání klasických halucinogenu	46
Obrázek 11 – Grafické znázornění výsledků globálního drogového průzkumu	47
Tabulka 1 – Přehled typických struktur hlavních skupin halucinogenních látek.....	14
Tabulka 2 – Přehled typických struktur hlavních skupin halucinogenních látek.....	15
Tabulka 3 – Farmakokinetické parametry LSD	26
Tabulka 4 – Farmakokinetické parametry DMT	30
Tabulka 5 – LD_{50} ukazatel psychedelik.....	43

SEZNAM ZKRATEK

LSD	diethylamid kyseliny lysergové
DMT	N,N-dimethyltryptamin
5-HT	5-hydroxytryptamin
SERT	serotonin reuptake protein
MAO	monoaminoxidáza
NMDA	N-methyl-D-asparát
STAI	dotazník pro hodnocení úzkosti a úzkostlivosti
HAM-D	Hamiltonova škála pro posuzování deprese
HAM-A	Hamiltonova škála pro posuzování úzkosti
MADRS	Montgomeryho a Asbergové škála pro posuzování deprese
YMRS	Youngova škála pro posuzování manie
BDI	Beckova sebeposuzovací škála depresivity
ASI	index závažnosti návykového chování
HADS	škála hodnocení úzkosti a deprese při hospitalizaci
POMS	dotazník Profile of Mood States
OCD	obsedantně-kompulzivní porucha
Y-BOCs	Yale-Brownova škála pro posuzování obsedantně-kompulzivní poruchy
MKN	mezinárodní klasifikace nemoci
HPPD	hallucinogen persistent perception disorder
NPS	nové psychoaktivní látky

ÚVOD

"Psychomimetika", "psychodysleptika", "psycholytika", "halucinogeny" – to jsou termíny, které byly v různých obdobích použity k pojmenování jedné z nejvíce kontroverzních skupin farmakologicky aktivních látek. Vysoký počet variant pojmenování svědčí o tom, že žádná z nich nepopisovala vlastnosti uvedených látek dostatečně přesně. V roce 1957 britský psychiatr Humphrey Osmond poprvé použil termín "psychedelic" ve smyslu "mind-manifesting", tedy "vyvolávající projevy mysli" [1]. Mezi psychedelika se řadí různé přírodní i syntetické látky, jimž je společné že působí změny sebeuvědomění, myšlení a emoci jedince. Ovlivňují vnímání okolí stejně tak jako vlastní mysli a pocitů. Mají schopnost vyvolávat halucinace, nebo pocity a obrazy které intoxikovanému jedinci připadají reálné, avšak nejsou. Lidé mající zkušenost s užíváním psychedelik referují o transcendentních stavech, což bylo hlavním důvodem užívání těchto látek v dávné minulosti. Psychedelika patří do skupiny neuroaktivních látek, jejichž problematiku nelze zcela pochopit bez komplexního přístupu zahrnující poznatky široké škály vědních disciplín, které je zkoumají, a to neurologie, psychiatrie, fyziologie, etnofarmakologie, sociologie.

Archeologické nálezy svědčí o tom, že lidé využívali psychoaktivní rostliny již před 10 000 lety, z písemných památek víme o jejich užívání z doby před 5000 lety [2]. Ve starověkém indickém textu Rigveda (1700–1100 př.n.l.) je opakovaně zmíněn psychoaktivní přípravek zvaný Soma. Ve starořecké obci Eleusis (blízko Athén) před 2000 lety každoročně probíhal tajný obřad spojený s představou posmrtného života, o němž se vědci domnívají, že v něm klíčovou roli hrálo užívání halucinogenního vývaru. Celá řada psychoaktivních rostlin a přípravků z nich byla běžně užívána v předkolumbovských středoamerických společnostech jako byli Olmékové, či Mayové. Šamani Aztéků využívali houby obsahující psilocybin jako léčivo, v řadě náboženských rituálů a jako prostředek k vyvolání prorockých vizí. Tyto houby nesly pojmenování "teonanacatl" což znamená "Boží tělo" [3]. Peyotl (*Lophophora williamsii*) je druh kaktusu rostoucího na jihozápadě severní Ameriky a severu Mexika, který byl po tisíciletí používán jako svátost během bohoslužeb Domorodé Americké Církve (Native American Church). Dva vzorky peyotlu z jeskyně poblíž řeky Rio Grande v Texasu byly podrobeny radiokarbonové metodě datování, původ vzorků (oba obsahují meskalin) byl odhadnut na období 3780–3660 př.n.l. Tento nález tedy dokládá použití peyotlu americkými indiány již v době před 5700 lety [4]. Dlouhou historii má též konzumace ayahuascy příslušníky domorodých kultur Amazonie. Jedná se o odvar obsahující dimethyltryptamin (DMT) připravený ze směsi dvou rostlin [5].

Zájem o studium psychedelik a porozumění mechanismům jejich působení se prohluboval souběžně s rozvojem farmakologických a neurofyziologických věd a dosáhl vrcholu v polovině 20. století. Výchozím bodem je objev mimořádných psychedelických účinků LSD učiněný v roce 1943 Albertem Hofmannem. Rozmezí let 1950–1970 se stalo obdobím aktivního výzkumu halucinogenních látek s důrazem na možnosti jejich terapeutických aplikací při léčbě psychických poruch. Během klinických studií výše uvedené látky vyvolávaly pozitivní odezvu u pacientů trpících úzkostmi, závislostí a depresemi.

Rekreační užívání abnormálních dávek za nekontrolovatelných podmínek na druhé straně vedlo k projevům celé řady nežádoucích účinků. V důsledku toho byla koncem sedmdesátých let dvacátého století většina psychedelických přípravků klasifikována jako návykové drogy s vysokým potenciálem zneužívání a bez uznávané medicínské hodnoty [6]. Nicméně nově zahájené řízené klinické studie mají za cíl vyhodnotit obecné psychofarmakologické vlastnosti a terapeutickou účinnost psychedelik jako doplňku existujících psychoterapeutických přístupů.

Základním dogmatem "psychedelické renesance" je přístup, zvažující význam kontextu užití psychedelické substance, vztahu mezi lékařem a pacientem a celkového duševního nastavení jedince jako rozhodujících bodů, podporujících léčebné účinky a pozitivní efekty. Veřejnost je často dobře obeznámena s potenciálními škodlivými účinky psychedelik, ale většina těchto znalostí pochází z případů zneužití zakázaných látek v nelékařských podmínkách. V této práci budou diskutovány výsledky nově vznikajících studií, zabývajících se aplikací psychedelik jako doplňků v psychoterapii nebo poradenství duševních nemocí, včetně možných výhod a potenciálních rizik.

1 HALUCINOGENNÍ LÁTKY

1.1 Vymezení třídy

Jedná se o skupinu látek, jejichž společným jmenovatelem je schopnost změny vnímání prostoru a času, působí stavy derealizace a depersonalizace. Výrazně ovlivňují myšlení a emotivitu. Na rozdíl od ostatních psychoaktivních drog jako jsou např. stimulanty a opiáty, které působí na běžné oblasti mysli, zkušenosti spojené s užitím těchto látek připomínají stav transu, meditace a snění. Jak již bylo zmíněno tyto látky mají v mnoha zemích světa dlouhou historii užívání, a to zejména v lékařství a náboženství.

Mezi halucinogeny patří velký počet aktivních látek, které se navzájem liší, a to jak chemickou strukturou, tak i mechanismem účinku či původem. Tato skutečnost vedla ke vzniku různých klasifikačních systémů více či méně zohledňujících specifická kritéria. V dalším textu budou podrobněji zmíněny základní systémy klasifikace včetně příkladů typických zástupců jednotlivých skupin látek.

Kategorizace zohledňující chemickou strukturu halucinogenů:

I. Fenylethylaminy:

- Deriváty fenylethylaminu: meskalin, 4-bromo-2,5-dimethoxyfenylethylamin (2C-B), N-(2-methoxyfenyl)-2,5-dimethoxy-4-bromfenylethylamin (25B-NBOMe), 4-chlor-2,5-dimethoxy-N-(2-methoxyfenyl)fenylethylamin (25C-NBOMe).
- Deriváty fenylisopropylaminu: 2,5-dimethoxy-4-methylamfetamin (DOM), 3,4-methylendioxyamfetamin (MDA), 3,4-methylendioxymetamfetamin (MDMA nebo "extáze").

II. Indolové sloučeniny:

- Deriváty tryptaminu: N,N-dimethyltryptamin (DMT), N,N-diethyltryptamin (DET), 5-hydroxy-N,N-dimethyltryptamin (bufotenin), 4-hydroxy-N,N-dimethyltryptamin (psilocin), 4-fosforyloxy-N,N-dimethyltryptamin (psilocybin).
- β -karboliny (harmin, harmalin)
- Námelové alkaloidy (diethylamid kyseliny lysergové [LSD], ergin)

- III. Nedusíkaté sloučeniny: Δ^9 -tetrahydrokanabinol (Δ^9 -THC), Salvinorin A.
- IV. Ostatní chemické struktury: disociativní látky, vykazující halucinogenní vlastnosti (fencyklidin [PCP] a deriváty, ketamin, dextromethorfan).

Kategorizace zohledňující původ halucinogenů:

- I. Přírodní halucinogeny, hlavně rostlinného původu:
- Ergin (amid kyseliny D-lysergové) Výskyt: *Argyreia nervosa*;
 - Kryogenin. Výskyt: rod *Heimia*, čeleď *Lythraceae*;
 - Ibogain. Výskyt: *Tabernanthe iboga*;
 - Salvinorin A. Výskyt: *Salvia divinorum*;
 - Δ^9 -THC. Výskyt: *Cannabis spp*;
 - Psilocybin. Výskyt: *Psilocibe mexicana* (halucinogenní houby);
 - DMT (N,N-dimethyltryptamin). Výskyt: *Psychotria viridis*.
- II. Syntetické halucinogeny:
- "Designer" amfetaminy
 - Syntetické tryptaminy (dipropyl-tryptamin [DPT], diisopropyltryptamin [DiPT], 4-hydroxy-N,N-diethyltryptamin [4-HO-DET]).
 - Anestetické látky s halucinogenními účinky: fencyklidin (PCP), ketamin.

Kategorizace zohledňující biochemický mechanismus účinku:

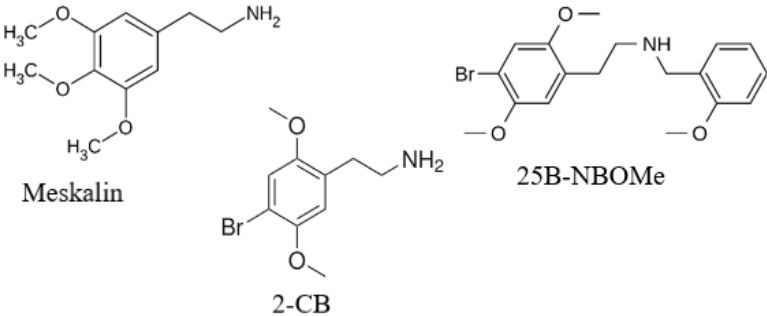
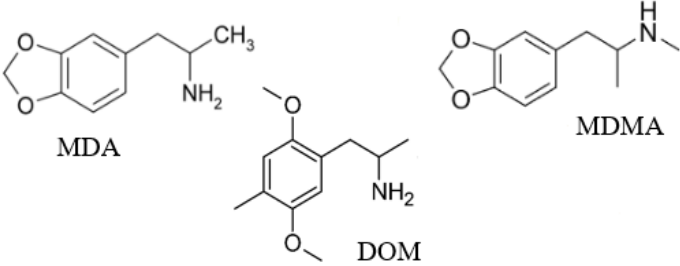
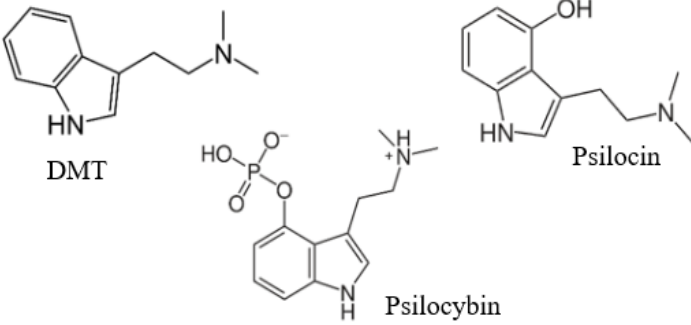
- I. Agonisté mozkových serotoninových receptorů 5-HT_{2A} (LSD, deriváty tryptaminu).
- II. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a dopaminu (MDMA,MDA); empatogeny.
- III. Antagonisté N-methyl-D-aspartátu [NMDA] (PCP, ketamin, dextromethorfan).
- IV. Atypické halucinogeny (Salvinorin A, ibogain).

Kategorizace zohledňující projevy účinků:

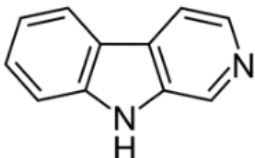
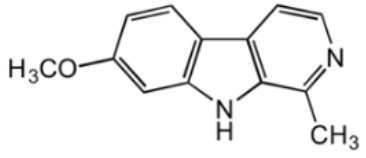
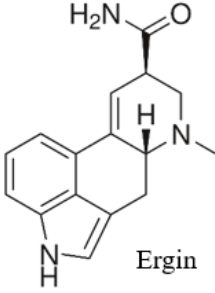
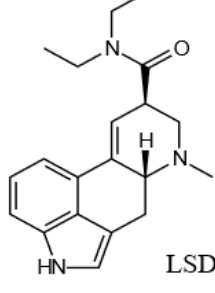
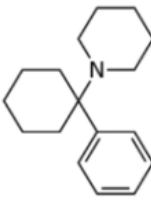
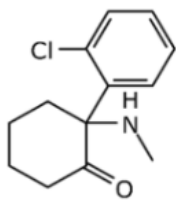
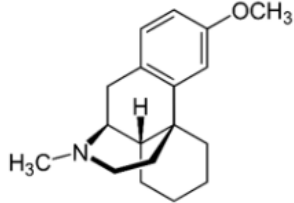
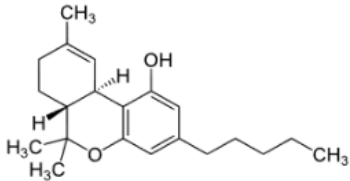
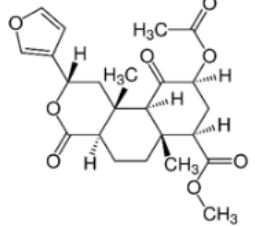
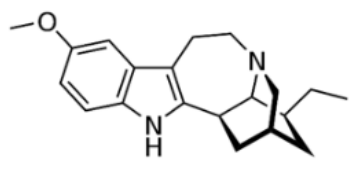
- I. Psychedelika: klasické serotonergní halucinogeny (meskalin, psilocybin, LSD, DMT).
- II. Designer substance: 2C a NBOMe třídy
- III. Disociativní látky: fencyklidin (PCP), ketamin, disociativní anestetika
- IV. Delirogeny – látky vyvolávající stav deliria, charakterizovaný náhle vzniklou změnou chování, poruchou pozornosti a fluktuujícím průběhem. Do této skupiny patří atropin, hyoscyamin, skopolamin.
- V. Kanabinoidy

Strukturní vzorce typických halucinogenních látek jsou shrnuty v tabulkách č. 1-2.

Tabulka 1 – Přehled typických struktur hlavních skupin halucinogenních látek [7]

Skupina halucinogenů	Zástupce
Deriváty fenyalkylaminu	 <p>Meskalin</p> <p>2-CB</p> <p>25B-NBOMe</p>
Amfetaminy	 <p>MDA</p> <p>DOM</p> <p>MDMA</p>
Deriváty tryptaminu	 <p>DMT</p> <p>Psilocybin</p> <p>Psilocin</p>

Tabulka 2 – Přehled typických struktur hlavních skupin halucinogenních látek [7]

Skupina halucinogenů	Zástupce
β - Karboliny	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>β-karbolin</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Harmalin</p> </div> </div>
Námelové alkaloidy	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Ergin</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>LSD</p> </div> </div>
Disociativní latký	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Fencyklidin</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Ketamin</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Dextromethorfan</p> </div> </div>
Atypické halucinogeny	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <div style="text-align: center;">  <p>Δ⁹ - THC</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Salvinorin A</p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p>Ibogain</p> </div> </div>

V této práci bude podán detailní popis klasických serotonergních halucinogenů: LSD, meskalinu, dimethyltryptaminu, a psilocybinu. Pozornost bude věnována obecným informacím, včetně údajů o historii výzkumu, mechanismům působení na člověka, farmakokinetickým parametrům, a možnostem jejich terapeutického uplatnění.

1.1.1 Diethylamid kyseliny lysergové (LSD)

LSD je unikátní molekula s mimořádnou historií. Poprvé byla syntetizována v roce 1938 švýcarským chemikem Dr. Albertem Hofmannem. Připravil ji jako dvacátou pátou látku v sérii syntéz derivátů kyseliny lysergové, v rámci studie zaměřené na posouzení možného terapeutického využití látek pocházejících z ergotu. Podle Hofmanna bylo cílem práce nalézt vhodný oběhový a dechový stimulant. Deriváty kyseliny lysergové byly studovány zejména kvůli jejich strukturální podobnosti s diethylamidem kyseliny nikotinové (Coramine) což byl v té době známý analeptický prostředek [7].

Během testování farmakologických vlastností derivátu označeného jako LSD-25 bylo zjištěno, že má intenzivní kontraktilní účinek na dělohu, a že u laboratorních myší vyvolává stav rozrušení. Dané zjištění však u farmakologů a lékařů společnosti "Sandoz" nevzbudilo žádný větší zájem, a proto byl výzkum ukončen. Po pěti letech dr. Hofmann syntézu již zapomenuté látky zopakoval. Expozice připravenému vzorku u něho vyvolala následky, které popsal takto:

"Minulý pátek, 16 dubna 1943, byl jsem nucen přerušit svou práci v laboratoři a vydat se domů, poté co mě zaskočil náhlý pocit nepokoje a mírná závrať. Doma jsem si lehl a poddal se ne zcela nepříjemnému omamnému stavu nesmírně stimulované fantazie. Ve snovém stavu se zavřenými očima (denní světlo bylo do očí bijící) vnímal jsem nepřetržitý tok fantastických obrazů a zvláštních obrysů s intenzivní kaleidoskopickou barevnou hrou".

Ohledně své zkušenosti Hofmann dále uvedl, že bylo velmi obtížné mluvit souvisle, zorné pole se neustále točilo, vnější svět vypadal zkresleně, jako kdyby se díval do zakřiveného zrcadla. Tak vyšlo najevo, že diethylamid kyseliny lysergové má mimořádně silnou psychoaktivní účinnost. Následné experimenty na dobrovolnicích v laboratoři "Sandoz" prokázaly mimořádné vlastnosti LSD a bylo zjištěno, že psychoaktivně účinná per orálně aplikovaná dávka pro lidi se pohybuje v rozmezí 0,03-0,05 mg [7].

V roce 1947 byla zveřejněna první vědecká práce věnovaná nově objeveným účinkům LSD [8]. Během uvedené studie bylo provedeno celkem devětačtyřicet aplikací. Látka byla devěťadvacetkrát podána šestnácti zdravým jedincům a dvacet šestkrát pacientům trpícím schizofrenií, nereagujícím na klasickou léčbu. U zdravých subjektů LSD obecně vyvolávalo pocity euforie, stimulaci zrakových a zvukových podnětů, alterace myšlení. U lidí trpících schizofrenií byly pozorovány slabší projevy účinků LSD, autoři konstatují, že se stav žádného jedince se nezhoršil.

1.1.2 Meskalin

Meskalin je přírodní alkaloid obsažený ve tkáních některých zástupců čeledi kaktusovitých. Původními obyvateli Ameriky byl před tisíci lety používán pro léčebné účely a kvůli psychedelickým účinkům i v rámci náboženských obřadů. V dnešní době je v USA na seznamu kontrolovaných látek, nicméně je nadále legálně používán během dvanáctihodinových nočních bohoslužeb církve "Native American Church" [9]. Nelegální konzumace se vyskytuje, i když nepříliš často. Důvodem je pravděpodobně fakt, že meskalin je nejméně psychoaktivní látkou ze skupiny klasických psychedelik, a k docílení požadovaných účinků je nutno užít relativně velké dávky látky: 200-400 mg síranu meskalinu, či 180-350 mg hydrochloridu meskalinu. Ekvivalentní množství je obsaženo ve zhruba 10-20 g sušeného peyotu [10].

Ve volné přírodě se meskalin vyskytuje v severoamerickém peyote kaktusu *Lophophora Williamsii*, jihoamerickém kaktusu *Echinopsis pachanoi*, peruánském *Echinopsis peruviana*, bolivijském *Echinopsis lageniformis* a *Pereskia aculeata* (obr. 1).



Obrázek 1 – Zástupci čeledi kaktusovitých obsahující meskalin [12].

K dalším druhům rostlin obsahujícím meskalin patří někteří zástupci bobovitých, nejvýznamnější je však dříve zmíněný peyote kaktus *Lophophora williamsii*.

Izolaci a identifikaci účinné látky, tedy meskalinu, poprvé provedl německý chemik Arthur Heffter v roce 1896, a syntetizován byl poprvé v roce 1919 rakouským chemikem Ernstem Späthem.

Přestože mají jednotlivé halucinogeny odlišné chemické vlastnosti, obvykle vyvolávají celkem podobné psychofarmakologické účinky. Pro meskalin jsou však typické některé charakteristické projevy účinku [12]. Krátce po podání se začínají zesilovat vizuální podněty spolu s dotykovou a zvukovou senzitivitou. Barvy se stávají sytější a jasnější. Subjektivní pocity zahrnují změny procesu myšlení, vnímání času a sebeuvědomění. Intoxikovaný může pozorovat vizuální jevy se zavřenými i otevřenými očima. Zvláštním efektem užití meskalinu je "geometrizační" trojrozměrných objektů, vypadají zkresleně a zploštěle jako kubistické obrazy [13]. Intoxikovaní jedinci často věří, že komunikují s božstvem, mohou překročit časoprostorové hranice, a tak se dostat do jiného světa. Právě z těchto důvodů je meskalin užíván během náboženských obřadů, a peyote je nazýván "božský" nebo "svatý" kaktus [11].

Poté, co byl objeven postup syntézy meskalinu, byly ukončeny experimenty se vzorky peyotu a jeho extrakty. Čistá látka se stala dostupná prakticky v libovolném množství, což přispělo k zahájení nových farmakologických a psychofyziologických studií s cílem lépe porozumět "halucinačnímu" stavu vědomí.

1.1.3 N,N - dimethyltryptamin (DMT)

Dimethyltryptamin je endogenní halucinogen produkovaný řadou rostlin a živočichů. V psychofarmakologii je považován za prototyp serotonergních indolalkylaminových psychedelik. Jeho struktura je obsažena např. v molekulách LSD a psilocybinu. Rituální užívání přípravku obsahujícího DMT jménem ayahuasca je dodnes běžnou praxí domorodých kultur Amazonie, v jiných částech světa je však DMT na seznamu kontrolovaných látek. Ayahuasca je odvar, který se připravuje z listů *Psychotria viridis* a rozdrčené kůry révy *Banisteriopsis caapi*, která obsahuje β -karbolinové alkaloidy, zejména harmin, harmalin a tetrahydroharmin. Vedle vizuálních a zvukových efektů Ayahuasca zrychluje myšlenkový tok a usnadňuje asociativní procesy, vyvolává introspektivní stav. Sebeopozorování, zkoumání vlastního duševního stavu a intimní vzpomínky působí intenzivní emoční vzrušení. Tato interakce mysli, paměti a emoci je uživateli ayahuascy vysoce ceněna. Užívání DMT, vyvolává účinky podobné LSD a meskalinu, ale jsou podstatně kratší.

Dimethyltryptamin byl poprvé syntetizován v roce 1931 kanadským chemikem Richardem Manskem. Halucinogenní vlastnosti však byly objeveny až v roce 1956, kdy maďarský chemik a psychiatr Stephen Szara získal DMT z rostliny *Mimosa hostilis* a sám sobě látku aplikoval [16]. Biosyntéza dimethyltryptaminu se neomezuje jen na rostliny, ale je endogenně produkován i řadou živočichů včetně králíků, potkanů, a dokonce i lidí. Tématem aktuálních výzkumů se stala otázka, zda endogenně produkovaný DMT může ovlivnit mozkovou činnost nebo je jen nevýznamným produktem metabolismu tryptofanu [16].

K pochopení funkce endogenního DMT v lidském organismu je třeba získat podrobnější informace o tkáních, které DMT syntetizují a o podmínkách ovlivňujících načasování dané syntézy. Někteří autoři předpokládají, že DMT je produkován epifýzou a vyvolává snění, mystické stavy mysli a různé pocity spojené s prožitky blízkými smrti (Near death experience) [5]. Přestože postrádáme klíčové informace o biosyntéze a distribuci endogenního DMT, je zřejmé, že za fyziologických podmínek je vytvářen jen ve stopovém množství. Když se v devadesátých letech minulého století po dekádách relativního klidu obnovil zájem o studium psychedelik, byla DMT jednou z prvních podrobněji studovaných sloučenin. Významnou měrou se na tom podílel zejména Rick Strassman, který v roce 1994 zveřejnil sérii studií zabývajících se subjektivními efekty DMT u lidí. Struktura dimethyltryptaminu vykazuje výraznou podobnost životně důležitými endogenními sloučeninami jako je serotonin a melatonin, a proto je jeho zařazení mezi intenzivně studované molekuly v oblasti neurovědy zcela pochopitelné [5].

1.1.4 Psilocybin

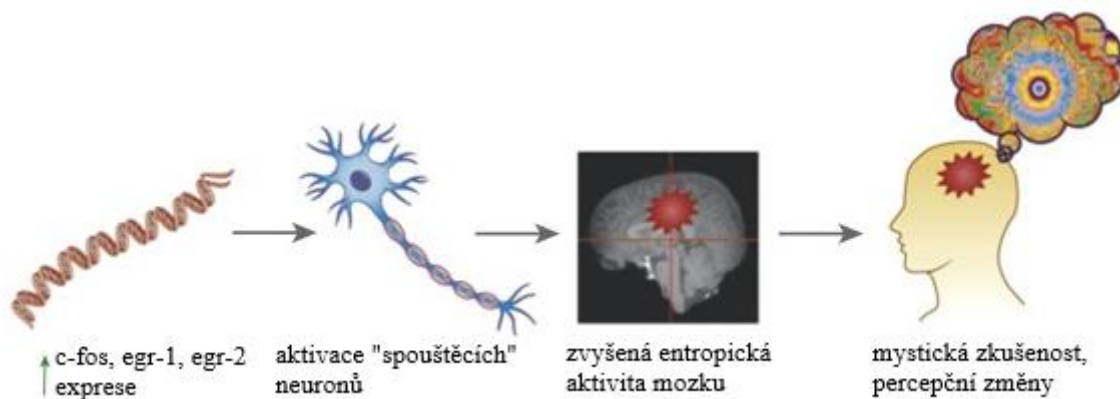
Další látkou diskutovanou v tomto textu je jeden z nejčastěji užívaných halucinogenů a poslední zástupce skupiny klasických psychedelik – psilocybin. V přírodě se vyskytuje v mnoha druzích halucinogenních hub (nejznámějšími rody jsou Psilocybe, Conocybe, Copelandia, Indocybe) a patří do skupiny tryptaminů působících agonisticky na serotoninové receptory. Kromě samotného psilocybinu se v těchto houbách vyskytuje i jeho aktivní metabolit psilocin. Tyto houby celkově produkují největší množství halucinogenu v živé přírodě [17]. Jelikož jde o látku rostlinného původu, jeho mimořádné vlastnosti byly podobně jako u meskalinu či DMT lidmi objeveny a aktivně využívány již před několika tisíci let, a to opět pro léčebné a náboženské účely. Psilocybin a jeho nejvýznamnější metabolit psilocin byly v roce 1959 extrahovány a *de novo* syntetizovány Albertem Hoffmanem [18].

Během klinických studií prováděných během 60-70 let minulého staletí bylo zjištěno, že psychotropní příznaky intoxikace psilocybinem jsou závislé na dávce. Velmi nízká dávka vyvolává ospalost a zvýraznění pre-existující nálady. Střední dávka vyvolává dobře kontrolovatelný změněný stav vědomí. Vyšší dávky pak působí poruchy vnímání všech smyslů, změny vnímání prostoru a času, stavy derealizace a depersonalizace, narušení pozornosti, alterace myšlení a výrazné změny emotivity [17]. Psilocybin, podobně jako ostatní psychedelika mění způsob prožívání ega ve smyslu ztráty čili rozplynutí hranic, která může být spojena s prožitky silné euforie v kontextu prožívané self-transcendence (blaženost, spojení s universem) ale i úzkosti. Nejsilněji psilocybin ovlivňuje vizuální vnímání, účinky se projevují zesílením vnímání barev, jasu a kontrastu či změnou vztahu ke vnímaným objektům. Při vyšších dávkách dochází k silnějšímu narušení zrakového vnímání – elementárním iluzím plynule přecházejícím do halucinací, často můžeme pozorovat modulaci zvukovými podněty, zejména rytmickými jako je hudba. Během experimentálních výzkumů, jejichž cílem bylo odhalit etiopatogeneze vybraných duševních poruch, se ukázalo, že psilocybin je potenciálně využitelný v klinické praxi v rámci terapie pro zmírnění příznaků úzkosti, deprese, závislosti a obsesivně-kompulsivních poruch [19].

Psilocybin je v současné době nejvíce studovaným zástupcem klasických psychedelik, a to kvůli jeho relativní bezpečnosti, středně dlouhé době intoxikace a minimální toxicitě. Cestou úvah nad tím, jak psychedelika mohou způsobovat natolik unikátní a zároveň proměnlivou zkušenost, stimuluje i úvahy o podstatě vědomí a fungování lidského mozku [17]

2 MECHANISMUS ÚČINKU NA NERVOVOU SOUSTAVU

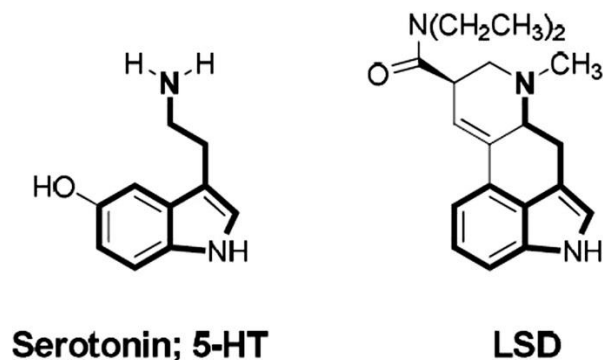
Velký pokrok ve znalostech farmakologie a neurobiologie umožnil lépe porozumět složitým komplexním mechanismům působení halucinogenních látek. Řada studií ukazuje na jejich pleiotropický mechanismus účinků, zahrnující serotonergní, dopaminergní a glutamatergní transmissi [20]. Přehledový model biologického působení psychedelik je znázorněn na obr. 2.



Obrázek 2 – Model působení psychedelik [21]

2.1 Serotonergní systém

Serotonin, 5-hydroxytryptamin (5-HT) je neurotransmitter ze skupiny monoaminů a důležitý regulátor fyziologických procesů v těle. Ovlivňuje psychoemotivní projevy, senzomotorickou integraci, účastní se řízení autonomního, kardiovaskulárního, endokrinního, respiračního a gastrointestinálního systému. Poté co byla popsána chemická struktura serotoninu, začalo být zřejmé, že LSD a serotonin sdílí podobný strukturní základ odvozený od tryptaminu (Obr. 3).



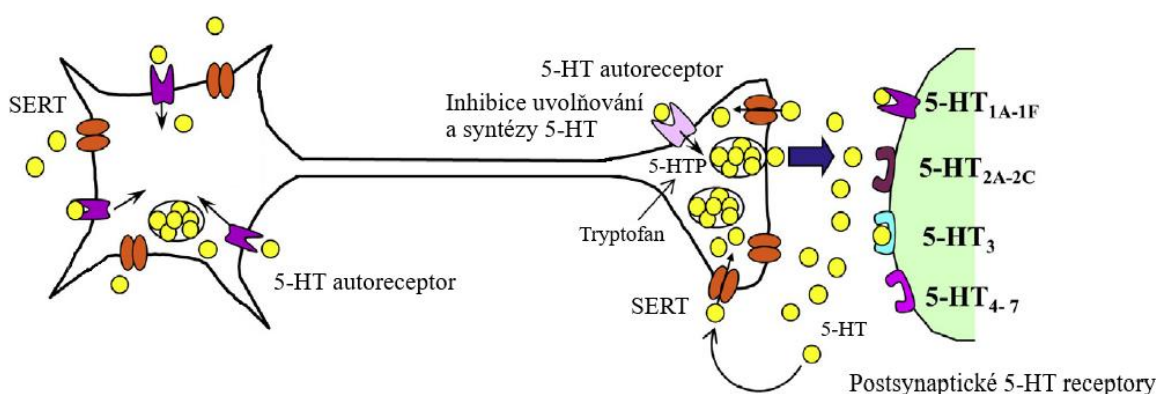
Obrázek 3 – Porovnání chemické struktury 5-HT a LSD [6]

V návaznosti na tuto skutečnost Wooley a Shaw poprvé předložili hypotézu, že duševní změny vyvolané LSD mohou interferovat s působením serotoninu v mozku [22]. Serotoninové (5-HT) receptory jsou široce exprimovány v mozkových strukturách, největší seskupení serotonergních neuronů je však v oblasti *raphe nuclei* středního mozku. K jejich aktivnímu studiu došlo v osmdesátých letech minulého století, kdy byla popsána existence sedmi skupin 5-HT receptorů (5-HT₁ až 5-HT₇) zahrnujících minimálně čtrnáct podtypů [23]

2.1.1 Aktivace serotonergního receptoru

Nově syntetizovaný serotonin je v neuronu uložen do speciálních váčků (vezikul). Když akční potenciál dosáhne terminální části axonu, dojde k depolarizaci membrány, vtékání vápenatých iontů a fúzi serotoninových váčků s presynaptickou membránou. Uvolněný serotonin difunduje přes synaptickou štěrbinu a interaguje s receptory lokalizovanými na postsynaptické membráně (Obr. 4). Presynaptické autoreceptory zpětně reagují na přítomnost serotoninu a regulují, případně omezují další syntézu a uvolňování. Serotonin je odstraněn ze štěrbiny prostřednictvím specializovaných bílkovin na presynaptické membráně – serotonin reuptake protein (SERT). Ten protein čerpá serotonin zpět do terminální části neuronu, kde je následně ukládán do vezikul, a celý cyklus opakuje.

Zbytkový cytoplasmatický serotonin se za katalýzy převede monoaminoxidázami na neúčinný metabolit – kyselinu 5- hydroxyindol-3- octovou (5-HIAA). Interakcí serotoninu s odpovídajícím receptorem dojde k aktivaci GTP-vazebných bílkovin (G-proteins) uvnitř buňky, které jsou provázány do intracelulárních smyček. Tyto G-proteiny se následně odštěpí od receptoru a interagují s intracelulárními efekty, produkujícími biochemický signál [24]



Obrázek 4 – Aktivace serotonergního receptoru [24]

2.1.2 Interakce psychedelik s 5-HT s receptory

V roce 1983 Glennon a kolegové poprvé formuloval teorii, že behaviorální účinky vyvolané halucinogeny jsou zprostředkovány aktivací 5-HT₂ receptorů, kde tyto látky působí jako agonisté [25]. Nové klinické studie potvrzují klíčové postavení 5-HT_{2A} receptorů v mechanismech působení psychedelik, a to blokováním psychoaktivních účinků LSD premedikací ketanserinem (selektivní 5-HT_{2A} antagonist) [26]. Existuje prokazatelná korelace mezi vazebnou afinitou halucinogenů k 5-HT_{2A} receptorům a silou jejich působení u lidí a hlodavců. Jeho aktivace může podporovat prožitek vizuálních halucinací, a to zvýšením neurální excitability a přetransformováním zrakově evokované kortikální reakce [27].

Mnoho dalších studií shodně poukazuje na zapojení 5-HT_{1A} a 5-HT_{2C} receptorů v biochemickém mechanismu účinku psychedelik. 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptory mají podobnou strukturu a jsou ovlivňovány podobnými typy farmakologicky účinných látek. Fenylalkylaminové halucinogeny a LSD vykazují porovnatelnou afinitu k těmto podtypům receptorů. Studie provedené s cílem lépe porozumět roli serotoninových receptorů v mechanismech působení halucinogenů umožňují tvrzení, že tyto látky účinkují primárně přes 5-HT_{2A} receptory, kdy 5-HT_{1A} a 5-HT_{2C} mohou tyto účinky modifikovat [27]. Výzkum mechanismů působení psychedelik je prováděn převážně s využitím zvířecích modelů. Přestože díky méně vyvinuté mozkové činnosti laboratorních zvířat a jejich neschopnosti popsat subjektivní dojmy jsou výsledky těchto studií někdy obtížně interpretovatelné. V rámci daných experimentů jsou sledovány především behaviorální parametry, například "head twich response" (charakteristické třepání hlavou).

Účinky pozorované po aplikaci tryptaminových látek DMT a DiPT potkanům a myším potvrzují zapojení 5-HT_{2C} receptorů při behaviorálním a kognitivním působení halucinogenů [28]. Efekty obou látek se zeslabují nebo dokonce mizí po aplikaci selektivního 5-HT_{2C} antagonisty. Indolové halucinogeny (LSD, 5-Meo-DMT, psilocybin) se poměrně aktivně vážou na 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ receptory, avšak k jednoznačnému potvrzení teorie, že tyto receptory zprostředkovávají působení uvedených látek, jsou třeba další studie.

2.2 Dopaminergní systém

Dopamin je další významný neurotransmitter centrální nervové soustavy, který ovlivňuje řadu neurologických procesů včetně motivace, pocitů radosti a spokojenosti dále paměť, učení a jemné motorické funkce. U savců bylo identifikováno pět typů G–proteinových receptorů (D1 až D5). Jejich distribuce je specifická pro každou oblast mozku, obecně mají největší zastoupení D1 a D2 receptory.

Pilotní studii s LSD uskutečnili v roce 1975 Burt a kolegové, aby ověřili možnou interakci dané látky s dopaminergním systémem. Bylo zjištěno, že LSD působí jako agonista na D2 receptorech, dále stimuluje 5-HT_{2A} receptory, a je parciálním agonistou D1 receptorů [20]. Kombinovaný 5-HT_{2A}/D2 antagonist a risperidon blokoval působení LSD mnohem účinněji než 5-HT₂ antagonist ritanserin. Některé studie opakovaně potvrzují interakci halucinogenů s D2 receptory. U potkanů aplikace neselektivního DA agonisty apomorfinu vyvolává zesílení účinků LSD, ale tento vliv byl pak potlačen selektivním D2 antagonistou haloperidolem [27]. Mesolimbické D2 receptory jsou zapojeny do patogeneze psychózy a jelikož je v současnosti známa schopnost psychedelik vyvolávat psychotické stavy, lze za pravděpodobnou považovat i hypotézu, že aktivace těchto receptorů hraje určitou roli i při rozvoji halucinogenních účinků.

2.3 Glutamatergní systém

Glutamát je primární excitační neurotransmitter centrální nervové soustavy, ovlivňuje synaptickou plasticitu a paměťové procesy, jeho účinek je zprostředkován N-methyl-D-aspartamovými receptory.

Přestože klasické halucinogeny nevykazují přímou afinitu ke glutamátovým receptorům, výsledky některých studií na zvířatech vedly k závěru, že aktivace NMDA receptorů do jisté míry přispívá k celkovému rozvoji halucinogenních účinků. Aghajanian a Marek v roce 1999 uskutečnili první studii zaměřenou na popis zapojení glutamátu v mechanismech působení LSD [29]. Elektrofyziologické studie na řezu prefrontálního kortexu potkanů ukázaly, že LSD a fenylalkylaminové halucinogeny zvyšují extracelulární hladinu glutamátu, stimulací postsynaptických 5-HT_{2A} receptorů pyramidálních buněk hlubokých kortikálních vrstev [30]. Zároveň bylo zjištěno, že selektivní antagonist receptorové podjednotky NMDA ifenprodil tento vliv může potlačovat, a že tento účinek lze napodobit inhibicí zpětného vychytávání glutamátu.

Pro ověření glutamátové teorie halucinogenního působení Winter a kol. zkoumali postavení metabotropních glutamátových receptorů (mGluR) v LSD-navozené podnětové kontrole. Bylo zjištěno, že mGlu2/3 antagonist LY341495 zesiloval podnět a mGlu2/3 agonista LY379268 ho naopak potlačoval [20]. Chronická aplikace mGlu2/3 antagonisty LY341495 vedla k poklesu behaviorálních změn (head twitch) a expresi genů c-fos, egr-1, egr-2, což potvrzuje, že blokování mGlu2 receptoru omezuje halucinogenní účinky serotonergních psychedelik [27].

3 FARMAKOKINETIKA

3.1 LSD

Při orální aplikaci se LSD rychle absorbuje a je téměř úplně metabolizováno primárně játry. Maximální plasmatická koncentrace se pohybuje v rozmezí 1.2–1.9 ng/ml po 100 µg dávce, a 2.6–4.0 ng/ml po 200 µg dávce, a je dosažena mezi 80-90 minutou po aplikaci látky [7]. Odhadovaný biologický poločas byl v obou případech stanoven na 2.6 hod. Přehled základních farmakokinetických parametrů LSD je uveden v tab. 3.

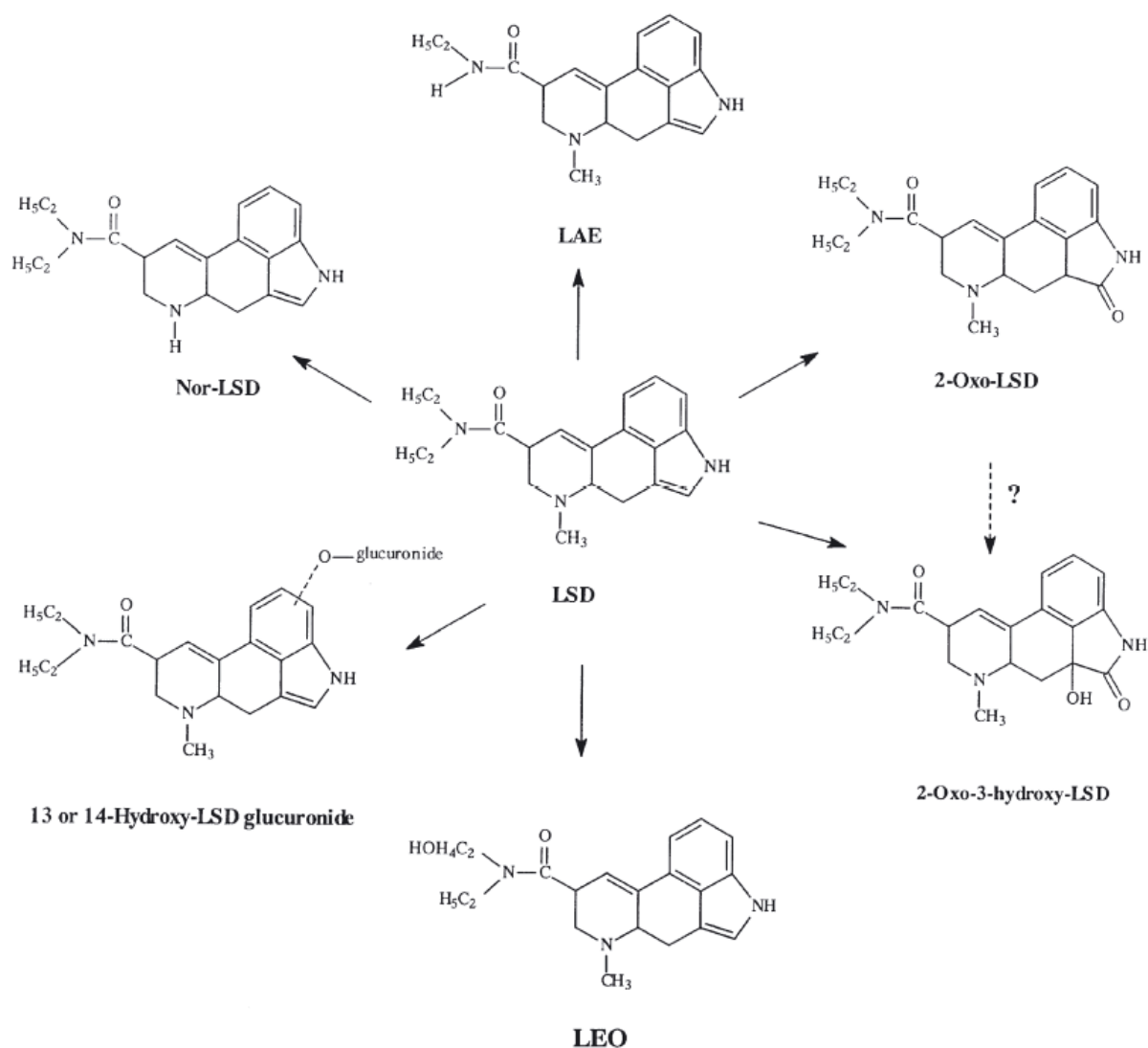
Tabulka 3 – Farmakokinetické parametry LSD [31]

Dávka	N		k_{01} (1/h)	λ (1/h)	V_d (L)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
100 µg	24	Geom. průměr (95% CI)	1.4 (1.2–4.1)	0.27 (0.24–0.31)	46 (35–76)	1.3 (1.2–1.9)	1.4 (1.3–2.1)	2.6 (2.4–3.0)	8.1 (7.5–11.1)	12.3 (7.8–24)
		Rozmezí	0.31–9.9	0.17–0.50	24–270	0.3–3.7	0.4–3.2	1.4–4.2	1–19	5.2–103
200 µg	16	Geom. průměr (95% CI)	1.2 (0.68–4.6)	0.27 (0.22–0.35)	37 (32–46)	3.1 (2.6–4.0)	1.5 (1.3–2.4)	2.6 (2.2–3.4)	20.3 (17.3–26.2)	9.9 (8.3–12.8)
		Rozmezí	0.27–10	0.12–0.59	18–66	1.9–7.1	0.4–3.8	1.2–5.6	11–39	5.1–18.5

Bylo zjištěno, že množství zkonsumovaného jídla, hodnota pH žaludku a dvanáctníku ovlivňují absorpci LSD [32].

Metabolismus a distribuce LSD v lidském organismu vyžaduje detailnější výzkum, neboť větší část znalostí o toxikokinetice LSD byla získána v rámci studií na zvířatech. U myši LSD značené ^{14}C mizí z krevního oběhu po několika minutách, radioaktivita pak byla prokázána téměř ve všech orgánech. V mozku potkanů byla nalezena mnohem nižší koncentrace LSD než v krevní plasmě, a mozkovou tkáň ^{14}C -LSD opouští rychleji než krevní plasmu. U koček byly nejvyšší hladiny nalezeny ve žlučníku a krevní plasmě, nižší pak v plicích, játrech, zažívacím traktu a nejnižší v tukové tkáni [32]

U zvířat je metabolismus druhově specifický, byly však pozorovány určité společné rysy. LSD je zcela metabolizován potkany, morčaty a primáty, vylučování nemetabolizovaného podílu látky je zanedbatelné. Hlavní metabolity jsou u potkanů a morčat (stanovené ve žluči a moči) 13- a 14-OH-LSD ve formě konjugátů kyseliny glukuronové. Morčata vylučují z větší části 2-oxo-LSD. Minoritní odpadní látka ethylamid kyseliny lysergové (LAE) byla prokázána v moči obou druhů. V játrech potkanů byly identifikovány glukuronidy 13- a 14-OH-LSD, stejně tak 2-oxo-LSD, LAE a nor-LSD [7] (viz. Obr. č. 5).



Obrázek 5 – Hlavní produkty metabolické přeměny LSD [31]

U lidí se LSD rychle metabolizuje na strukturně podobné látky. Nebyly nalezeny pohlavní rozdíly ve farmakologickém profilu LSD. Canezin a kol. prokázali pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie v lidské moči nor-LSD, LAE, 2-oxo-LSD, 2-oxo-3-OH-LSD, 13-;14-OH-LSD ve formě glukuronidů a ethyl-2-hydroxyethylamid kyseliny lysergové (LEO). 2-oxo-3-OH-LSD je hlavní metabolit v moči který nebyl detekován v plasmě [33]. Klette a kol. stanovil 2-oxo-OH-LSD, vzniklý činností mikrosomálních enzymů, ve všech lidských hepatocytech a jaterních mikrozomech inkubovaných s LSD.

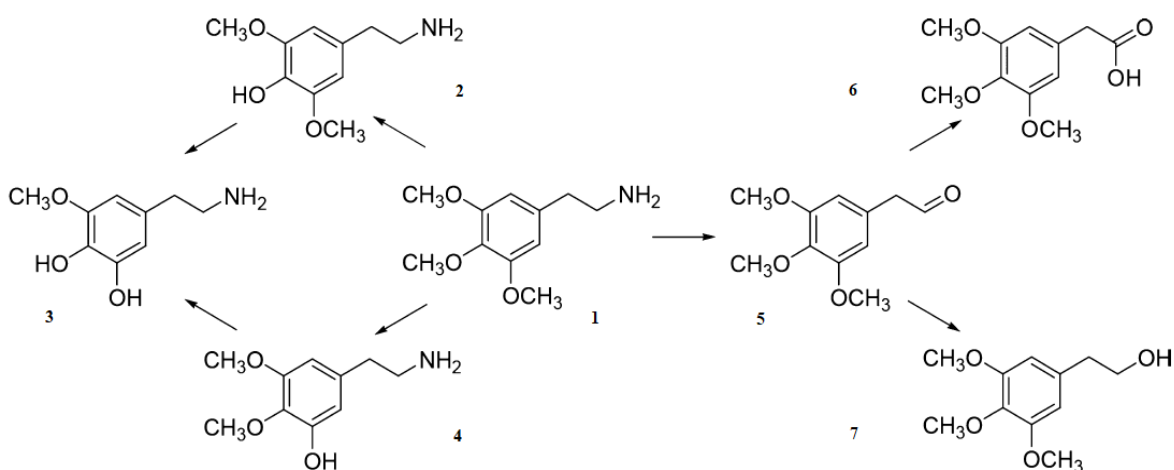
LSD a jeho metabolity jsou ve vzorcích krve detekovatelné průměrně 6-12 hodin po požití a ve vzorcích moči a 2-4 dny po požití.

3.2 Meskalin

Meskalin je požíván většinou perorálně, a to ve formě tablet nebo "meskalových knoflíků" peyotl kaktusu. Je rychle absorbován v gastrointestinálním traktu. Velké procento dávky je distribuováno mezi ledviny a játra, kde dochází k navázání na jaterní bílkoviny, což způsobuje zpoždění vzrůstu koncentrace v krvi, prodloužení biologického poločasu a oddaluje nástup účinků. Meskalin je málo rozpustný v tucích, špatně prochází hematoencefalickou bariérou, proto jsou k docílení efektů podobných jiným halucinogenům potřebné vyšší dávky [11].

Po požití obvykle trvá nástup účinků 30 minut, s maximem po 2 hodinách a celkovou dobou trvání 10-12 hodin. U lidí je průměrný biologický poločas 6 hodin. Charalampous a kol. uvádí, že 81.4% nemetabolizovaného meskalinu se vylučuje močí během první hodiny, 13.2% dávky se vylučuje ve formě kyseliny 3,4,5-trimethylfenyloctové (TMPA) (Obr. 6). Tedy 87% TMPA se vylučuje během prvních 24 hodin a 96% během 48 hodin [34]. Jiná studie rovněž ukazuje, že se meskalin vylučuje primárně močí v nemetabolizované formě (28-58%) zbytek pak jako TMPA.

K ostatním prokázaným metabolitům meskalinu patří 3,5-dimethoxy-4-hydroxyfenylethylamin (2); 4,5-dihydroxy-3-methoxyfenylethylamin (3); 3,4-dimethoxy-5-hydroxyfenylethylamin (4); 3,4,5-trimethoxyfenylacetaldehyd (5); 3,4,5-trimethoxyfenylethanol (7).



Obrázek 6 – Hlavní produkty metabolické přeměny meskalinu [15]

Meskalin primárně podstupuje oxidativní deaminaci za vzniku nestabilního aldehydu, který je pak oxidován na TMPA. TMPA je následně přeměněna na kyselinu 3,4-dihydroxy-5-methoxyfenylacetovou, která se po konjugaci s glutaminem vylučuje močí ve formě 3,4-dihydroxy-5-methoxyfenylacetylglutaminu. Existuje metabolická cesta, při které je TMPA metabolizována na kyselinu 3,4,5-trimethoxybenzoovou (3,4,5-TMBA). Ve studiích na myších byla tato konverze prokázána *in vivo* v mozku a játrech, *in vitro* v jaterních, srdečních a ledvinových homogenátech. Nejvyšší koncentrace 3,4,5-TMBA byly v obou případech detekovány v mozku.

N-acetylace je další důležitou cestou metabolické přeměny meskalinu, přinejmenším v mozku. Po podání ^{14}C značeného meskalinu lidem, prudce narůstala radioaktivita cerebrospinální tekutiny. Podíl nemetabolizovaného meskalinu byl více než 50 %, z metabolitů pak byly nejhojněji zastoupeny N-acetylmescalín a jeho deriváty. Podání inhibitorů deaminace nevyvolávalo významné změny ve formování metabolitů, což vedlo k závěru, že N-acetylace je hlavní metabolickou přeměnou meskalinu v centrální nervové soustavě. Na druhé straně, v játrech se uplatňuje především deaminace, což dokazuje, že různé orgány metabolizují meskalín různými cestami [11].

Demethylace je vedlejší cestou transformace meskalinu za vzniku 3,5-dimethoxy-4-hydroxyfenylethylaminu a 3,4-dimethoxy-5-hydroxyfenylethylaminu.

3.3 DMT

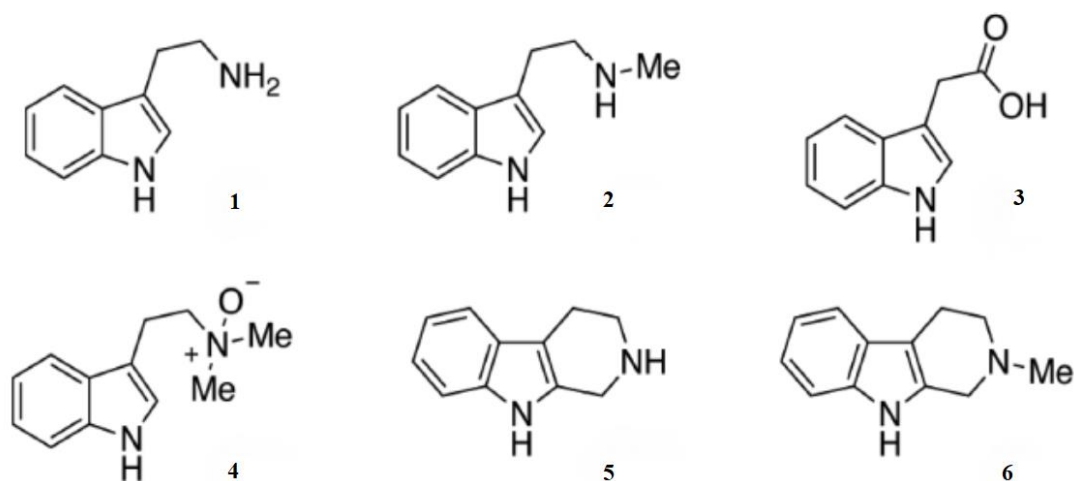
Po intravenózním podání (0.1–0.4 mg/kg) je u lidí nástup účinků DMT téměř okamžitý, maximálního účinku je dosaženo asi po 5 a zeslabení účinku po 30 minutách. Tak je tomu i při inhalační expozici (40-50 mg), při které jsou účinky DMT nejintenzivnější. Po intramuskulární aplikaci hydrochloridu nebo fumarátu DMT (0,2-1 mg/kg) dojde k nástupu účinků po 3-5 minutách a celková doba trvání činí 30-60 minut. Projev halucinogenního efektu DMT pozitivního ve formě ayahuascy (0.6–0.85 mg/kg DMT) nastává během 60 minut, maximálního účinků je dosaženo za 90 minut, doba trvání účinků je přibližně 4 hodiny [34]. Základní farmakokinetické parametry zjištěné po intravenóznímu podání DMT myším jsou shrnutý v tab. 4.

Biologický poločas DMT *in vivo* činí 5-15 min, lze ho však prodloužit současným podáním inhibitorů monoaminoxidázy (MAO). Ve skutečnosti je DMT při orálním podání inaktivní kvůli rychle degradaci zprostředkované monoaminoxidázou (MAO) ve střevech a játrech. Biologická dostupnost DMT ve formě ayahuascy se zvyšuje díky k tomu, že obsahuje inhibitory MAO např. harmin, které umožňují dostatečnému množství aktivní látky dosáhnout mozkové tkáně [5].

Tabulka 4 – Farmakokinetické parametry DMT [36]

	2 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{l}$)	47.6	487	920
$AUC_{0 \rightarrow \infty}/\text{dose}$ ($\text{kg} \cdot \text{min}/\text{l}$)	5.19	10.6	10.0
CL ($\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	0.19	0.094	0.10
V_{ss} (l/kg)	2.27	2.08	1.84
$t_{1/2}$ (min)	9.2	12	15

DMT je primárně metabolizován MAO. Identifikované metabolity DMT jsou tryptamin (1), N-methyltryptamin (2), kyselina indol-3-octová (3), DMT-N-oxid (4), 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin (5), 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin (6). Hlavní metabolity jsou DMT-N-oxid a kyselina indol-3-octová (viz. Obr. 6). Žádný z metabolitů nevyvolával účinky podobné DMT [36].



Obrázek 7 – Hlavní produkty metabolické přeměny DMT [5]

Pokud byl na mozkový homogenát potkanů aplikován inhibitor MAO iproniazid, byla následná produkce kyseliny indol-3-octové potlačena o 80%, N-methyltryptaminu a DMT-N-oxidu o 90%, což svědčí o tom, že zvýšení poločasu je dáno inhibicí enzymů zodpovědných za demethylaci a N-oxidaci.

Exogenní DMT se v nezměněné formě prakticky nevylučuje, endogenní však lze stanovit v tělních tekutinách (krev, moč, mozkomíšní mok).

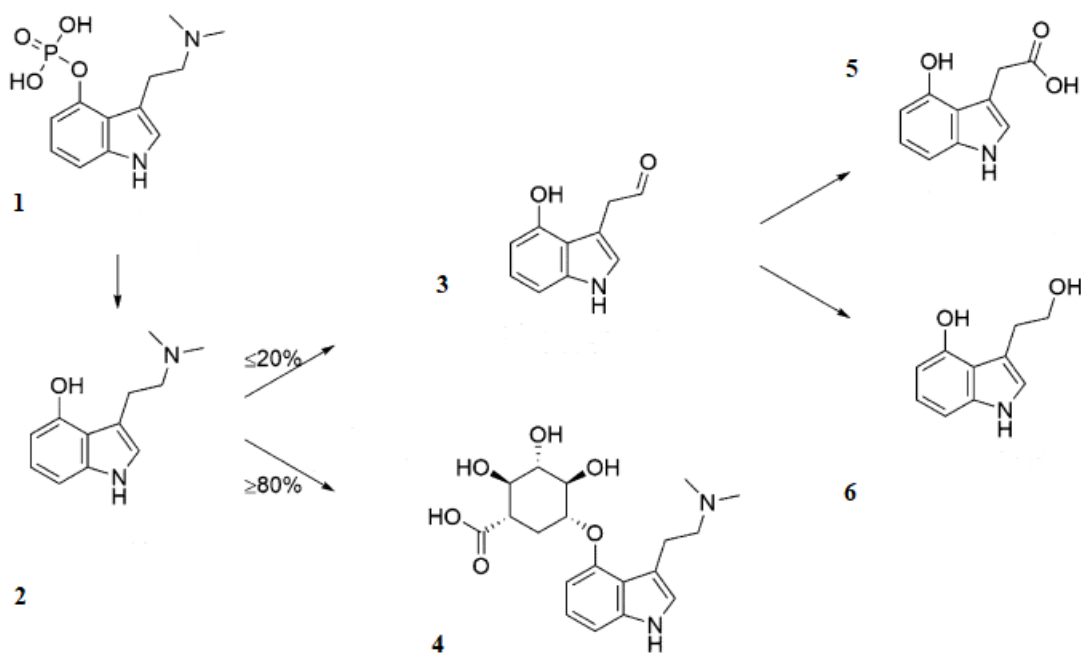
Oxidativní deaminace monoaminoxidázou není jedinou cestou biotransformace DMT u lidí. Studie Gomese a kol. ukazuje, že DMT lze oxidovat peroxidázami [37] a tato cesta může být zodpovědná za zvýšení cytotoxicity periferních krevních mononukleárních buněk. Mezi metabolity vznikající touto cestou patří hydroxy-DMT, N-dimethyl-N-formyl-kynuramin, N,N-dimethyl-kynuramin.

3.4 Psilocybin

Požitý psilocybin se rychle vstřebává v zažívacím traktu, a částečně je již ve střešní sliznici alkalickými fosfatázami a nespecifickými esterázami defosforylován na první metabolit psilocin. Vzhledem k tomu, že blokáda tohoto děje tlumí rozvoj psychedelických účinků, je zřejmě, že psilocybin je sám psychotropně neaktivní a psilocin je hlavní aktivní metabolit [39].

U lidí jsou psilocybin a psilocin detekovatelné v plasmě za 20-40 minut po perorálním podání, maximální plasmatické koncentrace bývá dosaženo mezi 80 a 120 minutou. Biologický poločas se odhaduje na 1,2-2,5 hodiny v závislosti na dávce. Poté co psilocin vstoupí do systémového oběhu, dostává se přes hematoencefalickou bariéru do mozku, kde pak vyvolává příslušné psychoaktivní účinky [17].

Psilocin podstupuje obě fáze metabolismu, ale z větší části dochází k syntetickým reakcím (Obr. 8). Reakce první fáze zahrnují nejdříve oxidaci psilocinu (2) za vzniku 4-hydroxyindol-3-acetaldehydu (3) a následnou oxidaci na příslušnou kyselinu (5) nebo redukci na 4-hydroxytryptofol (6).



Obrázek 8 – Hlavní produkty metabolické přeměny psilocybinu [19]

Reakce syntetické fáze probíhající v tenkém střevě a játrech za katalytického působení endoplazmatických enzymů UDP-glukuronosyltransferás a vedou ke vzniku psilocin-O-glukuronidu. V této formě je z těla močí vyloučeno 80% psilocinu, přičemž je větší

část odpadních látek eliminována během prvních 3 hodin, celkem je psilocin odstraněn z organismu během 24 hodin [17].

V nově uskutečněných studiích byly dospělým lidem perorálně aplikovány rostoucí dávky psilocybinu (0,3, 0,45, 0,6 mg/kg), maximální plazmatická koncentrace (c_{max}) a plocha pod křivkou (AUC) aktivního psilocinu narůstala lineárně s dávkou [40].

Při studiích na potkanech se psilocin absorboval z tenkého střeva a distribuoval do všech tkání. V mozku bylo největší koncentrace dosaženo v neokortexu, hipokampu a thalamu, k dosažení maximální hodnoty koncentrace došlo za 60-90 minut. Z organismu potkana je psilocin vyloučen do 24 hodin.

4 TERAPEUTICKÁ APLIKACE

Objev mimořádných subjektivních účinků LSD v polovině dvacátého století výrazně přispěl k formování tehdy nových neurovědních modelů. Psychedelické látky byly díky svým schopnostem produkovat alternativní stavy vědomí využity jako pomocné nástroje při zkoumání biologických aspektů rozumu. Na tomto se ale proces integrace psychedelik do života nezastavil a vedl zejména v USA k formování psychedelické medicíny.

V období mezi 50-tými a 70-tými lety minulého století se řada studií zabývala potenciálem terapeutického využití psychedelik při léčbě některých psychických poruch. V té době provedené experimentální studie se zdravými jedinci a psychiatrickými pacienty naznačují, že tyto látky mají slibný terapeutický potenciál, příznivý bezpečnostní profil a nízký výskyt závažných nežádoucích účinků. Vzniklé kulturní kontroverze, nedostatečné porozumění mechanismům účinku a narůst případů zneužití daných látek však vedli k zařazení psychedelik na seznam přísně kontrolovaných látek, a k výraznému omezení dalších výzkumů. Ve skutečnosti se zastavili téměř veškeré studie, a to dokonce i animální.

Ke znovuzahájení humánních studií došlo na počátku 90 let minulého století. Od té doby se postupně zvyšuje počet studií, v rámci kterých se zdravým lidem a pacientům trpícím psychickými poruchami podávají serotonergní psychedelika. Největší pozornost je věnována aplikaci LSD, psilocybinu, DMT, a meskalinu v rámci terapie takových duševních poruch jako je deprese a úzkost, které souvisejí zejména s terminálními onemocněními nádorových onemocnění a také závislost. V dalším textu budou podrobněji diskutovány výsledky studií zaměřených na řešení právě těchto problémů.

4.1 Terapie deprese a úzkosti

Systematická přehledová práce z roku 2016 shrnuje výsledky dvaceti jedné studií, publikovaných v letech 1949 až 1973, v rámci kterých byla pacientům trpícím monopolárními duševními poruchami podávána serotonergní psychedelika. Lékaři konstatovali vysokou (téměř 80%) míru zlepšení stavu pacientů (celkem 423) [42]. Ranné studie však mají určité slabiny, jako např. nedostatečný počet pacientů v kontrolních skupinách a vysokou heterogenitu diagnóz. Během posledních pěti let byla v Basileji, Londýně a Curychu uskutečněna série placebem kontrolovaných studií LSD. Zdravým jedincům byly jednorázově podány střední (40-80 µg) až vysoké (200 µg) dávky. U většiny subjektů, dokonce i u těch, které zažily nepříjemné psychotické symptomy bylo po podání LSD zaznamenáno zlepšení celkového duševního stavu a další pozitivní efekty, jako zvýšení optimismu a zlepšení nálady, vyšší otevřenost. LSD způsobovalo stav "blažené spokojenosti", a tyto výsledky objasňují proč LSD nacházelo již tehdy své uplatnění v psychoterapii duševních poruch. Podle výsledků dalších výzkumů, mohou psychedelika snižovat obavy ze smrti. Odborníky byl formulován předpoklad, že klinický efekt koreluje s intenzitou mystických zážitků, vyvolaných halucinogeny.

Podle Gassera a kol. (2014) má LSD anxiolytické účinky, když je podáváno za důkladně kontrolovaných, metodologicky vyvážených psychoterapeutických podmínek. V rámci dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie byla hodnocena bezpečnost a účinnost LSD u 12 lidí trpících depresí. Účastníkům byla podána dávka 200 µg LSD nebo 20 µg LSD jako aktivní placebo. Po dvouměsíčním sledování pacientů byla pozorována pozitivní odezva, tedy redukce úzkostných příznaků, a to využitím dotazníku pro hodnocení úzkosti a úzkostlivosti (STAI). Vedlejší účinky netrvaly déle než jeden den po podání látky. Gasser sledoval své pacienty v průběhu dalšího roku a zjistil, že zlepšení, hodnocené pomocí STAI trvalo i nadále. Sami účastníci dané období charakterizovali jako příznivé a plné nových sociálních zkušeností, doprovázené zmírněním úzkosti (77.8 %) a zlepšením kvality života (66.7 %) [42]

Dalším příkladem terapeutického využití psychedelik je otevřená studie Dr. Carhart-Harrisa a kol. z roku 2016. V rámci této studie byly dvanácti pacientům (6 mužů a 6 žen) trpícím depresemi podány dvě orální dávky psilocybinu (10 mg a 25 mg, s odstupem 7 dní). Při zařazení do studie byl stav všech pacientů diagnostikován jako "aktivní depresivní epizoda" a neprojevovalo se u nich žádné pozorovatelné zlepšení po předchozí léčbě známými antidepresivy. Psychologická podpora byla poskytována před, během a po podání psilocybinu

Aplikace aktivní látky byla dobře tolerována všemi pacienty, bez vzniku závažných a neočekávaných nežádoucích účinků. Již v prvním týdnu zaznamenali ošetřující lékaři výrazné zmírnění depresivních příznaků v porovnání s počátečním stavem. Po vyšší dávce psilocybinu pak toto zlepšení přetrvávalo ještě další tři měsíce. Zároveň byla zaznamenána trvalá redukce příznaků úzkosti a anhedonie. Vedlejší účinky zahrnovaly přechodnou úzkost během nástupu efektů (všichni pacienti), přechodné zmatení nebo mírnou poruchu myšlení (devět pacientů), mírnou nevolnost a bolest hlavy (čtyři pacienti) [41].

Osório a kol. (2015) studoval antidepresivní potenciál ayahuascy (aktivní látka DMT) za účasti šesti dobrovolníků ve slabé, mírné a vážné depresivní episodě. V rámci studie byla pacientům orálně podána jednorázová dávka 2,2 ml/kg. Aplikace ayahuacy způsobila statisticky významnou redukci hodnot skóre (až o 82%) podle Hamiltonovy (HAM-D) a Montgomeryho a Asbergové škály pro posuzování deprese (MADRS). Ayahuasca však neovlivnila skóre Youngovy škály pro posuzování mánie (YMRS). Hodnocení probíhalo 1, 7 a 21 den po podání aktivní látky. Ayahuasca byla dobře tolerována všemi pacienty, zvracení bylo jediným vedlejším účinkem, hlášeným téměř polovinou účastníků. Podle pacientů však nezpůsobil emetický účinek vážný diskomfort [43].

Klinická studie zaměřená na účinek DMT po intravenózním podání prokázala vysokou míru bezpečnosti, nízký výskyt nežádoucích účinků a krátkou dobu jejich trvání. Účastníci studie referovali o silných mystických prožitcích, které podle dalších výsledků mají pozorovatelný vliv na léčbu deprese, alkoholismu, obsedantně-kompulzivních poruch a psychotherapeutickou práci s umírajícími pacienty.

Nedávno vydaný systematický přehled terapeutického podání psychedelik lidem s duševními poruchami uvádí, že mezi 50-tými a 70-tými lety minulého století byl meskalin (200-300 mg) podáván jen v několika studiích, a to v kombinaci s LSD (200-300 µg). Nicméně v literatuře se opakovaně objevuje odkaz na otevřenou placebem kontrolovanou studii využívající SPECT (jednofotonová emisní tomografie) pro sledování neuronální aktivity po podání meskalinu dvanácti mužům během face/non-face rozhodovacího úkolu. Byla prokázána schopnost meskalinu zvyšovat průtok krve frontálními kortikálními regiony, zodpovědnými za psychotické chování, čehož se využívá při modelování psychóz [19]. Jinak je dostupnost informací, pokud jde o terapeutické využití meskalinu, podstatně menší oproti ostatním zástupcům klasických psychedelik. V poslední době nejsou publikovány výsledky randomizovaných kontrolovaných studií zabývajících se dalšími psychedeliky, je zřejmé, že zvýšená pozornost je dnes věnována zejména psilocybinu a LSD.

4.2 Terapie závislosti

Vzhledem k tomu, že psychedelické látky často působí dlouhodobé změny chování a učení, byl studován jejich potenciál narušovat stabilní vzorce návykového chování. Metaanalýza šesti studií, provedených v letech 1966 až 1970, v rámci kterých byla 536 pacientům trpícím závislostí na alkoholu jednorázově podána vysoká dávka LSD (210-800 µg) se zmiňuje o výrazném snížení abúzu alkoholu a zvýšení doby abstinence až na 12 měsíců. LSD bylo dobře tolerováno všemi pacienty. Hodnocené studie však trpí nedostatky charakteristickými pro dané období.

Dvě otevřené studie z roku 2015 hodnotí potenciál využití serotonergních psychedelik v rámci léčby závislosti a zneužití návykových látek. Významné zlepšení stavu bylo zaznamenáno ve stavu pacientů trpících závislostí na alkoholu a nikotinu po podání orální dávky (20-30 mg/70 kg) psilocybinu. Došlo zejména k oslabení příznaků syndromu abstinence a touhy užívání těchto látek. Podání psilocybinu bylo doprovázeno psychoterapeutickou podporou (motivační rozhovory, kognitivně behaviorální terapie). Terapeutické účinky přetrvaly po dobu šesti měsíců od ukončení obou studií. Tyto výsledky jsou slibné, ale velkým omezením je design studií a počet pacientů, kteří v těchto studiích byli zařazeni. K získání spolehlivějších údajů by bylo třeba sledovat i pacienty z kontrolní skupiny a zařadit větší počet pacientů. V jiné studii byla pozorována šestiměsíční abstinence u 80% pacientů závislých na nikotinu, jimž bylo v rámci příslušné behaviorální terapie podáno několik dávek psilocybinu [44].

Při hodnocení duševního zdraví rituálních uživatelů ayahuascy bylo zjištěno, že mají nižší skóre indexu závažnosti návykového chování (ASI) v porovnání s kontrolní skupinou. Halpern a kol. (2008) měli rozhovor s 34 americkými příslušníky synkretického náboženství Santo Daime ohledně vlivu zapojení do církve. Účastníci referovali o řadě psychologických přínosů. Z 24 členů, kteří měli problémy z užíváním návykových látek, 22 bylo v plné remisi. Dalších 5, kteří trpěli závislostí na alkoholu, uvedlo, že vstup do církve sehrál klíčovou roli v jejich zotavení. Přestože zákaz alkoholu a dalších drog v rámci tohoto náboženství přispívá k těmto účinkům, hodnocení individuálních případů ukazuje i na přímý efekt ayahuascy [45].

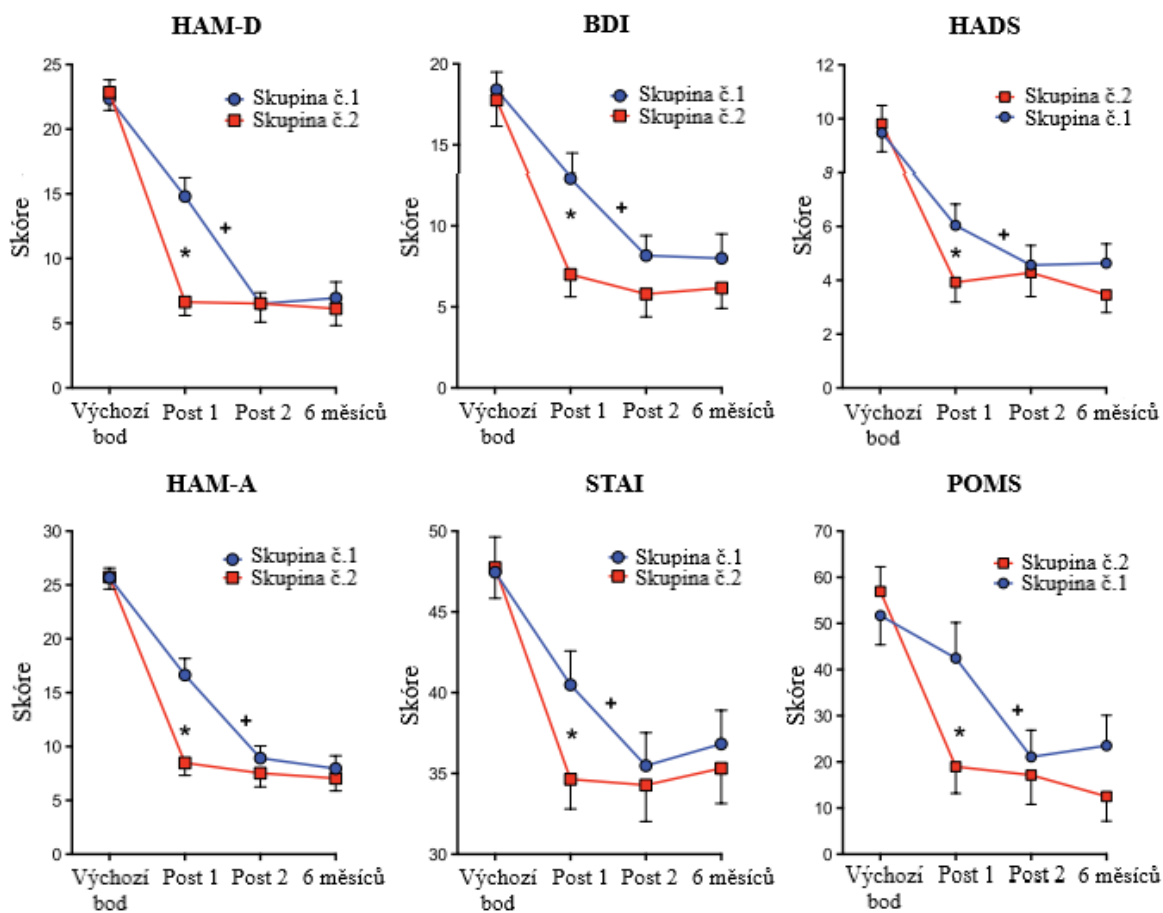
Dalším příkladem oslabení návykového chování pomocí halucinogenů jsou příslušníci náboženských skupin v severní Americe. Často se uvádí, že požití peyot kaktusu (aktivní látka meskalin) v rámci bohoslužeb Domorodé Církve Americké pomáhá alkoholikům docílit a udržet střízlivost. Teoretický psychologický mechanismus daného účinku zahrnuje duševní očistění, vylepšování sebepoznání a také zvýšení motivace přestat konzumovat alkohol.

4.3 Paliativní péče

U lidí trpících vážnými, život ohrožujícími onemocněními se zcela přirozeně vyvíjí chronický klinický syndrom psychosociálního strádání, zahrnující úzkost, depresivní náladu a celkové snížení kvality života. V terminálních stádiích nemoci a ve stavech blízkých smrti, může dojít ke značným existenciálním obtížím spojeným se ztrátou smyslu pro život, beznadějí a demoralizací. Zmírnění těchto forem psychického utrpení je hlavním cílem paliativní péče. V současné době může nedostatek alternativní duchovní péče pro takové pacienty znamenat, že jejich utrpení a duševní potřeby zůstanou neuspokojené. Pilotní studie využití psychedelik v tomto kontextu probíhaly již v polovině minulého století, a stejně jak je tomu v ostatních případech, tak i studium využití psychedelik v rámci paliativní péče dnes zažívá určitou renesanci.

V roce 2016 Griffiths a kol. provedli randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, s cílem zjistit efekty (a jejich rozdíly) podání nízké (1-3 mg/70 kg) a vysoké (22-30 mg/70 kg) dávky psilocybinu pacientům nacházejícím se v terminálním stádiu nádorového onemocnění. Účastníci byly náhodně rozděleni do dvou skupin, první skupině byla podána nízká dávka (Skupina č. 1), druhé vysoká (Skupina č. 2). Stav pacientů byl hodnocen pomocí různých škál pro posouzení deprese, úzkosti a celkového duševního stavu, a to ve čtyřech obdobích (po zápisu do studie, 5 týdnů po každém podání aktivní látky a 6 měsíců po poslední aplikaci léčiva).

Primární hodnocení podle klinické škály pro posuzování deprese (HAM-D) a obdobné škály pro úzkost (HAM-A) prokázalo výraznou pozitivní změnu psychologických příznaků, která byla zachována po celou dobu sledování tj. 6 měsíců. Po uplynutí pěti týdnů od prvního podání psilocybinu byl u 92% participantů skupiny č. 2 zaznamenán více než padesátiprocentní pokles zjištěných hodnot vůči výchozímu bodu, oproti třicetiprocentnímu poklesu u participantů ze skupiny č. 1. Během šestiměsíčního sledování nadále účastníci obou skupin vykazovali zjevnou klinicky významnou odezvu. Vedle hlavních posuzovacích škál také probíhalo hodnocení pomocí Beckovy sebesposuzovací škály depresivity (BDI), škály hodnocení úzkosti a deprese při hospitalizaci (HADS), dotazníku na měření úzkosti a úzkostlivosti (STAI), dotazníku POMS (Profile of Mood States) a dalších (Obr. 9)



Obrázek 9 – Grafické znázornění výsledků hodnocení pacientů podle základních škál [46]

Jedenáct ze sedmnácti klinicky ověřených posuzovacích metod splňovalo kritéria k prokázání účinnosti odborně asistovaného podání psilocybinu vážně nemocným lidem, ve smyslu snížení úzkostných a depresivních projevů, a zvýšení kvality života. Míra odezvy však korelovala s dávkou, vyšší dávky pak vyvolávaly markantnější změny. Během studie byla pozorována řada nežádoucích účinků, žádné však nebyly považovány za závažné nebo vyžadující lékařský zásah. Zvýšený krevní tlak byl naměřen u 17 % participantů skupiny č.1 a 34 % ze skupiny č.2. Nevolnost nebo zvracení se objevily u 15 % účastníků v relaci s vysokou dávkou, ve druhé skupině k těmto efektům nedošlo. K pocitům fyzického nepohodlí (jakéhokoli typu) došlo u 8% účastníků nízkodávkové skupiny a 21% vysokodávkové. Pocity psychologického diskomfortu (jakéhokoli typu) se vyskytly u 12% a 32% participantů první a druhé skupiny. Nebyly zaznamenány případy psychotické reminiscence nebo psychózy [46].

Psychedelická terapie u pacientů, kteří čelí terminálnímu stadiu nemoci, se jeví jako bezpečná a prospěšná. U zdravých lidí jsou halucinogenní látky schopné vyvolávat silné mystické prožitky, o kterých pak referují jako o vysoce smysluplných zkušenostech, během

nichž dochází k přehodnocení životních postojů a jinému pohledu na vlastní já. Tento efekt by mohl napomoci lidem, kteří právě ztratili smysl existence.

Tento předpoklad potvrzují i výsledky randomizované studie z univerzity New Yorku (NYU), kde byla dvaceti devíti účastníkům podána dávka psilocybinu (0,3 mg/kg) nebo aktivní placebo niacin (250 mg). Psychoterapeutická podpora byla poskytnuta pacientům před a po podání látky. Byla zjištěna robustní, téměř okamžitá a dlouhotrvající (až 6 měsíců) redukce úzkostných a depresivních příznaků podle standardizovaných klinických posuzovacích škál. Studie ukázala příznivý bezpečnostní profil halucinogenu u nemocných lidí. Hlavním vedlejším účinkem byl přechodný vzestup krevního tlaku, bez vzniku závažných nežádoucích efektů. Podle vyjádření odborníků, mystické halucinogenní prožitky hrají klíčovou roli při zlepšení stavu pacientů [47].

Mystickými zkušenostmi se rozumí pocity sjednocení s "nekonečným", posvátnosti, hluboké úvahy o času a prostoru. Existující postupy léčby psychologické potíže spojené s natolik krizovými životními situacemi často selhávají, proto nesmíme ignorovat již dosažené výsledky, ale pokračovat ve studiu a vypracování nových protokolů paliativní péče.

4.4 Mikrodávkování a pocit pohody

Mikrodávkování je speciální technika podání tak nízké "subterapeutické" dávky farmakologicky aktivní látky, že nedojde k rozvoji celkového možného efektu, ale pouze k odpovědi na buněčné úrovni. Toho se například využívá během počátečních fází klinických studií nových léků.

Psychedelické látky jsou často užívány lidmi v nelékařských kontextech. Tito lidé pak referují o lepším duševním zdraví, kreativitě a pocitu pohody. V první celosvětové otevřené studii bylo participantům uloženo následovat pokyny měsíčního protokolu mikrodávkování LSD a psilocybinu, výsledky pak ohodnotit pomocí klinicky ověřeného posuzovacího nástroje. Až 80% participantů (n>1000) referovalo o pozitivních nebo neutrálních zkušenostech. Společným rysem bylo zlepšení nálady, zvýšení produktivity a stimulace kreativity, zlepšení sociálních vztahů a vyšší otevřenost. Avšak vzhledem k tomu, že velké otevřené studie mají určitá omezení, v současné době probíhají výzkumy s cílem posoudit fyzické a duševní efekty mikrodávkování psychedelik nebo placebo v rámci kontrolovaných studií [48].

4.5 Další terapeutické aplikace

V dnešní době se stále u lidí po celém světě zvyšuje počet případů úzkostných stavů a depresivních duševních poruch. Tato skutečnost vyvolává potřebu studovat možnosti léčby těchto obtíží pomocí různých nástrojů, jedním z nich je právě aplikace psychedelických látek.

Relativně často se v odborné literatuře objevuje informace o dlouhodobém (2 až 3 týdny) analgetickém efektu LSD v případě onkologických pacientů. Dále pak vylepšení spánku a nálady, což zlepšuje kvalitu jejich života.

Obsedantně-kompulsivní syndrom (OCD) je častou formou úzkostné poruchy, pro kterou jsou charakteristické neodbytné opakující se myšlenky (obsese) a nutkavá opakující se jednání (kompulze). Někteří pacienti tvrdí, že jim halucinogenní látky zmírňovaly symptomy této poruchy. Pro ověření účinnosti a bezpečnosti podávání halucinogenů při léčbě pacientů trpících OCD Moreno a kol. provedli v roce 2006 dvojité zaslepenou studii s devíti subjekty (7 mužů, 2 ženy). Ke vstupním kritériím pro zařazení do studie patřilo alespoň jedno "selhání léčby", tedy to, že tradiční terapie s využitím inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SRI) nevyvolala žádné významné pozitivní změny. Pacientům byly podávány nízké, střední až vysoké dávky psilocybinu (100-300 µg/kg) s minimálním odstupem nejméně 7 dní. Dávky byly obecně dobře tolerovány. Mírná hypertenze byla pozorována u jednoho pacienta. Hodnocení stavu pacientů probíhalo pomocí Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCs) podle které byl zaregistrován výrazný (23-100%) pokles symptomů, který přetrvával i po odeznění efektů psilocybinu [49]. Přestože byl popsán obecný mechanismus halucinogenního účinku psilocybinu, otázka jakou cestou je zprostředkován antiobsedantní efekt dané látky stále nebyla uspokojivě zodpovězena. Vzhledem ke slibným výsledkům již provedených studií je třeba, aby další randomizovaná kontrolovaná studie vedla k získání širšího spektra dat ohledně doby trvání účinků, a jejich efektivnosti u pacientů trpících OCD.

Observační studie mezi rituálními uživateli ayahuascy naznačují prospěšné změny osobnostních rysů zahrnující snížení impulzivnosti a stydlivosti a vzrůst sebejistoty, přívětivosti, optimismu a otevřenosti. Dále pak existují důkazy zlepšení stavu emocionální dysregulace u lidí trpících hraniční poruchou osobnosti. Nadto observační studie z roku 2019 ukazuje, že rituální uživatelé ayahuascy ve Španělsku měli vyšší úroveň obecného a duševního zdraví oproti ostatní populaci [50]. Přestože zmíněná studie vykazují slibné výsledky, jejich interpretace má určité omezení kvůli observačnímu charakteru metod. Limitujícím faktorem je navíc skutečnost, že není možné vyloučit i působení náboženských aspektů. Dosažené závěry by tedy měly být podloženy dalšími kontrolovanými studiemi.

5 TOXICITA A ZNEUŽÍVÁNÍ

V dnešní době jsou přírodní halucinogeny předmětem aktivního výzkumu, vzhledem k příznivým výsledkům prezentovaným dosud publikovaných studiích, lze logicky očekávat další prohlubování tohoto zájmu. Převládají sice humánní studie zaměřené na určení terapeutického potenciálu daných látek, ovšem jednou z nejdůležitějších otázek je zjištění toxikologického profilu a nežádoucích účinků psychedelik. Přestože sdělovací prostředky po desetiletí charakterizovaly halucinogenní látky jako extrémně nebezpečné drogy, v podstatě jsou klasická serotonergní psychedelika považována za jedny z fyziologicky nejbezpečnějších psychoaktivních látek. Nejsou však zbaveny určitých rizik, která pochází právě z jejich psychických účinků.

5.1 Toxicita klasických halucinogenů

Aby bylo možné konstatovat, že byl daný jedinec intoxikován halucinogeny, musí být splněna určitá kritéria. Nejprve musí být prokázána expozice psychoaktivní látky a nástup typických účinků, které nejsou specifické pro jinou skupinu látek nebo duševní poruchu. Dále musí být zjištěny behaviorální a kognitivní poruchy, k nimž patří úzkost, vizuální nebo zvukové halucinace, depersonalizace, mentální labilita, paranoidní ideje, oslabená pozornost a hyperaktivita. Podle mezinárodního systému pro klasifikaci nemoci (MKN-10) je stav akutní intoxikace halucinogeny typickým projevem sympatomimetického toxického syndromu, k němuž patří hyperreflexie, tachykardie, psychomotorická agitace, svalová dysbalance, ataxie, mydriáza, hypertermie a parestezie.

Cohen ve své práci z roku 1967 doslova uvedl: "*Smrt přímo způsobená toxickými účinky LSD není známa*", což o dvacet let později Jaffe přeformuloval do podoby – "*U člověka nejsou známy případy smrti v důsledku přímých účinků LSD*" [11]. Tato tvrzení se dodnes zdají být pravdivá. Nejsou přesvědčivé důkazy, že by jakýkoli ze zástupců klasických halucinogenů vyvolával akutní nebo dlouhodobé poškození lidských orgánů. Psychedelika mají velmi malou afinitu k receptorům, ovlivňujícím vegetativní pochody v organismu, tudíž nejsou schopná vyvolávat život ohrožující změny kardiovaskulárního, renálního ani hepatálního systému. Byly dokumentovány případy kolosálních hladin LSD v plasmě (1000-7000 µg/100 ml). Tito pacienti byly komatózní, měli tachykardii, hypertermii, široce rozšířené zornice. I v tomto případě se však za odpovídající lékařské péče všichni pacienti zotavili během 2-3 dní [51].

Tradičním ukazatelem akutní toxicity je LD₅₀ (střední letální dávka), tedy dávka, jejíž podání vyvolá padesátiprocentní smrtlost na vzorku jedinců daného druhu. Hodnoty LD₅₀ pro klasické halucinogeny jsou uvedeny v tab. 5.

Tabulka 5 – LD₅₀ ukazatel psychedelik [52]

Látka	LD ₅₀	Druh zvířete	Způsob podání
LSD	46 mg/kg	Myš	Injekčně
Psilocybin	280 mg/kg	Potkani, myši	Orálně
DMT	32 mg/kg	Myš	Injekčně
Meskalin	880 mg/kg	Myš	Orálně

Hodnoty LD₅₀ zjištěné v rámci experimentů na zvířatech mají však omezenou vypovídací hodnotu při odhadu akutní toxicity pro člověka, protože nezohledňují důležité proměnné jako mezidruhové rozdíly, podmínky prostředí a zdravotní stav jedince. Nicméně vliv těchto parametrů na vztah dávka-účinek by neměl zastřít skutečnost, že LD₅₀ je jasně definované, reprodukovatelné a důležité měřítko toxicity.

Ross a kol. (2016) uvádí, že u účastníků klinických studií psychedelik (n>2000) nebyly zaznamenány žádné dlouhodobé nežádoucí účinky. To však automaticky neznamená, že tyto látky nepředstavují pro své uživatele zdravotní riziko. Užívání psychedelik může vyvolat silné psychologicky náročné zážitky, a to především v případech kdy se uživatelům nedostane odpovídající odborné podpory. Psychedelika se jeví jako výjimečné léky zejména kvůli tomu, že jejich akutní a dlouhodobé efekty se mohou významně lišit v závislosti na kontextu, ve kterém jsou požitý. Dokonce i za přísně kontrolovaných výzkumných podmínek byla v některých studiích zaznamenána akutní úzkost a znepokojení až u třetiny pacientů, a to v různých stadiích terapie vysokou dávkou aktivní látky [53]. I když byly tyto projevy přechodné a celkem zvládnutelné, bez příslušné podpory by mohly tyto efekty vést k závažnějšímu psychickému utrpení, hlavně u jedinců náchylných k psychózám. Nekontrolované požití velkých dávek halucinogenů může vést k nepředvídatelným až fatálním následkům, ani ne tak kvůli látkám jako takovým, ale hlavně v důsledku rozvoje silných halucinací a neschopnosti adekvátně reagovat na podněty a podmínky prostředí. Intoxikovaní jedinci mohou věřit, že mají nadlidské síly, a provádět nebezpečné činnosti jako např. procházka po dálnici nebo pokus o létání.

5.2 Psychotická reminiscence

Jelikož nežádoucí účinky požití halucinogenních látek se mají tendenci většinou projevovat na mentální úrovni, zvláštním případem je stav tzv. psychotické reminiscence (HPPD, z angl. Hallucinogen Persistent Perception Disorder). Páté vydání diagnostického statistického manuálu mentálních poruch (DSM-5) z roku 2013 tento stav definuje takto:

- Znovu-zažití jednoho (nebo více) percepčního symptomu intoxikace halucinogenní látkou během abstinování.
- Symptomy způsobují zjevné komplikace v běžných oblastech života.
- Symptomy nejsou vyvolány obecným zdravotním stavem a jejich geneze se netýká jakékoli jiné duševní poruchy [54].

Byly popsány dva podtypy této poruchy. HPPD I ("benigní" flashback) má krátkodobý, reverzibilní a lehký průběh a HPPD II, který je charakteristický dlouhodobým průběhem s horší prognózou, nevratnými (nebo pomalu se zlepšujícími) změnami vnímání. Někteří pacienti se nedokáží přizpůsobit těmto opakujícím se "tripům" a potřebují terapeutickou intervenci.

Kvůli obrovské rozmanitosti rekurentních sensorických poruch nejsou příčiny vzniku této poruchy dodnes stále uspokojivě objasněny. Hlavní neurobiologická hypotéza spočívá v chronické disinhibici zrakových center v důsledku intenzivní halucinogenní stimulace. Disinhibice je způsobena dysfunkcí GABAergních receptorů kortikálních serotonergních inhibičních interneuronů, zodpovědných za filtraci nadbytečných podnětů [55].

Z odborných publikací zabývajících se tématem psychotické reminiscence lze vyvodit obecné závěry týkající se vzácnosti a nevypočitatelnosti této poruchy. Platí však, že lidé, v jejichž anamnéze se vyskytují psychologické problémy nebo případy zneužívání psychoaktivních látek, jsou více náchylní ke vzniku HPPD, nicméně k němu může dojít u všech, dokonce i po jednorázovém užití halucinogenu [55]. Dále pak lze konstatovat nižší četnost výskytu této poruchy za terapeutického nebo experimentálního podání halucinogenů oproti rekreačnímu užívání. Každopádně i v tomto případě je vznik závažné formy této poruchy velmi vzácný.

Terapie obecně zahrnuje podávání antipsychotik, sedativ a antidepresiv pro potlačení vedlejší úzkosti nebo deprese. Lepší porozumění etiologie nemoci by samozřejmě vedlo k vypracování účinnějších protokolů léčby.

5.3 Toxicita syntetických halucinogenů

Nové psychoaktivní látky (NPS z angl. Novel Psychoactive Substances), kam spadají i syntetické fenylethylaminové halucinogeny, zažívají dnes růst popularity mezi rekreačními uživateli psychedelik. Na rozdíl od klasických halucinogenů se však tyto látky ukázaly být velice toxické. Časté je především zneužívání 2,5-dimethoxy-substituovaných fenylethylaminů, takzvaných 2C-X (2C-B, 2C-E, 2C-I) sloučenin. N-benzylací se zvyšuje jejich účinnost a vazebná afinita k 5-HT receptorům. Vznikají tak 25X-NBOMe deriváty (25C-NBOMe, 25B-NBOMe, 25I-NBOMe). Od roku 2010, kdy byly tyto látky popsány došlo k četným případům akutních intoxikací, někdy i s fatálními následky [56].

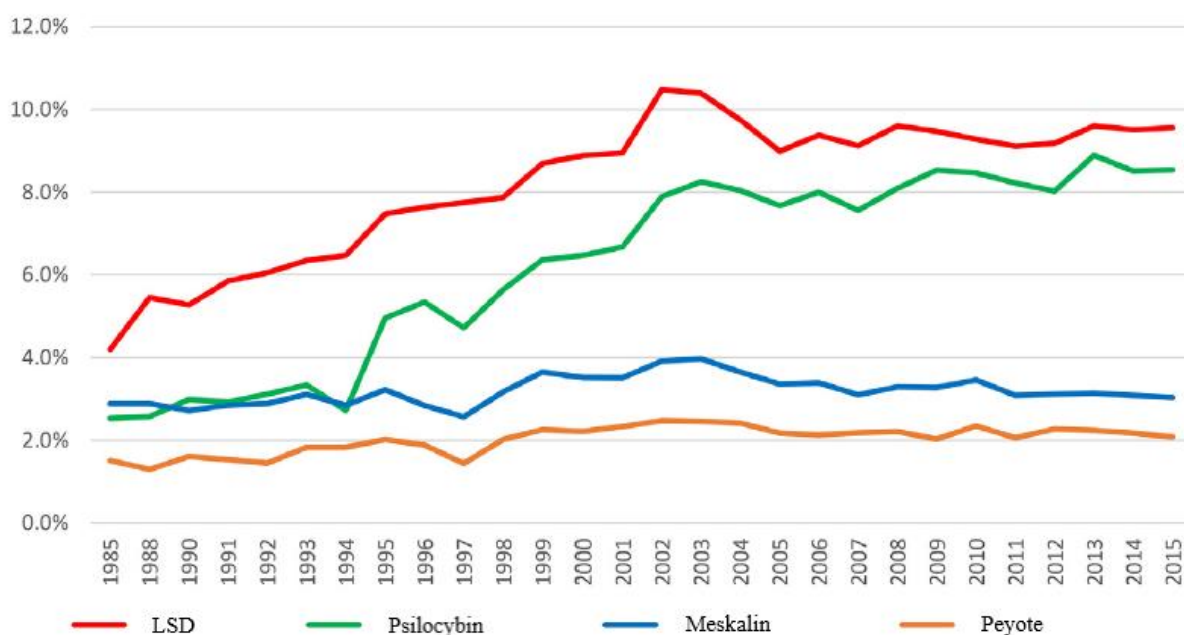
NBOMe sloučeniny jsou mimořádně účinné a jen nízké dávky (50–1000 µg) jsou zapotřebí k vyvolání psychoaktivních účinků. Proto je užití těchto látek spojeno s větším rizikem předávkování. V závažných případech může požití NBOMe halucinogenů vést ke kómatu, diseminované intravaskulární koagulaci, jaternímu selhání, otoku plic a k srdečnímu selhání. V důsledku svalové agitace a trvalých záchvatů dochází k rhabdomyolýze a následnému rozvoji metabolické acidózy a renálního selhání. Siruma a kol. (2015) porovnal data získaná z National Poison Data System (NPDS), shrnující klinické projevy 148 případů intoxikace NBOMe a 193 2C-X, a konstatoval, že toxické účinky byly až na výjimky identické [57]. *In vitro* pokusy prokazují kardio a neurotoxicitu syntetických fenylethylaminů. 25C-NBOMe působil cytotoxicky na neuronální buněčné linie SH-SY5Y, PC12 a SN4741. Příslušně hodnoty IC₅₀ byly 89, 78 a 62 µM [58]. Delší expozice kortikálních buněk potkanů 25B-NBOMe způsobila pokles spontánní neuronální aktivity, látka vykazovala větší účinnost, než její prekurzor 2C-B.

Základní terapeutická opatření při akutní intoxikaci syntetickými halucinogeny zahrnují monitorování stavu organismu, doplnění tekutin a elektrolytů. Podpurná opatření zahrnují umělou ventilaci plic, intravenózní podání benzodiazepinů k potlačení třesu a křečí, dále podání antiarytmik a antipyretik. Hematurie a oligurie jsou indikacemi ke kontinuální veno-venózní hemodialýze [58]. Vzhledem k řádově subnanogramovým koncentracím syntetických halucinogenů v biologických tekutinách, je jejich identifikace a stanovení velmi náročná a provádí se pomocí vysoce citlivé analytické instrumentace ve specializovaných laboratořích. K preferovaným metodám dnes patří tandemová hmotnostní spektrometrie (MS-MS) a náročnější spojení vysokoúčinné kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (HPLC/MS) [56].

5.4 Monitoring epidemiologické situace

Sledování případů zneužití drog obecně probíhá pomocí dotazování široké veřejnosti. Mezi prvními systematickými epidemiologickými setřeními zaměřenými na klasické halucinogeny byl v USA program Monitoring The Future (MTF), financovaný Národním institutem pro zneužívání drog (NIDA). Od roku 1975 každoročně hodnotí přes 300 000 respondentů, jsou to z větší části studenti středních a vysokých škol a mladí lidé.

Národní setření o zdravotním stavu obyvatel zaměřené na zneužívání drog (NSDUH) se v USA provádí od roku 1979. Cílem tohoto průzkumu je odhadnout rozšíření zneužívání drog a výskytu duševních nemocí. Původně se NSDUH dotazovala, kolikrát během života respondenti užívali halucinogenní látky. Z této formulace však bylo obtížné určit podíl klasických halucinogenů, a tak byla v roce 1985 zavedena určitá specifikace, která pak umožnila zjistit celoživotní prevalenci užití LSD, psilocybinu, peyote a meskalinu (Obr. 10) [59].



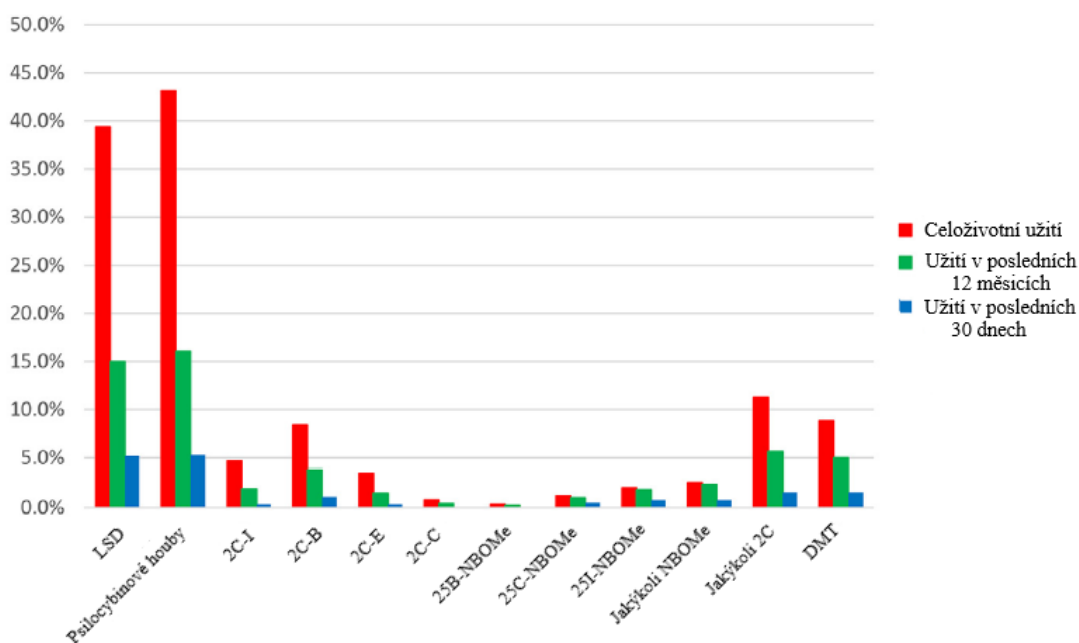
Obrázek 10 – Grafické znázornění celoživotní prevalence užití klasických halucinogenů [59]

Dalším důležitým zdrojem informací o zneužívání halucinogenů jsou data z pohotovostních nemocničních oddělení o akutních zdravotních problémech souvisejících s těmito látkami. Úřadem pro potírání drog (DEA) byla v USA v roce 1972 za účelem monitorování právě těchto situací založena The Drug Abuse Warning Network (DAWN). Dále DEA každoročně zveřejňuje statistiku konfiskací halucinogenních látek. Tato statistická položka zahrnuje vedle LSD a halucinogenních hub i jiné halucinogeny jako disociativní

anestetika a empatogeny. Tyto údaje jsou jen orientačním ukazatelem prevalence užití klasických psychedelik, nicméně vypovídají o trendech na nelegálním trhu drog .

Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost působí v Evropské unie od roku 1990.

Globální průzkum užití drog je samovýběrové online setření zahájené v roce 2012 a zaměřené na požití halucinogenních látek. Celkem se setření zúčastnilo 22 289 respondentů ze Spojeného království (33,9%), Austrálie (35,9%), USA (17,3%), Eurozóny (10%) a Kanady (2,9%), z nichž byli 68,6% muži průměrného věku 31,4 let. Výsledky průzkumu jsou shrnuty na obr. 11. Toto setření však nereprezentuje celou populaci, a s velkou pravděpodobností přeceňuje prevalenci užívání klasických halucinogenů [60].



Obrázek 11 – Grafické znázornění výsledků globálního drogového průzkumu [59]

K inovativním nástrojům pro monitorování užití zakázaných látek obecně patří například analýza odpadních vod, která poskytuje informaci o objemu spotřebovaných drog na úrovni komunit, analýza reziduí z injekčních stříkaček a informace získaná od služeb pro testování drog [61].

ZAVĚR

Halucinogeny přírodního původu již po tisíciletí bok po boku s člověkem. Nesporný je jejich mimořádný vliv na lidské vědomí, čehož bylo od pradávna využíváno nejen v rámci nejrůznějších forem duchovních praktik ale i v lékařských oborech. Nejvýznamnějším úsekem jejich systematického studia se však stalo minulé století, kdy byla popsána chemická struktura jednotlivých halucinogenů. Je možno říct, že objev psychedelik, snaha porozumět jejich podstatě a mechanismům ovlivnění percepce sloužili jako jakýsi katalyzátor rozvoje neurovědních disciplín. Tyto látky našli své uplatnění v psychiatrii, kdy jejich schopnost modelování psychózy byla využita k podrobnějšímu studiu vybraných duševních nemocí, a poté i k jejich vlastnímu léčení.

Hlavním cílem této práce bylo shrnout aktuální poznatky o možnostech terapeutického využití klasických psychedelik, jmenovitě LSD, psilocybinu, DMT a meskalinu, pozornost zaměřit zejména na jejich uplatnění v oblasti paliativní péče. Po dlouhodobé stagnaci psychedelické medicíny dnes roste počet publikovaných "psychedelických" prací. Tento posun v neposlední řadě ukazuje na to, že společnost začíná opouštět předpojatost vůči těmto látkám. Již je neřadí mezi skutečně nebezpečné drogy, ale považuje je za specifické nástroje, schopné za odborného zacházení přinést užitek.

Na základě výsledků četných klinických studií, se halucinogeny přírodního původu jeví jako efektivní preparáty pro terapii depresivních a úzkostných poruch a návykového chování. Navíc bylo podání psychedelik prospěšné ve zvláštních případech jako je farmakorezistentní deprese nebo psychologické potíže související s vážným onemocněním. Tradiční antidepressiva a anxiolytika mají většinou kumulativní charakter, tedy je potřebné pravidelné podání po dobu týdnů až měsíců k docílení terapeutického efektu. Některé tlumivé látky se dokonce jeví jako návykové, a mají řadu nežádoucích účinků. Na druhé straně byly zaznamenány případy klinicky ověřeného zlepšení stavu nemocných již po jednorázovém podání psychedelik. Klasické halucinogeny mají příznivý toxikologický profil, a jsou fyziologicky bezpečnější než mnoho nelegálních drog a legálních farmak. V rámci studií byly konstatovány přechodné vedlejší účinky, málo významné na pozadí celkových výsledků.

Samozřejmě níže uvedené platí pro kontrolované podání halucinogenů v lékařských kontextech. Hlavním rizikem psychedelik je jejich schopnost hluboce alterovat myšlení a vnímání, což může nepřipravenému jedinci bez příslušného dohledu způsobit jisté potíže. Zaznamenané případy závažnějšího průběhu intoxikace obvykle souvisí z rekreačním užitím psychedelik, někdy v kombinaci s jinými psychoaktivními látkami

Díky pokrokům neurověd a neurozobrazovacích technik máme dnes celkem jasnou představu o fungování mozku. Psychika a vědomí ale nejsou orgánové struktury, které snadno podléhají vyšetření, ale pojmy poněkud abstraktní, proto je jejich charakteristika procesem složitějším. Řada otázek čeká dnes na uspokojivou odpověď. Zejména, jakým způsobem psychedelika vyvolávají natolik unikátní a proměnlivé zkušenosti, které pak mohou způsobovat pozitivní změny na duševní úrovni. A to je problém, na jehož řešení se musí podílet více oborů. Pokračování ve výzkumu psychedelik a mechanismů jejich účinků se může stát pojitkem mezi funkční mozkovou a vyšší nervovou činností, tedy přispět k lepšímu porozumění lidské psychiky. Zároveň díky klinickým studiím s využitím psychedelik mohou v budoucnu většímu počtu nemocných být nabídnuty nové cesty léčby duševních poruch.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] KAPLAN, Robert M. Humphry Fortescue Osmond (1917–2004), a radical and conventional psychiatrist: The transcendent years. *Journal of Medical Biography* [online]. 2016, **24**(1), 115-124 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1177/0967772013479520. ISSN 0967-7720. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0967772013479520>
- [2] MERLIN, M. D. COVER ARTICLE: Archaeological Evidence for the Tradition of Psychoactive Plant Use in the Old World. *Economic Botany* [online]. 2003, **57**(3), 295-323 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1663/0013-0001(2003)057[0295:AEFTTO]2.0.CO;2. ISSN 0013-0001. Dostupné z: [http://link.springer.com/10.1663/0013-0001\(2003\)057\[0295:AEFTTO\]2.0.CO;2](http://link.springer.com/10.1663/0013-0001(2003)057[0295:AEFTTO]2.0.CO;2)
- [3] SCHULTES, Richard Evans. Teonanacatl: The Narcotic Mushroom of the Aztecs. *American Anthropologist* [online]. 1940, **42**(3), 429-443 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1525/aa.1940.42.3.02a00040. ISSN 0002-7294. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1525/aa.1940.42.3.02a00040>
- [4] EL-SEEDI, Hesham R., Peter A.G.M. De SMET, Olof BECK, Göran POSSNERT a Jan G. BRUHN. Prehistoric peyote use: Alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas. *Journal of Ethnopharmacology* [online]. 2005, **101**(1-3), 238-242 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1016/j.jep.2005.04.022. ISSN 03788741. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874105002990>
- [5] CAMERON, Lindsay P. a David E. OLSON. Dark Classics in Chemical Neuroscience: N,N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2018, **9**(10), 2344-2357 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1021/acschemneuro.8b00101. ISSN 1948-7193. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.8b00101>
- [6] NICHOLS, David E. a Eric L. BARKER. Psychedelics. *Pharmacological Reviews* [online]. 2016, **68**(2), 264-355 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1124/pr.115.011478. ISSN 0031-6997. Dostupné z: <http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pr.115.011478>
- [7] BACONI, Daniela, Miriana STAN a Ana Maria VLASCEANU. A New Approach to the Toxicological Profile of Hallucinogens. *International Journal of Medical and Biological Frontiers* [online]. Nova Science Publishers, Inc., 2017, **23**(3), 214-238 [cit. 2020-05-17]. ISSN 1081-3829.
- [8] NICHOLS, David E. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD). *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2018, **9**(10), 2331-2343 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1021/acschemneuro.8b00043. ISSN 1948-7193. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.8b00043>
- [9] SILVERSTEIN, ARTHUR B. Effects of Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25) on Intellectual Functions. *Archives of Neurology And Psychiatry* [online]. 1958, **80**(4) [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1958.02340100077018. ISSN 0096-6754. Dostupné z: <http://archneurpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurpsyc.1958.02340100077018>
- [10] HALPERN, John H., Andrea R. SHERWOOD, James I. HUDSON, Deborah YURGELUN-TODD a Harrison G. POPE. Psychological and Cognitive Effects of Long-Term Peyote Use Among Native Americans. *Biological Psychiatry* [online]. 2005, **58**(8), 624-631 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.06.038. ISSN 00063223. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322305008553>
- [11] NICHOLS, David E. Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2004, **101**(2), 131-181 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.002. ISSN 01637258. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725803001657>

- [12] DINIS-OLIVEIRA, Ricardo Jorge, Carolina Lança PEREIRA a Diana Dias DA SILVA. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Peyote and Mescaline: Clinical and Forensic Repercussions. *Current Molecular Pharmacology* [online]. 2019, **12**(3), 184-194 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.2174/1874467211666181010154139. ISSN 18744672. Dostupné z: <http://www.eurekaselect.com/166140/article>
- [13] HERMLE, Leo, Matthias FÜNFELD, Godehard OEPEN, Hanno BOTSCH, Dieter BORCHARDT, Euphrosyne GOUZOULIS, Rose A. FEHRENBACH a Manfred SPITZER. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: Experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biological Psychiatry* [online]. 1992, **32**(11), 976-991 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1016/0006-3223(92)90059-9. ISSN 00063223. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006322392900599>
- [14] BRESSLOFF, Paul C., Jack D. COWAN, Martin GOLUBITSKY, Peter J. THOMAS a Matthew C. WIENER. What Geometric Visual Hallucinations Tell Us about the Visual Cortex. *Neural Computation* [online]. 2002, **14**(3), 473-491 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1162/089976602317250861. ISSN 0899-7667. Dostupné z: <http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/089976602317250861>
- [15] BARKER, Steven A. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2018, **12**(2-3), 302-312 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.3389/fnins.2018.00536. ISSN 1662-453X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00536/full>
- [16] TYLŠ, Filip, Tomáš PÁLENÍČEK a Jiří HORÁČEK. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology* [online]. 2014, **24**(3), 342-356 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.12.006. ISSN 0924977X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X13003519>
- [17] GEIGER, Haden A., Madeline G. WURST a R. Nathan DANIELS. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2018, **9**(10), 2438-2447 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b00186. ISSN 1948-7193. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscchemneuro.8b00186>
- [18] KARGBO, Robert B. Psilocybin Therapeutic Research: The Present and Future Paradigm. *ACS Medicinal Chemistry Letters* [online]. 2020, **11**(4), 399-402 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1021/acsmchemlett.0c00048. ISSN 1948-5875. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsmchemlett.0c00048>
- [19] DE GREGORIO, Danilo, Justine P. ENNS, Nicolas A. NUÑEZ, Luca POSA a Gabriella GOBBI. D-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications in mood disorders. *Psychodelic Neuroscience* [online]. Elsevier, 2018, s. 69-96 [cit. 2020-05-07]. Progress in Brain Research. DOI: 10.1016/bs.pbr.2018.07.008. ISBN 9780128142554. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612318300694>
- [20] WOOLLEY, D. W. a E. SHAW. A BIOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL SUGGESTION ABOUT CERTAIN MENTAL DISORDERS. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 1954, **40**(4), 228-231 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1073/pnas.40.4.228. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.40.4.228>
- [21] OHNO, Yukihiro, ed. Serotonin Receptors as the Therapeutic Target for Central Nervous System Disorders. PILOWSKY, Paul M. *Serotonin: The mediator that spans evolution* [online]. Elsevier, 2019, s. 369-390 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1016/B978-0-12-800050-2.00018-8. ISBN 9780128000502. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128000502000188>

- [22] NICHOLS, David E. a Charles D. NICHOLS. Serotonin Receptors. *Chemical Reviews* [online]. 2008, **108**(5), 1614-1641 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1021/cr078224o. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr078224o>
- [23] GLENNON, Richard A., Milt TITELER a J.D. MCKENNEY. Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sciences* [online]. 1984, **35**(25), 2505-2511 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1016/0024-3205(84)90436-3. ISSN 00243205. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0024320584904363>
- [24] HALBERSTADT, Adam L. a David E. NICHOLS. Serotonin and serotonin receptors in hallucinogen action. *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin* [online]. Elsevier, 2020, s. 843-863 [cit. 2020-05-07]. Handbook of Behavioral Neuroscience. DOI: 10.1016/B978-0-444-64125-0.00043-8. ISBN 9780444641250. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444641250000438>
- [25] DE GREGORIO, Danilo, Stefano COMAI, Luca POSA a Gabriella GOBBI. D-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a Model of Psychosis: Mechanism of Action and Pharmacology. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2016, **17**(11) [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.3390/ijms17111953. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/11/1953>
- [26] CARBONARO, Theresa M., Amy J. ESHLEMAN, Michael J. FORSTER, Kejun CHENG, Kenner C. RICE a Michael B. GATCH. The role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and mGlu₂ receptors in the behavioral effects of tryptamine hallucinogens N,N-dimethyltryptamine and N,N-diisopropyltryptamine in rats and mice. *Psychopharmacology* [online]. 2015, **232**(1), 275-284 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1007/s00213-014-3658-3. ISSN 0033-3158. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-014-3658-3>
- [27] AGHAJANIAN, G. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Research Reviews* [online]. b.r., **31**(2-3), 302-312 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1016/S0165-0173(99)00046-6. ISSN 01650173. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165017399000466>
- [28] LAMBE, Evelyn K a George K AGHAJANIAN. Hallucinogen-Induced UP States in the Brain Slice of Rat Prefrontal Cortex: Role of Glutamate Spillover and NR2B-NMDA Receptors. *Neuropsychopharmacology* [online]. 2006, **31**(8), 1682-1689 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1038/sj.npp.1300944. ISSN 0893-133X. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/1300944>
- [29] DOLDER, Patrick C., Yasmin SCHMID, Andrea E. STEUER, Thomas KRAEMER, Katharina M. RENTSCH, Felix HAMMANN a Matthias E. LIECHTI. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacokinetics* [online]. 2017, **56**(10), 1219-1230 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1007/s40262-017-0513-9. ISSN 0312-5963. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-017-0513-9>
- [30] PASSIE, Torsten, John H. HALPERN, Dirk O. STICHTENOTH, Hinderk M. EMRICH a Annelie HINTZEN. The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics* [online]. 2008, **14**(4), 295-314 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x. ISSN 17555930. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>
- [31] CANEZIN, J, A CAILLEUX, A TURCANT, A LE BOUIL, P HARRY a P ALLAIN. Determination of LSD and its metabolites in human biological fluids by high-performance liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* [online]. 2001, **765**(1), 15-27 [cit. 2020-05-11]. DOI: 10.1016/S0378-4347(01)00386-3. ISSN 03784347. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378434701003863>

- [32] KOVACIC, Peter a Ratnasamy SOMANATHAN. Novel, Unifying Mechanism for Mescaline in The Central Nervous System: Electrochemistry, Catechol Redox Metabolite, Receptor, Cell Signaling and Structure Activity Relationships. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [online]. 2009, **2**(4), 181-190 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.4161/oxim.2.4.9380. ISSN 1942-0900. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2009/804359/>
- [33] CASSELS, Bruce K. a Patricio SÁEZ-BRIONES. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Mescaline. *ACS Chemical Neuroscience* [online]. 2018, **9**(10), 2448-2458 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1021/acschemneuro.8b00215. ISSN 1948-7193. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.8b00215>
- [34] CAKIC, Vince, Jacob POTKONYAK a Alex MARSHALL. Dimethyltryptamine (DMT): Subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. *Drug and Alcohol Dependence* [online]. 2010, **111**(1-2), 30-37 [cit. 2020-05-13]. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2010.03.015. ISSN 03768716. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871610001341>
- [35] SHEN, Hong-Wu, Xi-Ling JIANG a Ai-Ming YU. Nonlinear Pharmacokinetics of 5-Methoxy- N,N - dimethyltryptamine in Mice. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2011, **39**(7), 1227-1234 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.1124/dmd.111.039107. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.111.039107>
- [36] CARBONARO, Theresa M. a Michael B. GATCH. Neuropharmacology of N,N- dimethyltryptamine. *Brain Research Bulletin* [online]. 2016, **126**, 74-88 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.04.016. ISSN 03619230. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923016300909>
- [37] GOMES, Melissa M., Janine B. COIMBRA, Renan O. CLARA et al. Biosynthesis of N,N- dimethyltryptamine (DMT) in a melanoma cell line and its metabolization by peroxidases. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2014, **88**(3), 393-401 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.01.035. ISSN 00062952. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295214000744>
- [38] *Psychiatrie: časopis pro moderní psychiatrii*. Praha: TIGIS, 2019, **23**(1). ISSN 1211-7579.
- [39] BROWN, Randall T., Christopher R. NICHOLAS, Nicholas V. COZZI et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clinical Pharmacokinetics* [online]. 2017, **56**(12), 1543-1554 [cit. 2020-05-16]. DOI: 10.1007/s40262-017-0540-6. ISSN 0312-5963. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40262-017-0540-6>
- [40] RUCKER, James JH, Luke A JELEN, Sarah FLYNN, Kyle D FROWDE a Allan H YOUNG. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *Journal of Psychopharmacology* [online]. 2016, **30**(12), 1220-1229 [cit. 2020-05-27]. DOI: 10.1177/0269881116679368. ISSN 0269-8811. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116679368>
- [41] GASSER, Peter, Katharina KIRCHNER a Torsten PASSIE. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects. *Journal of Psychopharmacology* [online]. 2014, **29**(1), 57-68 [cit. 2020-05-28]. DOI: 10.1177/0269881114555249. ISSN 0269-8811. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881114555249>
- [42] CARHART-HARRIS, Robin L, Mark BOLSTRIDGE, James RUCKER et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry* [online]. 2016, **3**(7), 619-627 [cit. 2020-05-25]. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7. ISSN 22150366. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036616300657>
- [43] OSÓRIO, Flávia de L., Rafael F. SANCHES, Ligia R. MACEDO et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista*

- Brasileira de Psiquiatria* [online]. 2015, **37**(1), 13-20 [cit. 2020-05-27]. DOI: 10.1590/1516-4446-2014-1496. ISSN 1516-4446. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462015000100013&lng=en&tlng=en
- [44] DOS SANTOS, Rafael Guimarães a Jaime Eduardo Cecilio HALLAK. Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. 2020, **108**, 423-434 [cit. 2020-06-08]. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.12.001. ISSN 01497634. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763419309649>
- [45] BOGENSCHUTZ, Michael P. a Matthew W. JOHNSON. Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [online]. 2016, **64**, 250-258 [cit. 2020-06-08]. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.03.002. ISSN 02785846. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584615000512>
- [46] GRIFFITHS, Roland R, Matthew W JOHNSON, Michael A CARDUCCI, Annie UMBRICHT, William A RICHARDS, Brian D RICHARDS, Mary P COSIMANO a Margaret A KLINEDINST. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology* [online]. 2016, **30**(12), 1181-1197 [cit. 2020-06-03]. DOI: 10.1177/0269881116675513. ISSN 0269-8811. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116675513>
- [47] ROSS, Stephen, Anthony BOSSIS, Jeffrey GUSS et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology* [online]. 2016, **30**(12), 1165-1180 [cit. 2020-06-07]. DOI: 10.1177/0269881116675512. ISSN 0269-8811. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116675512>
- [48] FADIMAN, James a Sophia KORB. Might Microdosing Psychedelics Be Safe and Beneficial? An Initial Exploration. *Journal of Psychoactive Drugs* [online]. 2019, **51**(2), 118-122 [cit. 2020-06-04]. DOI: 10.1080/02791072.2019.1593561. ISSN 0279-1072. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02791072.2019.1593561>
- [49] MORENO, Francisco A., Christopher B. WIEGAND, E. Keolani TAITANO a Pedro L. DELGADO. Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* [online]. 2006, **67**(11), 1735-1740 [cit. 2020-06-06]. DOI: 10.4088/JCP.v67n1110. ISSN 0160-6689. Dostupné z: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10002809>
- [50] ONA, Genís, Maja KOHEK, Tomàs MASSAGUER et al. Ayahuasca and Public Health: Health Status, Psychosocial Well-Being, Lifestyle, and Coping Strategies in a Large Sample of Ritual Ayahuasca Users. *Journal of Psychoactive Drugs* [online]. 2019, **51**(2), 135-145 [cit. 2020-06-06]. DOI: 10.1080/02791072.2019.1567961. ISSN 0279-1072. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02791072.2019.1567961>
- [51] NICHOLS, David E. a Charles S. GROB. Is LSD toxic?. *Forensic Science International* [online]. 2018, **284**, 141-145 [cit. 2020-06-12]. DOI: 10.1016/j.forsciint.2018.01.006. ISSN 03790738. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0379073818300112>
- [52] OBRESHKOVA, Danko, Violina T. ANGELOVA, Ilin KANDILAROV a Yanko T. ILIEV. Pharmacotoxicological aspects and analysis of phenylalkylamine and indolylkylamine hallucinogens (review). *PHARMACIA* [online]. 2017, **64**(12017), 32-47 [cit. 2020-06-12]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/317528151_Pharmacotoxicological_aspects_and_analysis_of_phenylalkylamine_and_indolylkylamine_hallucinogens_Review
- [53] ADAY, Jacob S., Cayla M. MITZKOVITZ, Emily K. BLOESCH, Christopher C. DAVOLI a Alan K. DAVIS. Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. *Neuroscience &*

- Biobehavioral Reviews* [online]. 2020, **113**, 179-189 [cit. 2020-06-14]. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.03.017. ISSN 01497634. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763419310413>
- [54] ORSOLINI, Laura, Gabriele Duccio PAPANTI, Domenico DE BERARDIS, Amira GUIRGUIS, John Martin CORKERY a Fabrizio SCHIFANO. The “Endless Trip” among the NPS Users: Psychopathology and Psychopharmacology in the Hallucinogen-Persisting Perception Disorder. A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry* [online]. 2017, **8**(240), 1-10 [cit. 2020-06-16]. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00240. ISSN 1664-0640. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2017.00240/full>
- [55] MARTINOTTI, Giovanni, Rita SANTACROCE, Mauro PETTORRUSO, Chiara MONTEMITRO, Maria SPANO, Marco LORUSSO, Massimo DI GIANNANTONIO a Arturo LERNER. Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Brain Sciences* [online]. 2018, **8**(3), 1-18 [cit. 2020-06-16]. DOI: 10.3390/brainsci8030047. ISSN 2076-3425. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2076-3425/8/3/47>
- [56] HALBERSTADT, Adam L. Pharmacology and Toxicology of N-Benzylphenethylamine (“NBOMe”) Hallucinogens. BAUMANN, Michael H., Richard A. GLENNON a Jenny L. WILEY, ed. *Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS)* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2017, s. 283-311 [cit. 2020-06-17]. Current Topics in Behavioral Neurosciences. DOI: 10.1007/7854_2016_64. ISBN 978-3-319-52442-9. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/7854_2016_64
- [57] SRISUMA, Sahaphume, Alvin C. BRONSTEIN a Christopher O. HOYTE. NBOMe and 2C substitute phenylethylamine exposures reported to the National Poison Data System. *Clinical Toxicology* [online]. 2015, **53**(7), 624-628 [cit. 2020-06-17]. DOI: 10.3109/15563650.2015.1054502. ISSN 1556-3650. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2015.1054502>
- [58] ZAWILSKA, Jolanta B., Monika KACELA a Piotr ADAMOWICZ. NBOMes—Highly Potent and Toxic Alternatives of LSD. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2020, **14**(78), 1-15 [cit. 2020-06-19]. DOI: 10.3389/fnins.2020.00078. ISSN 1662-453X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.00078/full>
- [59] JOHNSON, Matthew W., Peter S. HENDRICKS, Frederick S. BARRETT a Roland R. GRIFFITHS. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2019, **197**, 83-102 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.010. ISSN 01637258. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725818302158>
- [60] LAWN, Will, Monica BARRATT, Martin WILLIAMS, Abi HORNE a Adam WINSTOCK. The NBOMe hallucinogenic drug series: Patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample. *Journal of Psychopharmacology* [online]. 2014, **28**(8), 780-788 [cit. 2020-06-20]. DOI: 10.1177/0269881114523866. ISSN 0269-8811. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881114523866>
- [61] *Evropské monitorovací centrum pro drogy a drogovou závislost: Evropská zpráva o drogách 2019: Trendy a vývoj*. Lucemburk: Úřad pro publikace Evropské unie, 2019.