

Psychedelika v terapii cluster headache

Michal Židó^{1,2}, Tomáš Páleníček³, Ivana Štětkářová^{1,2}

¹Neurologická klinika, 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

²Neurologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Psychedelika jsou psychoaktivní látky, které bezprostředně po užití typicky vyvolávají změny vnímání, myšlení, emotivity a kognitivních procesů. V poslední době se intenzivně zkoumá jejich antidepresivní a anxiolytický efekt. Hlavní výhodou těchto látek je rychlý nástup účinku s dlouhodobým účinkem po podání jedné či jen několika málo dávek. Mají také dobrý bezpečnostní profil. Další využití mohou mít tyto látky v léčbě chronických bolestí u neuropatie a primárních bolestí hlavy, například cluster headache. Cluster headache neboli syndrom nakupených bolestí hlavy je vzácné onemocnění projevující se epizodami intenzivních bolestí hlavy s vegetativním doprovodem, které mohou pacienty výrazně limitovat. I když je konvenční léčba u většiny pacientů dostatečně účinná a bezpečná, existuje určitá skupina pacientů, u kterých tomu tak není. Proto se nadále pátrá po nových léčebných možnostech. Nový potenciální zdroj terapie cluster headache může na základě recentních dat představovat právě i skupina tryptaminových a ergolinových psychedelik, například psilocybin a diethylamid kyseliny lysergové (LSD) a některé jejich deriváty. Jedná se však zatím pouze o léčbu experimentální.

Klíčová slova: cluster headache, psychedelika, psilocybin, bolest hlavy.

Psychedelics in the treatment of cluster headaches

Psychedelics are psychoactive substances that typically cause changes in perception, thinking, emotionality, and cognitive processes immediately after use. Recently, their antidepressant and anxiolytic effects have been intensively investigated. The main advantage of these substances is the rapid onset and long-lasting effect after administration of one or only a few doses. They also have a good safety profile. These substances can also be used to treat chronic neurogenic pain and primary headaches, e.g. cluster headache. Cluster headache is a rare disease, manifested by episodes of intense headaches with vegetative accompaniment, which can significantly limit patients. Although conventional treatment is sufficiently effective and safe for most patients, there is a certain group for whom this is not the case. Therefore, the search for new treatment options continues. Based on recent data, a group of tryptamine and ergoline psychedelics, for example psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD), and some of their derivatives, may represent a new potential source of cluster headache therapy. This treatment is still experimental.

Key words: cluster headache, psychedelics, psilocybin, headache.

Psychedelika (jinak zvané i serotonergní halucinogeny) patří do skupiny psychoaktivních látek, které mohou vyvolat změny vnímání (typicky změny vizuální složky ve smyslu iluzí, pseudohalucinací a někdy až halucinací),

změny myšlení a dalších kognitivních procesů (interocepce, sebeuvědomování, vnímání času, ale třeba i paranoidní myšlenky či porucha soustředění) a změny emotivity (nálad a emocí jak v kladném, tak i zápor-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

M.Ž. a I.Š. bez konfliktů zájmů

T.P. má podíl ve společnosti „Psyon s.r.o.“ a „Společnost pro podporu neurovědního výzkumu s.r.o.“, založil „PSYRES“ – Nadační fond pro výzkum psychedelik a konzultuje pro společnost GH Research a CB21-Pharma. T.P. byl/je zapojen do klinických studií firem Compass Pathways, MAPS, Ketabon, GH-Research s psilocybinem, MDMA, ketaminem a 5-MeO-DMT, které nesouvisí se stávající publikací.

Funding/Support:

Tato práce byla podpořena projektem PsyPal z programu Horizon Europe (grant č. 101137378, HORIZON-HLTH-2023-DISEASE-03-01), z grantu agentury pro zdravotnický výzkum (AZV; projekt NU21-04-00307) a z grantu Cooperatio 38 Neuroscience.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(1):62-66

<https://doi.org/10.36290/far.2025.021>

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 2. 2025

MUDr. Michal Židó, Ph.D.

michal.zido@fnkv.cz

ném smyslu – euforie, radost, úzkost, smutek, lítost). Společnou vlastností těchto látek je agonismus serotonergních receptorů 5-HT_{2A} a v menší míře i pro 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D}, což je jejich hlavní mechanismus účinku. Předpokládá se, že agonisté 5-HT_{1A} receptorů jsou zodpovědní za pasivní adaptivní odpověď (snášlivost zdroje stresu), zatímco agonisté 5-HT_{2A} odpovídají za aktivní adaptivní odpověď (aktivní vypořádání se se zdrojem stresu). Vzhledem k tomu, že psychedelika jsou agonisté obou receptorů, zvýšení celkové adaptability by mohlo souviset s jejich terapeutickými účinky. Agonisté 5-HT_{2A} také indukují uvolňování glutamátu, modulují aktivaci amygdaly, hipokampu a prefrontálního kortexu (1). Psychedelika rovněž stimulují syntézu mozkového neurotrofického faktoru, čímž zvyšují neuroplasticitu (2).

Do skupiny psychedelik zařazujeme různé látky, jako jsou diethylamid kyseliny lysergové (LSD), psilocybin, N, N-dimethyltryptamin (DMT) a podobně (Obr. 1). Část těchto látek jsou přírodní sloučeniny obsažené v rostlinách či houbách a část jsou syntetické látky vytvořené v laboratořích (1).

Použití psychedelik v klinickém výzkumu a praxi

Využití psychedelik v průběhu historie mělo spíše rituální nebo rekreační kontext, ale v posledních letech vzbudil pozornost v medicíně jejich slibný antidepresivní a anxiolytický efekt. Hlavní výhodou těchto látek je rychlý nástup účinku s dlouhodobým efektem po podání jedné nebo jen několika málo dávek (3). Další výhodou je jejich dobrý bezpečnostní profil a tolerance ze strany pacientů. Mezi nejčastější popisované nežádoucí účinky terapie psychedeliky patří nauzea a zvracení, bolest hlavy, zmatenost, úzkosti či psychotické reakce. Více bude o nežádoucích účincích pojednáno v další části článku.

Serotonergní psychedelika jsou aktuálně zkoumána především v léčbě velké depresivní poruchy, deprese, úzkosti, existenciální tísně komorbidní s neléčitelným onemocněním, posttraumatické stresové poruchy, obsedantně kompulzivní poruchy, závislosti, ale i třeba v léčbě poruch příjmu potravy, fibromyalgie a dalších poruch. Na rozdíl od klasických psychofarmak, tedy zejména monoaminergních antidepre-

siv, se ukazuje, že psychedelika mají výrazně rychlejší nástup účinku, často bezprostředně po odeznění účinků již první dávky o střední intenzitě psychedelických účinků. Dnes se proto o psychedelických hovoří jako o antidepresivech s rychle nastupujícím účinkem (4). V současnosti se řeší řada otázek, například jak dlouho terapeutický efekt vydrží, respektive jak často bude nutné látky opakovaně podávat, jestli se efekt opakovaným podáváním nevytrácí, zdali je možné tyto látky použít jako přídatnou léčbu k běžným antidepresivům, zdali je nutný psychedelický prožitek a jeho hloubka/intenzita a případná integrace prožitku (5). Mimo psychiatrické indikace mohou mít tyto látky další potenciální využití v moderní medicíně v léčbě chronických bolestí, neuropatických bolestí a taky v léčbě primárních bolestí hlavy, jako je například cluster headache (6). Probíhají i studie zaměřené na léčbu Parkinsonovy nemoci a uvažují se i možnosti využití u jiných neurodegenerativních diagnóz, například mírného kognitivního deficitu či některých typů demencí, avšak výsledky zatím nejsou k dispozici. Většina psychedelik je pro jejich psychoaktivní účinky zařazena na seznam kontrolovaných látek, tedy mezi nelegální drogy, a to do skupiny bez léčebného potenciálu. To v praxi značně komplikuje jejich budoucí širší využití mimo omezený rámec klinických hodnocení.

Cluster headache

Cluster (odvozené z anglického slova, znamená shluk/nakupení) headache, „klastrová bolest hlavy“ neboli syndrom nakupených bolestí hlavy, je vzácné onemocnění projevující se epizodami až nesnesitelných bolestí hlavy. Cluster headache je spolu s tenzní cefaleou a migrénou jeden z typů primárních bolestí hlavy. Patří do skupiny trigeminových autonomních neuralgií (TACs). Tento typ primární bolesti hlavy je charakterizován jednostrannými periodickými záchvaty bolesti vysoké intenzity s výrazným vegetativním doprovodem ve smyslu slzení a zarudnutí postiženého oka, kongesce nosní sliznice a sekrece z nosní dírký na postižené straně. Pro svou intenzitu obtíží jsou periody cluster headache pro pacienty značně omezující. Tyto periody se nejčastěji opakují jednou ročně, avšak není vzácný i výskyt vícekrát za rok. Trvání jedné periody bývá v průměru 4 až 8 týdnů, poté

u většiny pacientů bolesti kompletně odeznívají a pacienti zůstávají do další periody bez obtíží. U části pacientů mohou přetrvávat i interparoxysmální bolesti hlavy různé intenzity. Dle klinického průběhu můžeme cluster headache rozdělit na epizodický a chronický typ. Toto onemocnění postihuje častěji muže; první perioda bolestí hlavy se objevuje kolem 30. roku života. V literatuře se uvádí, že cluster headache postihuje kolem 0,1–0,2 % populace na celém světě (7).

Přesná příčina cluster headache zatím není známa, ale výzkumy z posledních let ukazují na to, že příčinou může být dysfunkce neuronů hypotalamu v oblasti spodiny třetí komory. Následkem trigeminovaskulárního autonomního reflexu bývá taky pozorována sekundární vazodilatace arteria carotis v oblasti sinus cavernosus. V průběhu tohoto reflexu dochází k aktivaci nucleus trigeminus v mozkovém kmeni, dále k aktivaci nucleus salivatorius superior a parasympatické inervaci cév po přepojení v ganglion sphenopalatinum (8).

Diagnóza tohoto onemocnění je založena na anamnestických údajích, klinickém nálezu v průběhu periody bolestí a vyloučení jiné sekundární etiologie pomocí magnetické rezonance mozku a laboratorní analýzy mozkomíšního moku. Dle diagnostických kritérií Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy, 3. edice (ICHD-3) musí být pro cluster headache splněny následující podmínky:

- 1) nejméně 5 atak bolestí;
- 2) nejméně jeden z následujících symptomů ipsilaterálně k bolesti hlavy (konjunktivální injekce, slzení, pocení na tváři, rinorrhea, otok víčka, ptóza, mióza) nebo pocit agitace a neklidu;
- 3) frekvence atak bolestí se pohybuje mezi jedenkrát každý druhý den až osmkrát za jeden den, během části (ale méně než poloviny) aktivního časového průběhu bolesti hlavy mohou být záchvaty méně časté;
- 4) není příčina lépe vysvětlená jinou diagnózou dle ICHD-3.

Pro epizodickou variantu musí být splněné ještě další podmínky:

- 1) nejméně dvě období klastřů trvající od 7 dnů do jednoho roku (pokud se pacient neléčí);

2) oddělené intervaly bezbolestné remise v délce nejméně tří měsíců.

Pro chronickou variantu musí být splněna ještě následující podmínka:

1) ataky se vyskytují bez období remise nebo s remisemi trvajícími méně než tři měsíce po dobu minimálně jednoho roku (9).

Klinicky se perioda cluster headache, jak již bylo výše uvedeno, projevuje jednostrannými šlehavými bolestmi vysoké intenzity, nejčastěji v orbitální nebo peri-orbitální lokalizaci, trvající desítky minut až hodiny, s výrazným vegetativním doprovodem se slzením a zarudnutím postiženého oka, kongescí nosní sliznice a sekrecí z nosní dírký na postižené straně. Někdy může připomínat nekompletní Hornerův syndrom. Bolesti začínají typicky v nočních hodinách a v průběhu periody jsou vyprovokované i požitím alkoholu (10).

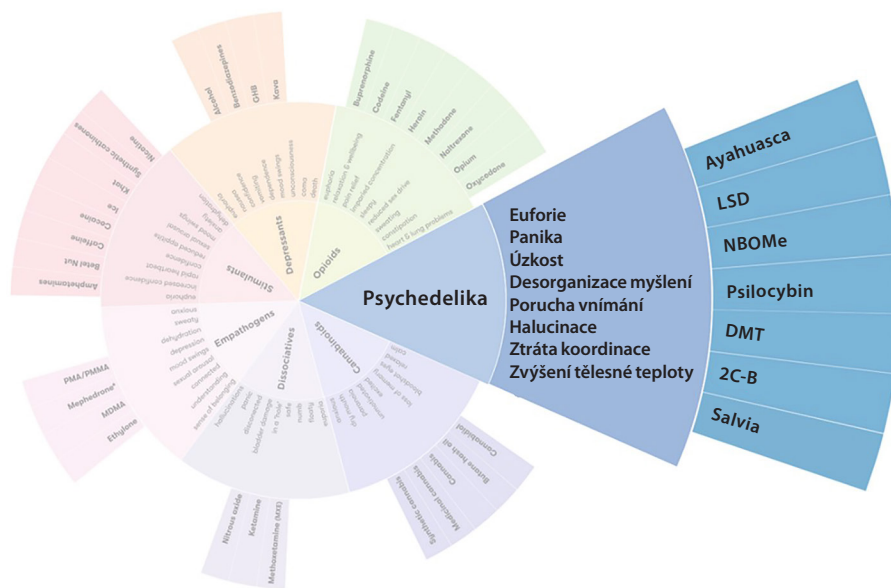
Terapie cluster headache

Terapii cluster headache můžeme rozdělit na léčbu akutních atak a léčbu profylaktickou.

V akutní terapii se běžně využívá inhalační oxygenoterapie, kdy pacient po dobu 15 minut inhaluje kyslíkovou maskou nebo nosními brýlemi 100% kyslík s průtokem 10 l/min. Efekt této metody většinou přetrvává kolem 24 h a její hlavní výhodou je její bezpečnost. Další volbou v terapii akutních atak u cluster headache mohou být triptany (sumatriptan nebo eletriptan). Nejčastěji se používá sumatriptan, který se může aplikovat buď formou subkutánní injekce, nebo formou intranazálního spreje. Perorální forma triptanů je efektivní jen u některých pacientů, většinou ale k úplnému ústupu obtíží nestačí. V neposlední řadě se k terapii akutní ataky můžou využít intranazálně aplikovaná lokální anestetika, například lidokain. Terapie běžnými nesteroidními analgetiky je v případě cluster headache neúčinná. Pacientům se také doporučuje vyhnout se potenciálním provokačním faktorům, obzvláště alkoholu (8).

V profylaktické terapii u cluster headache se na prvním místě využívají blokátory kalciových kanálů, přesněji verapamil v dávce 240 mg denně pro chronickou i epizodickou variantu. V průběhu terapie verapamilem je důležité pravidelné provádění EKG

Obr. 1. „Drug wheel“ – Kolo návykových látek (11)



LSD – diethylamid kyseliny lysergové, NBOMe – syntetické N-metoxi-benzylové deriváty fenylethylaminů, DMT – dimethyltryptamin, 2C-B – 4-brom-2,5-dimethoxyfenylethylamin

s cílem monitorace srdeční činnosti. Jako záchranná přemostující terapie („bridging therapy“) se v začátku periody užívají vyšší dávky perorálních nebo parenterálních kortikoidů, ale dlouhodobé podávání vzhledem k možným nežádoucím účinkům není doporučováno. Účinnou alternativou je i blokáda okcipitálního nervu, kde se cíleně aplikuje injekce lokálního anestetika (1% lidokain) s kortikoidem do oblasti nervus occipitalis major na straně bolesti s efektem trvajícím po dobu 3 až 4 týdnů. Mezi další možnosti v profylaktické terapii patří podávání lithia nebo kyseliny valproové. Důležitou informací zůstává, že antidepresivní terapie, běžně užívaná v terapii migrény, je u cluster headache neúčinná (8).

Psychedelika v terapii cluster headache

Psychedelické účinky byly nejprve objeveny u LSD a později i účinky izolovaného psilocybinu z houby Psilocybe. Psychedelika byla poprvé zkoumána ve vztahu k léčbě bolesti hlavy před více než 60 lety. Psychedelika v terapii cluster headache zatím zůstávají pouze jako experimentální „non-lege artis“ léčebná metoda. Některé běžně využívané léky na primární bolesti hlavy (například triptany) sdílejí serotonergní složku podobnou jako u psilocybinu či LSD. Podobný mechanismus účinku mezi psychedeliky a triptany může

být potenciálně na podkladě agonismu obou látek vůči serotonergním receptorům 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D}, což vede k vazokonstrikci, snížení uvolňování prozánětlivých cytokinů a neuropeptidů (například CGRP a substance P), a tím k inhibici nocicepcy (12, 13).

Vědecký průzkum účinků psychedelik na cluster headache zatím zůstává omezený, avšak globální komunita pacientů s cluster headache sdílela svoje osobní zkušenosti s užíváním psychedelik v rámci rekreačního konceptu či pokusu o samoléčbu. První dokumentace samoléčby cluster headache psychedeliky byla hlášena pacientem koncem 90. let 20. století, který zde zveřejnil terapeutický účinek po požití LSD na cluster headache, jež původně užíval pro rekreační účely. I tohle napomohlo ke zvýšení zájmu o využití psychedelik v terapii primárních bolestí hlavy. Nyní různé vědecké týmy po celém světě popisují efekt psychedelik (nejčastěji psilocybinu, LSD a amidu kyseliny D-lysergové (LSA) a nehalucinogenního analogu LSD látky BOL-148 resp. 2-bromo-N, N-diethylamid kyseliny lysergové) v experimentální terapii cluster headache (14). Příklady těchto publikací jsou uvedeny v tabulce 1. U psilocybinu se používá běžný terapeutický režim, který vyžaduje krátký průběh terapie (3 dávky během 1 až 2 týdnů) ke snížení intenzity bolesti hlavy nebo k navození remise cluster headache, kromě něho se však experimentuje i s jinými režimy.

Psychedelika významně nepůsobí na aktuálně užívanou léčbu cluster headache, ale lékové interakce psychedelík jsou zatím málo prozkoumané.

Nežádoucí účinky psychedelík

Nejčastěji popisované nežádoucí účinky jsou přechodné úzkosti a s nimi spojená tachykardie, dále pak závratě, ospalost, únava, nauzea, zvracení a bolesti hlavy. V některých případech je nutné podat farmakologickou symptomatickou terapii nebo použít psychoterapeutické techniky (například dechové cvičení). Ve vzácných případech se může přechodně vyskytovat „flashback“ (opětovné prožívání zážitku s drogou, aniž by ji člověk užil) (15).

Ve vyšších dávkách může být zesílen psychedelický efekt těchto látek a tím se zintenzivní psychedelický zážitek, který se může jevit jako zvláštní nebo bizarní. Někteří pacienti mohou pociťovat intenzivní propojení a komunikaci s lidmi, místy nebo věcmi. Výjimečně mohou tyto intenzivní zážitky během užívání psychedelík vést k přechodným změnám osobnosti (16).

Ve velice vzácných případech se mohou objevit i psychotické a depresivní epizody, včetně sebevražedných myšlenek, poruch myšlení nebo změn vnímání, které přetrvávají i dlouhodobě (16, 17).

Při aplikacích psychedelík musí být přítomný terapeut, který má s léčivou zkušenost a který pacienta těmito zážitky provede a pomůže mu zvládnout i silnější úzkostné, psychotické či depresivní stavy (18).

Klinické studie léčby cluster headache psychedeliky

V poslední době probíhalo a stále probíhá několik menších klinických studií, které hodnotí efektivitu a bezpečnost psilocybinu a LSD v terapii cluster headache (příklady uvedené v tabulce 1 a tabulce 2). Tyto studie byly zaměřené především na monoterapii psychedeliky nebo na srovnání těchto léčiv s konvenční terapií. Kombinovaná terapie psychedeliky s konvenčními léky však ve studiích popsána nebyla. Vzhledem k používání nízkých sub-psychedelických dávek psilocybinu nebyly ve studiích popsány závažnější nežádoucí účinky, pouze přechodné gastrointestinální

Tab. 1. Příklady publikovaných klinických studií hodnotících efekt psychedelík na terapii cluster headache

Reference	Typ studie	Počet pacientů	Lék, dávkování	Popisovaný účinek
Swell et al., 2006 (19)	studie	53	psilocybin, LSD – různé režimy	efektivita: psilocybin (n = 48) 52 %; LSD (n = 8) 88 %; efekt: ukončení ataky i periody; prodloužení doby remise
Schindler et al., 2015 (20)	kazuistiky	496	psilocybin, LSD, LSA, Bol-148, DMT – různé režimy	efektivita: LSD (n = 74) 78 %; psilocybin (n = 181) 71 %; BOL-148 (n = 10) 60 %; LSA (n = 108) 59 %; DMT (n = 18) 44 %; efekt: zkrácení/ukončení periody; remise chronické varianty
Di Lorenzo et al., 2016 (21)	studie	54	psilocybin, LSD, LSA – různý režim, 1–3x/rok	75 % pacientů po užití aspoň jedné dávky dobrý efekt
De Coo et al., 2019 (22)	studie	643	psilocybin, LSD – režim nespecifikován	efektivita: psilocybin (n = 39) 56 %; LSD (n = 5) 60 %; efekt: redukce frekvence relapsů

DMT – N, N-dimethyltryptamin, LSA – amid kyseliny lysergové, LSD – diethylamid kyseliny lysergové, Bol-148 – 2-bromo-N, N – diethyl amid kyseliny lysergové

Tab. 2. Příklady probíhajících a ukončených klinických studií efektu psychedelík na terapii cluster headache

Reference	Typ studie	Počet pacientů	Lék, dávkování	Primární cíl pozorování
Schindler et al., 2022 (24) (NCT02981173)	randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná	14	psilocybin 0,0143 mg/kg; placebo; přibližně každých 5 dnů, celkem 3 dávky	změny ve frekvenci atak v průběhu 3týdenní periody
Madsen et al., 2022 (23) (NCT0428005)	open label	10	psilocybin 0,14 mg/kg; každých 7 dní, celkem 3 dávky	změna frekvence atak v průběhu 4týdenní periody; změny ve fMRI
Probíhá (NCT03781128)	randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná	30 (předpoklad)	LSD 100 mg, placebo; 3 dávky v průběhu 3 týdnů, pak crossover v 8 týdnech	změna frekvence a intenzity atak v průběhu 8týdenní periody;
Probíhá (NCT05477459)	randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná	65 (předpoklad)	LSD 25 µg, placebo; každé 3 dny, celkem 7 dávek	změna frekvence atak

LSD – diethylamid kyseliny lysergové, fMRI – funkční magnetická rezonance

obtíže, mírné pocity úzkosti nebo přechodné bolesti hlavy jiného charakteru než ataka cluster headache.

První randomizovaná studie terapie psilocybinem proběhla v režimu nízkodávkových pulzů a prokázala bezpečnost bez neočekávaných nebo vážných nežádoucích účinků. Výsledky studie ukázaly snížení frekvence atak bolestí v průběhu prvních 3 týdnů, hlavně v případě chronické varianty cluster headache. Změna ve frekvenci atak však nebyla statisticky signifikantní (p = 0,251), nejspíše z důvodu malého vzorku pacientů (20).

Další open label studie EPOCH (Prophylactic Effects of Psilocybin on Chronic Cluster Headache, NCT0428005) sledovala účinek nízkodávkového pulzu psilocybinu na chronickou cluster headache a prokázala, že tato léčba je bezpečná, dobře tolerovaná a redukuje výskyt relapsů u sledovaných pacientů až o 30 % (p = 0,008) (23).

Uvedené studie jsou však omezeny malým množstvím pacientů a nízkou prevalencí nemoci. Dalšími limitujícími faktory studií jsou rozdíly v dávkovacích režimech a ve výsledcích u pacientů. Proto jsou třeba rozsáhlejší a reprezentativnější studie, které se těmi problémy budou zabývat.

V psychiatrii se využívá akutní psychedelický efekt (efekt alterující vnímání) těchto látek v různých terapeutických režimech, avšak výzkum psilocybinu u cluster headache ukazuje, že přechodné analgetické účinky psilocybinu jsou nezávislé od účinků psychedelických (14, 24). Užívání nízkých subpsychedelických dávek a nepsychedelické sloučeniny BOL-148 u pacientů s cluster headache (25) ukazuje na alternativní mechanismus účinku. V open label studii EPOCH provedl výzkumný tým funkční magnetickou rezonanci mozku před a po podání psilocybinu a pozoroval, že v terapeutické odpovědi se zapojuje i hypotalamo-diencefa-

lická funkční konektivita (23). V jiné klinické studii zaměřené na léčbu cluster headache se také zkoumá vztah léčebné odpovědi na psilocybin k cirkadiánnímu a spánkovému systému, avšak výsledky zatím ještě nebyly publikovány.

Závěr

Psychedelika se ukazují jako nová možná léčiva schopná ovlivnit průběh cluster headache. Jejich příznivé účinky byly poprvé popsány již před desítkami let, ale údaje z klinických studií zatím nebyly dostatečně průkazné. Další výzkum psychedelík je však důležitý vzhledem k jejich potenciálnímu příznivému terapeutickému účinku a relativně dobrému bezpečnostnímu profilu u řady psychiatrických a neurologických onemocnění (deprese, posttraumatická stresová porucha,

primární bolesti hlavy, chronické neuropatické bolesti a jiné) (26, 27). Další výzkum efektu psychedelík může také pomoci porozumět patofyziologickým mechanismům těchto chorob.

V psychiatrii i v neurologii zůstává terapie psychedeliky zatím jen jako léčba experimentální. Psychedelika pravděpodobně nenahradí konvenční terapii cluster headache, ale mohou představovat novou léčebnou možnost pro pacienty, u kterých se rozvinula farmakorezistence nebo u kterých je konvenční terapie již od počátku nedostatečně účinná, nebo dokonce kontraindikována.

Aktuálně v České republice není registrována žádná studie s léčbou psychedeliky u cluster headache, ale probíhá studie u pacientů trpících depresí rezistentních vůči standardní léčbě, PSIKET001, a depresí,

úzkostmi a existenciální tísni komorbidní s onkologickým onemocněním, PSIKET002, (více informací na <https://psiket.cz>). Od roku 2025 bude zahájena mezinárodní multicentrická klinická studie PsyPal (EU CT trial no: 2023-510488-36-00), vedená Univerzitou v Groningenu, zaměřená na léčbu deprese, úzkosti a existenciální krize v rámci paliativní péče u pacientů s roztroušenou sklerózou, amyotrofickou laterální sklerózou, chronickou obstrukční chorobou a atypickým parkinsonismem. Jedním ze čtyř klinických center studie je i český Národní ústav duševního zdraví, který se ve spolupráci s Neurologickou klinikou 3. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady bude soustředit na populaci pacientů s roztroušenou sklerózou.

LITERATURA

- Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):264-355.
- Shafiee A, Arabzadeh Bahri R, Rafiei MA, Esmaeilpur Abianeh F, Razmara P, Jafarabady K, Amini MJ. The effect of psychedelics on the level of brain-derived neurotrophic factor: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2024;38(5):425-431.
- Kalfas M, Taylor RH, Tsaepkos D, Young AH. Psychedelics for treatment resistant depression: are they game changers? *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(18):2117-2132.
- Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med.* 2019;49(4):655-663.
- Wang SM, Kim S, Choi WS, et al. Current Understanding on Psilocybin for Major Depressive Disorder: A Review Focusing on Clinical Trials. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2024;22(2):222-231.
- Schindler EAD. Psychedelics as preventive treatment in headache and chronic pain disorders. *Neuropharmacology.* 2022;215:109166.
- Kandel SA, Mandiga P. Cluster Headache. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544241/>.
- Štětkářová I, Medová E. Moderní farmakoterapie v neurologii – 3. vydání – kapitola 6.1: Primární bolesti hlavy. Praha: Maxdorf; 2021. 169-186.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1):1-211.
- Wei DY, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2018;21(Suppl 1):S3-S8.
- Psychedelics. Alcohol and Drug Foundation [Internet]. 2024 Jun [24-11-2024], Last Updated 06 Jun 2024. Available from: <https://adf.org.au/drug-facts/psychedelics/>.
- Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(3):342-356.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, et al. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials [published correction appears in *Cephalalgia.* 2003;23(1):71]. *Cephalalgia.* 2002;22(8):633-658.
- Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, et al. Exploratory investigation of a patient-informed low-dose psilocybin pulse regimen in the suppression of cluster headache: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2022;62(10):1383-1394.
- Bahji A, Lunskey I, Gutierrez G, Vazquez G. Efficacy and Safety of Four Psychedelic-Assisted Therapies for Adults with Symptoms of Depression, Anxiety, and Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Psychoactive Drugs.* 2023;15:1-16.
- Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(5):368-378.
- Zeifman RJ, Singhal N, Breslow L, Weissman CR. On the Relationship between Classic Psychedelics and Suicidality: A Systematic Review. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2021;4(2):436-451. doi: 10.1021/acspstsci.1c00024. Erratum in: *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2022;5(3):176.
- Schenberg EE. Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development. *Front Pharmacol.* 2018;9:733.
- Sewell RA, Halpern JH, Pope HG Jr. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology.* 2006;66(12):1920-1922.
- Schindler EA, Gottschalk CH, Weil MJ, et al. Indoleamine Hallucinogens in Cluster Headache: Results of the Clusterbusters Medication Use Survey. *J Psychoactive Drugs.* 2015;47(5):372-381.
- Di Lorenzo C, Coppola G, Di Lorenzo G, et al. The use of illicit drugs as self-medication in the treatment of cluster headache: Results from an Italian online survey. *Cephalalgia.* 2016;36(2):194-198.
- de Coo IF, Naber WC, Wilbrink LA, et al. Increased use of illicit drugs in a Dutch cluster headache population. *Cephalalgia.* 2019;39(5):626-634.
- Madsen MK, Petersen AS, Stenbæk DS, et al. Psilocybin-induced reduction in chronic cluster headache attack frequency correlates with changes in hypothalamic functional connectivity. *medRxiv.* 2022:2022.07.10.22277414.
- Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, et al. Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):534-543.
- Karst M, Halpern JH, Bernateck M, et al. The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: an open, non-randomized case series. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1140-1144.
- De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, Heifets BD, Hibic M, Mitchell J, Gobbi G. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. *J Neurosci.* 2021;41(5):891-900.
- Robinson CL, Fonseca ACG, Diejomaoh EM, D'Souza RS, Schatman ME, Orhurhu V, Emerick T. Scoping Review: The Role of Psychedelics in the Management of Chronic Pain. *J Pain Res.* 2024;17:965-973.