

MDMA-assisted psychotherapy in the treatment of PTSD in adults – literature review

Zastosowanie MDMA w terapii zespołu stresu pourazowego u dorosłych – przegląd piśmiennictwa

Monika Nowak , Julia Górczyńska, Michał Gebuza

Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland;

Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

ABSTRACT

Objectives. This paper aims to review the literature on the potential use of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) therapy in the treatment of post-traumatic stress disorder. The paper also includes a description

of the mechanism of action of MDMA and its effects on the human body.

Literature review. MDMA was first used for treatment in the late 1970s. Its anti-anxiety and pro-social properties were used to help patients cope with emotional difficulties and improve interpersonal relationship building. Unfortunately, MDMA was banned worldwide between 1985 and 1986 due to its neurotoxic effects. However, since the beginning of the 21st century, researchers have shown renewed interest in the controlled use of MDMA in therapy. Clinical trials conducted since 2010 have shown promising effects of MDMA-assisted therapy for the treatment of social anxiety in adults with PTSD. The study showed that patients receiving MDMA-assisted therapy experienced a reduction in their responses to anxiety-provoking stimuli. This allowed them to work more effectively with traumatic memories and reduce PTSD symptoms.

Conclusions. MDMA is a semisynthetic substance with a structure similar to serotonin and norepinephrine. Its mechanism of action is based on acting as an activator on certain receptors, resulting in stimulation of the secretion of norepinephrine, serotonin and dopamine. Moreover, MDMA is a substrate for transporters of these neurotransmitters and it inhibits their breakdown as a monoamine oxidase inhibitor. MDMA in therapy may help patients understand and accept traumatic experiences and may help reduce PTSD symptoms, but further



Received: 22.06.2023

Accepted: 16.10.2023

KEYWORDS:

- PTSD
- post-traumatic stress disorder
- MDMA
- psychotherapy
- 4-methylenedioxy-methamphetamine

SŁOWA KLUCZOWE:

- PTSD
- zespół stresu pourazowego
- MDMA
- psychoterapia
- 4-metylenodioksy-metamfetamina

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Monika Nowak

Faculty of Medicine, Wrocław Medical University,
Wrocław, Poland

Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów
Śląskich we Wrocławiu

ul. wybrzeże Ludwika Pasteura 1,

50-367 Wrocław, Polska

email: monika11760@gmail.com

research is needed to confirm the efficacy and safety of this therapeutic approach.

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest przegląd piśmiennictwa na temat możliwości zastosowania terapii z użyciem 3,4-metylenodiodksymetamfetaminy (MDMA) w leczeniu zespołu stresu pourazowego. Zawarto w niej także opis mechanizmu działania MDMA oraz wpływu tej substancji na organizm ludzki.

Przegląd piśmiennictwa. MDMA zostało po raz pierwszy zastosowane w leczeniu pod koniec lat 70. i na początku lat 80. XX wieku. Jego przeciwłękowe i prospołeczne właściwości zostały wykorzystane, aby pomóc pacjentom radzić sobie z trudnościami emocjonalnymi i poprawić jakość budowania relacji interpersonalnych. Niestety, w latach 1985–1986 MDMA zostało zakazane na całym świecie z powodu działania neurotoksycznego. Jednak od początku XXI wieku naukowcy wykazali ponowne zainteresowanie kontrolowanym stosowaniem MDMA w terapii. Badania kliniczne prowadzone od 2010 roku

wykazały obiecujące efekty terapii wspomaganą MDMA w przypadku leczenia lęku społecznego u osób dorosłych z PTSD. Przeprowadzone badania wykazały, że pacjenci poddani terapii z udziałem MDMA doświadczyli zmniejszenia reakcji na bodźce wywołujące lęk. To pozwoliło im efektywniej pracować z traumatycznymi wspomnieniami, zmniejszyła objawy PTSD oraz zwiększało zaufanie do terapeuty.

Wnioski. MDMA to półsyntetyczna substancja o budowie zbliżonej do serotoniny i noradrenaliny. Jej mechanizm działania opiera się na oddziaływaniu jako aktywator na niektóre receptory, co skutkuje stymulacją wydzielania noradrenaliny, serotoniny i dopaminy. Ponadto MDMA jest substratem dla transporterów tych neuroprzekaźników i jako inhibitor monoaminooksydazy hamuje ich rozkład. MDMA w terapii może pomóc pacjentom w zrozumieniu i zaakceptowaniu traumatycznych doświadczeń, może też przyczynić się do zmniejszenia objawów PTSD, jednak potrzebne są dalsze badania dla potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa tego podejścia terapeutycznego.

Introduction

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder that can occur in people who have experienced trauma or witnessed a traumatic event, such as sexual assault, traffic accident, domestic violence, or torture (Auxéméry, 2018). Symptoms of PTSD include feelings of helplessness, trauma-related nightmares, persistent anxiety stress and avoidance of situations associated with the trauma experienced (Auxéméry, 2018). The diagnosis of PTSD was first formally introduced in the DSM-III in 1980. This was in connection with observed persistent symptoms of trauma in Vietnam War veterans. Although traumatic events are widespread in civilian life, the prevalence of PTSD is higher among war veterans and emergency service personnel compared to the general population (Cipriani and Cowen, 2018).

One of the methods to treat PTSD is trauma-focused psychotherapy using the prolonged exposure method. It involves recalling a traumatic event, describing it and processing it in a safe atmosphere (Latimer *et al.*, 2021). The American Psychiatric Association recommends a combination of psychotherapy and pharmacotherapy. First-line drugs include serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), such as paroxetine or sertraline, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (Hoskins *et al.*, 2015).

Nevertheless, based on a meta-analysis, Hoskins *et al.* demonstrated that some SSRIs and SNRIs (fluoxetine, paroxetine and venlafaxine) have only a small

positive therapeutic effect compared to placebo, while no evidence was found for a positive effect of olanzapine, brofaromine, sertraline or topiramate (Hoskins *et al.*, 2015). A number of studies indicate a positive effect of using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) combined with psychotherapy in the treatment of PTSD (Latimer *et al.*, 2021; Mitchell *et al.*, 2021).

MDMA is a semisynthetic substance similar in structure to serotonin and norepinephrine that has hallucinogenic and stimulant effects (Harris *et al.*, 2002). The mechanism of action of 3,4-methylenedioxymethamphetamine is based on its effect, as an activator, on receptors associated with residual amines 1 and inhibition of the vesicular monoamine transporter 2, resulting in stimulation of norepinephrine, serotonin, and dopamine release (Miller *et al.*, 2011). Furthermore, MDMA is a substrate for transporters of these neurotransmitters and, as a monoamine oxidase inhibitor, inhibits their breakdown (Kozera *et al.*, 2020).

It should be noted that MDMA has neurotoxic effects and can lead to permanent damage to the nervous system (Kalant, 2001). Chronic MDMA use can cause cognitive impairment, memory impairment, mood disorders, impulsiveness, and, in the case of substance discontinuance, panic attacks (Kalant, 2001; Pallanti, Mazzi, 1992; Parrott, 2000). In the literature review, Kalant described symptoms such as intravascular coagulopathy, cardiac arrhythmias, rhabdomyolysis, suicidal thoughts, and hyperthermia, which contributed to 87 recorded deaths due to MDMA use.

Attempts to support MDMA psychotherapy are prompted by the substance's mechanism of action, i.e., decreasing the activity in areas of the brain associated with fear and anxiety (amygdala, insular cortex) and increasing the speed of signal conduction between the amygdala and hippocampus. MDMA can facilitate the processing of traumatic memories and increase emotional engagement, e.g., by inducing openness and pro-social behaviour during psychotherapy (Kozera *et al.*, 2020; Feduccia and Mithoefer, 2018; Smith *et al.*, 2022).

Objective

This study aims to review the literature on the potential use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) therapy for the treatment of PTSD. The paper also includes a description of the mechanism of action of MDMA and its effects on the human body.

Methods

The analysis covers the papers found in the PubMed database. The search was conducted using the following keywords: “MDMA AND PTSD” (198 entries), “MDMA AND PTSD AND psychotherapy” (131 entries), and “MDMA mechanism” (810 entries). The final selection included 22 works. The papers were analysed based on their relevance to the subject “Use of MDMA in the treatment of post-traumatic stress disorder in adults.” The following outcome measures were used: the CAPS assessment, the number of participants with a therapeutic response or remission in the study, the therapeutic response in follow-up studies, and the presence, nature, and frequency of adverse effects. Depending on the year and location of the study, patients were assessed with the CAPS-V, CAPS-IV, and SDS scales, among others. The literature review is an analysis and presentation of studies aimed at assessing the impact of MDMA use on the treatment process for PTSD. Repeated papers (with results presented in the works described herein) and papers that are not available in English were excluded. The studies were conducted in a controlled environment. Comparative interventions included the use of different approaches, including pharmacotherapy, placebo, and psychotherapy. The papers were reviewed by all authors and selected according to the above criteria.

Literature review

MDMA was first used in psychotherapy in the context of trauma and anxiety therapy in the late 1970s and early 1980s. The anxiolytic and pro-social properties of the substance were used to help patients cope with emotional

difficulties and improve the quality of their interpersonal relationships (Benzenhöfer and Passie, 2006; Oehen and Gasser, 2022). Once MDMA was introduced into psychotherapy, it quickly became a popular drug used for recreational purposes in “ecstasy” drugs. However, due to serious neurotoxic effects identified in scientific studies and safety concerns, MDMA was banned worldwide between 1985 and 1986 (Oehen and Gasser, 2022). Nevertheless, researchers then began to re-examine the potential benefits associated with the controlled use of MDMA in clinical therapy. Clinical trials conducted since 2010 have shown promising effects of MDMA-assisted therapy for the treatment of social anxiety in adults with autism (Danforth *et al.*, 2018) and PTSD (Mithoefer *et al.*, 2011).

Research on the effects of MDMA in the treatment of PTSD shows that the substance can be effective in reducing anxiety and enables patients to confront traumatic memories. MDMA is administered to patients in combination with psychological therapy. The effects of MDMA, such as enhancing introspection and interpersonal trust, may also improve the effectiveness of therapy. The use of MDMA can also benefit the treatment of PTSD by reducing responses to anxiety-provoking stimuli and enhancing psychological aspects crucial to the therapeutic process.

A study by Mithoefer *et al.* (2010–2011) found that patients who were treated with MDMA experienced a reduction in responses to anxiety-provoking stimuli. This allowed them to work more effectively with traumatic memories, reduce PTSD symptoms, and increase trust in the therapist (Mithoefer *et al.*, 2019).

Wagner *et al.* (2019) described a clinical case of a married couple in which a man suffered from PTSD triggered by childhood sexual abuse by his father and his friends. Cognitive behavioural therapy combined with MDMA was used. During the first session with MDMA, the man described the traumatic experience in detail and chronologically. The statements were accompanied by strong emotions, such as crying, which the man did not try to contain. During previous sessions without MDMA, the descriptions were less detailed and the emotions were suppressed. After the first session, the man reported a reduction in the severity of the PTSD symptoms he had previously experienced. He assumed that this was due to a new understanding and acceptance of traumatic experiences. The next session took place three weeks later and proceeded similarly. After the therapy, the man had virtually no symptoms of post-traumatic stress disorder, only occasionally experiencing strong emotions, which, according to him, were caused by focusing on childhood memories that he had previously tried not to recall. Eleven months after the therapy, he said that he felt as if a light had finally “illuminated the darkness of his soul.”

During the first session, the patient received 75 mg of MDMA at the start and 37.5 mg later on. During the

second session, he received 100 mg of MDMA at the start and 50 mg later on (Wagner *et al.*, 2019).

In 2021, the results of a study including 90 patients with severe PTSD were published (Table 1). The study was placebo-controlled. Participants applied individually and were recruited through paper and online advertisements as well as referrals from healthcare providers. Patient eligibility was determined by PTSD criteria according to DSM-5 with a duration of symptoms ≥ 6 months by the time of screening and a combined Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-V) severity score ≥ 35 at the start of the study. Participants were randomly allocated to two groups in a 1:1 ratio. One group received MDMA treatment and the other one was administered a placebo. Participants in the study had co-occurring disorders, such as dissociation, depression, alcohol or other substance abuse disorders, and childhood trauma. MDMA and placebo therapies were combined with three preparation sessions and nine integration sessions. During each experimental session, participants received a dose of MDMA ranging from 80 to 180 mg or placebo. In the first experimental session, they initially received a dose of 80 mg, followed by an additional half of this dose given 1.5–2.5 hours after the first dose. In the second and third experimental sessions, the initial dose of 120 mg dose was followed by an additional 60 mg. PTSD symptoms were examined using the CAPS-5 and the Sheehan Disability Scale (SDS) tests. Assessments of symptom onset were carried out at the start of the study and two months after the last experimental session. No adverse events, such as substance abuse, suicide or QT interval prolongation, were observed in participants. MDMA was equally effective in participants with additional diseases that often cause resistance to treatment. Among participants with concurrent dissociative disorders who received MDMA-assisted therapy, a reduction in CAPS-5 symptoms comparable to patients without additional dissociative disorders was observed. Treatment-related adverse events that occurred more frequently in the MDMA-treated group, including muscle tension, loss of appetite, nausea, excessive sweating, and feeling cold, were usually transient and mild to moderate. A transient increase in vital signs, such as systolic and diastolic blood pressure and heart rate, was also observed in the MDMA-treated group. Importantly, there was no increase in suicide-related adverse events in the group taking MDMA. Five participants in the placebo group and three participants in the MDMA group reported suicidal thoughts, suicidal behaviour, or self-harm. Although the number of participants reporting suicidal thoughts was variable during visits, the incidence never exceeded baseline and was not higher in the group taking MDMA (Mitchell *et al.*, 2021).

Between 2010 and 2015, Mithoefer *et al.* conducted a study on a group with high exposure to the onset of PTSD (Mithoefer *et al.*, 2018). The study included

26 people (22 veterans, three firefighters, and a police officer) (Table 1). All were diagnosed with PTSD. Participants were randomly allocated to three different MDMA dosage groups in a 1:1:2 ratio. Depending on the group, MDMA was administered orally at 30 mg (active control group), 75 mg, or 125 mg in two blinded experimental sessions 3–5 weeks apart. This was followed 1.5–2 hours later by an optional additional dose, which was half the initial dose. MDMA-assisted psychotherapy at 75 mg or 125 mg resulted in significant improvement in the subjects. The study unexpectedly resulted in greater decreases in total CAPS-IV scores in patients taking the 75 mg dose than in those taking 125 mg (Mithoefer *et al.*, 2018).

The results of the study were addressed by Andrea Cipriani and Philip J Cowen in 2018 (Cipriani and Cowen, 2018). They noted that 22 of the 26 participants were recruited through online or word-of-mouth advertisements. This is likely to have enlarged the study sample to include people who were willing to try the effects of MDMA, which may have influenced the results of the study as a whole.

Finally, a greater number of participants in the active treatment groups no longer met diagnostic criteria for PTSD compared to the low-dose group (six out of seven participants in the 70 mg group and seven out of 12 in the 125 mg group compared to two out of seven in the 30 mg group) (Cipriani and Cowen, 2018). After 12 months of follow-up and subsequent treatment sessions with full-dose MDMA (100–125 mg), the majority of participants remained well, suggesting that the beneficial effects of treatment are not merely a temporary response to the intensive psychological experience or high level of psychotherapeutic care they received. Cipriani and Cowen point out that Mithoefer *et al.* show that, despite numerous concerns about the safety of MDMA, which have arisen mainly in the context of its recreational use as “ecstasy,” with appropriate MDMA sourcing and close medical and psychological supervision, short-term use of this substance in carefully selected patients with PTSD appears to be safe. Furthermore, the study did not show that the subjects became “ecstasy” users within the following year (Cipriani and Cowen, 2018; Mithoefer *et al.*, 2018).

One year after the end of the study, the participants were interviewed during a Long-Term Follow-Up (LTFU) session. The analysis revealed a number of additional treatment effects that are often difficult to assess based on PTSD symptom scores assessed by the CAPS scale alone. One participant, whose overall CAPS-IV scores improved by less than 10% from baseline after one year of follow-up, claimed that, despite the modest progress, there had been a definite improvement in all aspects that made him volunteer to take part in the study. The results of the analysis confirm that CAPS-IV scores alone may not capture important measures of benefits from therapy

including the areas of improved quality of life, improved interpersonal relationships and self-awareness (Barone *et al.*, 2019).

Between 2004 and 2017, six randomised clinical trials were conducted at five research centres in the USA, Canada, Switzerland and Israel. Study groups were given an “active dose” of MDMA (75–125 mg), while control groups took an inactive placebo or “active placebo” MDMA (0–40 mg) (Table 1). The groups were divided at a ratio of approximately 2:1 (Mithoefer *et al.*, 2019). In the 2019 study, author Michael C Mithoefer also included subjects from his 2018 paper (Mithoefer *et al.*, 2018).

A total of 488 people took part in the telephone recruitment, of whom 107 were initially selected, but the first two participants were unblinded (with a dose of

125 mg). The final selected group consisted of 105 people. 61 women and 44 men were entered into the study (Table 1). 70.5% of respondents declared that they had not used ecstasy before. The mean duration of the disease was approximately 18 years.

The first exposure to MDMA was preceded by two or three 90-minute treatment sessions. After taking the substance, psychotherapy sessions were conducted in two or three 8-hour blocks 3–5 weeks apart. In a 51-person group with three sessions, patients were administered MDMA at a dose of 100 or 125 mg; one person took a dose of 75 mg. After the initial dose approximately 90–150 minutes later, an optional additional dose was administered, which participants could accept or decline after discussion with the treatment team. The team

Table 1. Characteristics of selected studies using MDMA in the treatment of PTSD, based on CAPS criteria

Study	Mithoefer <i>et al.</i> , 2018	Mithoefer <i>et al.</i> , 2019	Mitchell, 2021
Number of participants	26	105	90
Average age	37.2	40.5	41
Gender breakdown Men (%) / Women (%)	73% / 27%	43.2% / 56.8%	34.4% / 65.6%
Mean duration of PTSD (years)	85.4	17.9	14.1
Size of the study group	19	74	46
Size of the control group	7	31	44
Study group – MDMA dose	75, 125 mg	75, 100, 125 mg	80–180 mg
Control group – placebo or active placebo with MDMA	MDMA: 30 mg	Placebo (lactose) and MDMA: 25, 30 or 40 mg	Placebo
Protocol used to assess patients	CAPS-V	CAPS-IV	CAPS-V, SDS
Qualification of PTSD for the study	CAPS-IV \geq 50	CAPS-IV \geq 50 and CAPS-IV \geq 60	CAPS-V \geq 35
The mean score in the evaluation protocol at the beginning of the study	CAPS-IV = 87.1	CAPS-IV = 84.5	CAPS-V = 44.1
Treatment sessions after taking placebo / MDMA	Two or three 8-hour individual sessions every month	Two or three 8-hour individual sessions every 3–5 weeks	Three 8-hour individual sessions every month
Treatment response criteria in the study	- Visible improvement: decrease in CAPS-IV by 30% - Remission: CAPS-IV < 50	- Remission: CAPS-IV < 50 - Reduction in CAPS-IV from baseline	- Apparent improvement: decrease of \geq 10 points in CAPS-V - Loss of diagnosis: CAPS-V < 35 - Remission: CAPS-V \leq 11
Treatment response after the last session	One month after: Visible improvement in:	1–2 months after: Remission in:	4.5 months after: Loss of diagnosis:
B – study group (%)	B – 29%	B – 54.2%	B – 67%
K – control group (%)	K – 78.9%	K – 22.6%	K – 32%
		CAPS-IV reduction: B – 32.43 points (two sessions) B – 45.39 points (three sessions) K – 10.47 points	Remission in: B – 33% K – 5%
Treatment response after 12 months	Remission in: B – 72.2% K – 50%	no data available	planned follow-up
B – study group (%)			
K – control group (%)			
Main and selected adverse effects	During the session and 7 days after:	During the session:	From the first to the last session:
B – study group	Anxiety: 8% (B – 1 of 19 people; K – 1 of 7 people)	Anxiety: B – 23.6%, K – 9.7%	Suicide attempts: B – 2.3%, K – 0
K – control group	Lowered mood: 8% (B – 0, K – 2 out of 7 people)	Headache: B – 53%, K – 71%	Suicidal thoughts: B – 11.4%, K – 6.5%
		Jaw clenching: B – 64%, K – 19%	Potential MDMA abuse: B – 0, K – 0
		Reduced appetite: B – 49%, K – 23%	

could also abstain from the additional dose if there were contraindications.

At trial qualification, the mean CAPS-IV disease severity score was 84.5. The results of the study after two and three experimental sessions showed that the decrease in disease symptom severity was greater in the study group than in the control group. The CAPS-IV scores in the experimental groups dropped by 32.43 points after two sessions, while in the control group, it was a drop of only 10.47 points.

After three experimental sessions in the experimental group, the decrease in CAPS-IV was 45.39 points from the initial values.

Thus, the diagnostic criteria for PTSD according to CAPS-IV were not met by: 7 out of 31 people (after two sessions in the control group) (22.6%); 39 out of 72 people (after two sessions in the experimental group) (54.2%); 27 out of 51 people (after three sessions in the experimental group) (52.9%).

The most commonly reported psychiatric side effects were anxiety, lowered mood, irritability and panic attacks. On the day of the blinded experimental sessions, more than 40% of participants from both groups reported mainly: anxiety, dizziness, fatigue, headache, jaw clenching/tension, lack of appetite and nausea. Most of the reactions were assessed as mild or moderate. Based on the data collected, it is not possible to conclusively determine whether the observed reactions are a result of the pharmacological effects of MDMA or whether they are due to an intensification of trauma processing that is potentiated by the effects of MDMA (Mithoefer *et al.*, 2019).

The study conducted in Switzerland between 2015 and 2020 included 50 patients with various diagnoses who did not respond well to traditional treatments for their mental health conditions. The largest subgroup of patients were those with trauma-related disorders such as PTSD, complex post-traumatic stress disorder and dissociative disorders (21 patients). Psychedelic-assisted psychotherapy was conducted, in which MDMA and LSD were used in sequence to treat treatment-resistant disorders. Patients with trauma-related disorders showed improvements in emotion regulation, relational skills and a reduction in intrusive and dissociative symptoms. People with severe trauma-related disorders were given progressively higher doses of MDMA, starting with lower

doses (75–100 mg), to build trust, a sense of safety and strengthen the relationship with the therapist. The maximum dose of MDMA was 125 mg. In cases where the effects of MDMA were weak or short-lived, an additional booster dose of 50 mg was given after about two hours. Of the 21 patients with trauma-related disorders, four achieved remission and 13 improved. No improvement was observed in three patients (Oehen and Gasser, 2022).

Conclusions

A growing body of research shows the positive impact of MDMA use combined with psychotherapy. MDMA therapy can be beneficial, especially in cases of therapeutic resistance, where traditional treatments have failed to produce the desired results. Introducing MDMA into therapy can help patients reconceptualise and accept traumatic experiences and reduce PTSD symptoms. There are reports of short-term as well as long-term benefits of MDMA-assisted therapy. Research to date suggests that psychotherapy in combination with MDMA may be safe and effective in the treatment of a variety of psychiatric disorders where conventional treatments have proved ineffective. It should be noted, however, that despite the promising results, the use of MDMA in clinical therapy is still being studied. Decisions regarding the use of MDMA in therapy should be made by qualified medical personnel and based on the latest documented scientific research. There is evidence that MDMA-assisted therapy is relatively safe, provided it is carried out by appropriately trained medical personnel. Side effects are manageable and serious incidents are rare. There were also no reported cases of MDMA dependence after the study.

In light of the evidence and documented results, further research into the use of MDMA-assisted psychotherapy as a form of treatment for patients with various psychiatric disorders is advised. By analysing the chemical composition of MDMA and its effects on neurotransmitters, there is potential for research into its effectiveness in treating depression, bipolar disorder, anxiety and other anxiety disorders. Such studies may have important benefits in terms of potential remission and effective response to therapy (Tedesco *et al.*, 2021). ■

Wstęp

Zespół stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder* – PTSD) jest zaburzeniem psychicznym, które może wystąpić u osób, które doświadczyły traumy lub były świadkami traumatycznego zdarzenia, na przykład: napadci na tle seksualnym, wypadku komunikacyjnego,

przemocy domowej czy tortur (Auxéméry, 2018). Do objawów PTSD należą: poczucie bezradności, koszmary senne o tematyce związanej z doznałą traumą, ciągłe napięcie lękowe oraz unikanie sytuacji kojarzących się z doznałą traumą (Auxéméry, 2018). Rozpoznanie PTSD zostało formalnie wprowadzone po raz pierwszy w DSM-III w 1980 roku. Miało to miejsce w kontekście obserwacji

utrzymujących się symptomów związanych z doświadczeniem traumy u weteranów wojny w Wietnamie. Choć traumatyczne wydarzenia są szeroko rozpowszechnione w życiu cywilnym, to częstość występowania PTSD jest wyższa wśród weteranów wojennych i członków służb ratowniczych w porównaniu do populacji ogólnej (Cipriani i Cowen, 2018).

Jedną z metod leczenia PTSD jest psychoterapia skoncentrowana na traumie, w której stosuje się metodę ekspozycji przedłużonej. Polega ona na przywoływaniu traumatycznego zdarzenia, opisanie go i przetworzeniu w bezpiecznej atmosferze (Latimer *et al.*, 2021). Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne zaleca połączenie psychoterapii z farmakoterapią. Lekami pierwszego rzutu są inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI), takie jak paroksetyna czy sertralina, oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI) (Hoskins *et al.*, 2015).

Niemniej jednak Hoskins *et al.* na podstawie metaanalizy dowiedli, że niektóre SSRI i SNRI (fluoksetyna, paroksetyna i wenlafaksyna) mają jedynie niewielki pozytywny efekt terapeutyczny w porównaniu z placebo, nie znaleziono natomiast dowodów na pozytywny wpływ olanzapiny, brofarominy, sertraliny czy topiramatu (Hoskins *et al.*, 2015). Wiele badań wskazuje na pozytywny wpływ stosowania 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA) połączonej z psychoterapią w leczeniu PTSD (Latimer *et al.*, 2021; Mitchell *et al.*, 2021).

MDMA to półsyntetyczna substancja o budowie zbliżonej do serotoniny i noradrenaliny mająca działanie halucynogenne i stymulujące (Harris *et al.*, 2002). Mechanizm działania 3,4-metylenodioksymetamfetaminy opiera się na oddziaływaniu jako aktywator na receptory związane z resztkowymi aminami 1 oraz hamowaniu pęcherzykowego transportera monoamin 2, co skutkuje stymulacją wydzielania noradrenaliny, serotoniny i dopaminy (Miller *et al.*, 2011). Ponadto MDMA jest substratem dla transporterów tych neuroprzekaźników i jako inhibitor monoaminooksydazy hamuje ich rozkład (Kozera *et al.*, 2020).

Należy podkreślić, że MDMA wykazuje działanie neurotoksyczne i może prowadzić do trwałych uszkodzeń układu nerwowego (Kalant, 2001). Przewlekłe przyjmowanie MDMA może powodować zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia pamięci, zmiany nastroju, impulsywność oraz ataki paniki wywołane zaprzestaniem przyjmowania tej substancji (Kalant, 2001; Pallanti, Mazzi, 1992; Parrott, 2000). W przeglądzie piśmiennictwa Kalant opisał objawy takie jak m.in.: koagulopatia wewnątrznaczyniowa, zaburzenia rytmu serca, rabdomioliza, myśli samobójcze oraz hipertermia, które przyczyniły się do 87 zarejestrowanych zgonów spowodowanych zażywaniem MDMA.

Podjęcie prób wspomagania psychoterapii MDMA jest podyktowane mechanizmem działania

substancji, a konkretnie zmniejszaniem aktywności w obszarach mózgu związanych ze strachem i lękiem (ciało migdałowe, wyspa) oraz zwiększaniem szybkości przewodzenia sygnałów między ciałem migdałowatym a hipokampem. MDMA może ułatwić przetwarzanie traumatycznych wspomnień oraz zwiększyć emocjonalne zaangażowanie na przykład poprzez indukcję otwartości i zachowań prospołecznych podczas psychoterapii (Kozera *et al.*, 2020; Feduccia i Mithoefer, 2018; Smith *et al.*, 2022).

Cel

Celem pracy jest przegląd piśmiennictwa na temat możliwości zastosowania terapii z użyciem 3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA) w leczeniu PTSD. W artykule zawarto także mechanizm działania MDMA oraz wpływ tej substancji na organizm ludzki.

Metody

Dokonano analizy prac znajdujących się w bazie PubMed. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przy użyciu słów kluczowych: „MDMA AND PTSD” (198 rekordów), „MDMA AND PTSD AND psychotherapy” (131 rekordów), „MDMA mechanism” (810 rekordów). Ostatecznie wybrano 22 prace. Prace zostały przeanalizowane na podstawie ich związku z tematem „Zastosowanie MDMA w terapii zespołu stresu pourazowego u dorosłych”. Uwzględniono następujące miary wyników: protokół oceny pacjentów CAPS, liczba uczestników z odpowiedzią leczniczą lub remisją w badaniu, odpowiedź lecznicza w badaniach follow-up, a także obecność, charakter i częstotliwość działań niepożądanych. W zależności od roku, z którego pochodzą badania oraz miejsca, w jakim były przeprowadzane, pacjentów oceniano m.in. za pomocą skal CAPS-V, CAPS-IV i SDS. W przeglądzie piśmiennictwa zostały przeanalizowane i przedstawione badania mające na celu ocenę wpływu zażywania MDMA na przebieg procesu leczenia PTSD. Wykluczone zostały powtarzające się prace, których wyniki są zawarte w pracach opisywanych w tym artykule oraz prace niedostępne w języku angielskim. Włączone badania prowadzone były w kontrolowanym otoczeniu. Interwencje porównawcze obejmowały stosowanie różnych podejść, w tym farmakoterapii, placebo i psychoterapii. Prace zostały przeanalizowane przez wszystkich autorów i wybrane według powyższych kryteriów.

Przegląd piśmiennictwa

MDMA po raz pierwszy zastosowano w psychoterapii w kontekście terapii traumy i lęków na przełomie lat 70.

i 80. ubiegłego wieku. Właściwości anksjolityczne i prospołeczne substancji były wykorzystywane do pomocy pacjentom w radzeniu sobie z trudnościami emocjonalnymi i poprawianiu jakości ich relacji międzyludzkich (Benzenhöfer i Passie, 2006; Oehen i Gasser, 2022). Po wprowadzeniu MDMA do psychoterapii substancja ta szybko stała się popularnym narkotykiem wykorzystywanym do celów rekreacyjnych w środkach typu „ecstasy”. Jednakże, z powodu poważnych skutków neurotoksycznych, które zostały zidentyfikowane w badaniach naukowych i obaw dotyczących bezpieczeństwa, MDMA zostało zakazane na całym świecie w latach 1985–1986 (Oehen i Gasser, 2022). Po tym czasie naukowcy zaczęli jednak ponownie badać potencjalne korzyści związane z kontrolowanym stosowaniem MDMA w terapii klinicznej. Badania kliniczne przeprowadzane od 2010 roku wykazywały obiecujące efekty terapii wspomaganą MDMA w przypadku leczenia lęku społecznego u osób dorosłych z autyzmem (Danforth *et al.*, 2018) oraz PTSD (Mithoefer *et al.*, 2011).

Z kolei badania na temat działania MDMA w leczeniu PTSD wykazują, że substancja ta może być skuteczna w redukcji lęku i umożliwić pacjentom konfrontację z traumatycznymi wspomnieniami. MDMA jest podawane pacjentom w połączeniu z terapią psychologiczną. Skutki działania MDMA, takie jak wzmacnianie introspekcji i zaufania międzyludzkiego, mogą również poprawić skuteczność terapii. Zastosowanie MDMA może też przynieść korzyści w leczeniu PTSD poprzez zmniejszenie reakcji na bodźce wywołujące lęk oraz wzmacnianie aspektów psychologicznych kluczowych dla procesu terapeutycznego.

Przeprowadzone przez Mithoefer i współpracowników badania (2010–2011) wykazały, że pacjenci, którzy zostali poddani terapii z udziałem MDMA, doświadczyli zmniejszenia reakcji na bodźce wywołujące lęk. Pozwoliło im to na bardziej efektywną pracę z traumatycznymi wspomnieniami, redukcję objawów PTSD oraz zwiększyło zaufanie do terapeuty (Mithoefer *et al.*, 2019).

Wagner *et al.* (2019) opisali przypadek kliniczny małżeństwa, w którym mężczyzna cierpiał na PTSD wywołany molestowaniem seksualnym w dzieciństwie przez ojca i jego znajomych. Zastosowano terapię poznawczo-behawioralną połączoną z MDMA. Podczas pierwszej sesji z MDMA mężczyzna szczegółowo i chronologicznie opisał traumatyczne przeżycia; wypowiedziom towarzyszyły silne emocje takie jak płacz, których mężczyzna nie próbował powstrzymywać (podczas poprzednich sesji bez MDMA opisy były mniej szczegółowe, a emocje tłumione). Po pierwszej sesji mężczyzna zgłaszał zmniejszenie nasilenia objawów PTSD, które dotychczas odczuwał. Efekt ten przypisał nowemu zrozumieniu traumatycznych doświadczeń i akceptacji ich. Następną sesją odbyła się 3 tygodnie później i przebiegała podobnie. Po zakończeniu terapii mężczyzna praktycznie nie odczuwał objawów zespołu stresu pourazowego, jedynie czasami doświadczał silnych emocji, które według niego

były spowodowane skupieniem uwagi na wspomnieniach z dzieciństwa, których dotychczas starał się nie przywoływać. Dodatkowo 11 miesięcy po terapii mężczyzna opisał, że czuje się, jakby w końcu światło „oświetliło mrok jego duszy”.

Podczas pierwszej sesji pacjent otrzymał na początku 75 mg MDMA, później w trakcie przyjął dodatkowe 37,5 mg. Podczas drugiej sesji otrzymał 100 mg MDMA na początku i dodatkowe 50 mg (Wagner *et al.*, 2019).

W 2021 roku opublikowano wyniki badania przeprowadzonego u 90 pacjentów z ciężkim PTSD (tabela 1). Badanie było kontrolowane placebo. Uczestnicy zgłaszali się indywidualnie, byli rekrutowani za pośrednictwem reklam drukowanych papierowo i internetowych oraz skierowań od świadczeniodawców. Podczas kwalifikacji pacjentów kierowano się spełnieniem kryteriów PTSD według DSM-5 z czasem trwania objawów ≥ 6 miesięcy do czasu badania przesiewowego oraz łącznym wynikiem nasilenia Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-V) ≥ 35 na początku badania. Uczestnicy zostali losowo, w stosunku 1:1, przydzieleni do dwóch grup. W jednej z nich stosowana była terapia z zastosowaniem MDMA, a uczestnicy drugiej grupy otrzymali placebo. Uczestnicy badania mieli współwystępujące zaburzenia takie jak dysocjacja, depresja, zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych w przeszłości oraz traumę w dzieciństwie. Terapia MDMA lub placebo były połączone z trzema sesjami przygotowawczymi i dziewięcioma sesjami integracyjnymi. Podczas każdej sesji eksperymentalnej uczestnicy otrzymywali dawkę MDMA w zakresie od 80 do 180 mg lub placebo. W pierwszej sesji eksperymentalnej początkowo otrzymywali dawkę 80 mg, a następnie dodatkowo połowę tej dawki podawaną 1,5–2,5 godziny po pierwszej dawce. W drugiej i trzeciej sesji eksperymentalnej, po początkowej dawce 120 mg, podawano dodatkowe 60 mg. Objawy PTSD zostały zbadane za pomocą testów CAPS-5 oraz SDS (Sheehan Disability Scale). Oceny wystąpienia objawów przeprowadzono na początku badania oraz dwa miesiące po ostatniej sesji eksperymentalnej. Nie odnotowano u uczestników zdarzeń niepożądanych w postaci nadużywania substancji, samobójstw ani wydłużenia odstępu QT. MDMA było równie skuteczne u uczestników z dodatkowymi chorobami, które często powodują oporność na leczenie. Wśród uczestników z jednoczesnym występowaniem zaburzeń dysocjacyjnych, którzy otrzymywali terapię wspomaganą MDMA, zaobserwowano redukcję objawów CAPS-5 porównywalną do pacjentów, u których nie występowały dodatkowe zaburzenia dysocjacyjne. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które występowały częściej w grupie otrzymującej MDMA, były zazwyczaj przejściowe, łagodne do umiarkowanych i obejmowały napięcie mięśni, utratę apetytu, nudności, nadmierne pocenie się i uczucie zimna. W grupie otrzymującej MDMA zaobserwowano również przejściowy wzrost wskaźników

życiowych, takich jak ciśnienie skurczowe i rozkurczowe oraz częstość akcji serca. Szczególnie ważne jest to, że w grupie przyjmującej MDMA nie odnotowano wzrostu zdarzeń niepożądanych związanych z samobójstwami. Pięciu uczestników z grupy placebo i trzech uczestników z grupy MDMA zgłosiło myśli samobójcze, zachowania samobójcze lub samookaleczenia. Chociaż liczba uczestników zgłaszających myśli samobójcze była zmienna podczas wizyt, częstość ich występowania nigdy nie przekroczyła wartości wyjściowej i nie była wyższa w grupie przyjmującej MDMA (Mitchell *et al.*, 2021).

W latach 2010–2015 zostały przeprowadzone przez Mithoefer i współpracowników badania na grupie wysokiego narażenia na wystąpienie PTSD (Mithoefer *et al.*, 2018). Badanie objęło 26 osób – 22 weteranów, trzech strażaków i policjanta (tabela 1). U wszystkich zdiagnozowano PTSD. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:2 do trzech różnych grup dawkowania MDMA. W zależności od grupy podawano MDMA doustnie w dawce 30 mg (grupa aktywnej kontroli), 75 mg lub 125 mg w dwóch zaślepionych sesjach eksperymentalnych w odstępie 3–5 tygodni od siebie. (Następnie 1,5–2 godziny później opcjonalnie stosowano dodatkową dawkę – połowę dawki początkowej). Psychoterapia wspomagana MDMA w dawce 75 mg lub 125 mg spowodowała znaczną poprawę u badanych. Nieoczekiwanym wynikiem badania były większe spadki w całkowitej punktacji CAPS-IV u pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg niż u przyjmujących 125 mg (Mithoefer *et al.*, 2018).

Do wyników badań w 2018 roku odnieśli się Andrea Cipriani i Philip J Cowen (Cipriani i Cowen, 2018). Zauważyli oni, że 22 z 26 uczestników zostało zwerbowanych za pomocą ogłoszeń internetowych lub ustnych. Prawdopodobnie wzbogaciło to próbę badaną o osoby, które były chętne do wypróbowania działania MDMA, co mogło wpłynąć na rezultaty całego badania.

Ostatecznie większa liczba uczestników w grupach otrzymujących aktywne leczenie nie spełniała już kryteriów diagnostycznych PTSD w porównaniu do grupy o niskiej dawce (sześciu spośród siedmiu uczestników w grupie o dawce 70 mg i siedmiu spośród dwunastu w grupie o dawce 125 mg w porównaniu do dwóch spośród siedmiu w grupie o dawce 30 mg) (Cipriani i Cowen, 2018). Po 12 miesiącach obserwacji oraz kolejnych sesjach leczenia z użyciem pełnej dawki MDMA (100–125 mg) większość uczestników w dalszym ciągu pozostawała w dobrym stanie, co sugeruje, że korzystne efekty terapii nie są jedynie tymczasową odpowiedzią na intensywne doświadczenie psychologiczne lub wysoki poziom opieki psychoterapeutycznej, które otrzymali. Cipriani i Cowen podkreślają, że Mithoefer i współpracownicy pokazują, iż pomimo licznych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania MDMA, które pojawiły się głównie w kontekście jego rekreacyjnego użycia jako „ecstasy”, przy odpowiednim pozyskiwaniu MDMA oraz ścisłym nadzorze medycznym i psychologicznym krótkotrwałe

stosowanie tej substancji u starannie dobranych pacjentów z PTSD wydaje się bezpieczne. Co więcej, badanie nie wykazało, aby osoby badane stały się użytkownikami „ecstasy” w ciągu kolejnego roku (Cipriani i Cowen, 2018; Mithoefer *et al.*, 2018).

Rok po zakończeniu próby przeprowadzono wywiady z uczestnikami badania podczas sesji LTFU (Long-Term Follow-Up). Analiza wykazała szereg dodatkowych efektów leczenia, które często są trudne do oceny jedynie na podstawie wyników punktowych objawów PTSD ocenianych w skali CAPS. Jeden z uczestników, którego ogólne wyniki CAPS-IV poprawiły się o mniej niż 10% w porównaniu do punktu wyjściowego po roku obserwacji, pomimo niewielkiego postępu twierdził, że nastąpiła zdecydowana poprawa we wszystkich aspektach, które sprawiły, że zgłosił się do uczestnictwa w badaniu. Wyniki analizy potwierdzają, że same wyniki CAPS-IV mogą nie uwzględniać istotnych miar korzyści z terapii obejmujących obszary poprawy jakości życia, polepszenia relacji międzyludzkich oraz samoświadomości (Barone *et al.*, 2019).

W latach 2004–2017 przeprowadzono sześć randomizowanych badań klinicznych w pięciu ośrodkach badawczych w USA, Kanadzie, Szwajcarii i Izraelu. Grupom badawczym podawano „aktywną dawkę” MDMA (75–125 mg), natomiast grupy kontrolne przyjmowały nieaktywne placebo lub „aktywne placebo” MDMA (0–40 mg) (tabela 1). Grupy podzielono w stosunku około 2:1 (Mithoefer *et al.*, 2019). W tym badaniu z 2019 roku autor Michael C Mithoefer zawarł również badanych ze swojej pracy z 2018 roku (Mithoefer *et al.*, 2018).

W rekrutacji telefonicznej wzięło udział 488 osób, spośród których wybrano wstępnie 107 osób, jednak dwaj pierwsi uczestnicy byli niezaślepieni (z dawką 125 mg). Końcowo grupę wybraną stanowiło 105 osób. 61 kobiet i 44 mężczyzn było wprowadzonych do badania (tabela 1). 70,5% badanych deklarowało wcześniejszy brak zażywania ecstasy. Średni czas trwania choroby wynosił około 18 lat.

Pierwszą ekspozycję na MDMA poprzedzały dwie lub trzy 90-minutowe sesje terapeutyczne. Po zażyciu substancji przeprowadzono sesje psychoterapeutyczne w dwóch lub trzech 8-godzinnych blokach w odstępie 3–5 tygodni. W 51-osobowej grupie z trzema sesjami badany podawano MDMA w dawce 100 lub 125 mg, jedna osoba przyjęła dawkę 75 mg. Po dawce początkowej około 90–150 minut później podano opcjonalną dawkę uzupełniającą, którą uczestnicy mogli zaakceptować lub odrzucić po rozmowie z zespołem terapeutycznym. Zespół mógł również wstrzymać podanie dodatkowej dawki, gdyby istniały przeciwwskazania.

Podczas kwalifikacji do badań średnia ocena nasilenia choroby wg CAPS-IV wynosiła 84,5. Rezultaty badania po dwóch i trzech eksperymentalnych sesjach wykazały, że w grupie badawczej spadek nasilenia objawów choroby był większy niż w grupie kontrolnej. Ocena CAPS-IV

w grupach eksperymentalnych po dwóch sesjach spadła o 32,43, natomiast w grupie kontrolnej był to spadek tylko o 10,47 punktów.

Po trzech eksperymentalnych sesjach w grupie eksperymentalnej spadek CAPS-IV wyniósł 45,39 punktów w stosunku do wartości początkowych.

Tym samym kryteriów diagnostycznych dla PTSD wg CAPS-IV nie spełniało: po dwóch sesjach w próbie kontrolnej 7 z 31 osób (22,6%), po dwóch sesjach w próbie eksperymentalnej 39 z 72 osób (54,2%), po trzech sesjach w próbie eksperymentalnej 27 z 51 osób (52,9%).

Najczęściej zgłaszanymi psychiatrycznymi efektami ubocznymi były: lęk, obniżony nastrój, drażliwość i napady paniki. W dniu zaślepionych sesji eksperymentalnych ponad 40% uczestników z obu grup zgłaszało

głównie: niepokój, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, zaciskanie/napinanie szczęki, brak apetytu i nudności. Większość reakcji została oceniona jako łagodne lub umiarkowane. Na podstawie zebranych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, czy obserwowane reakcje są wynikiem farmakologicznych efektów MDMA, czy też wynikają z intensyfikacji przetwarzania traumy, które jest potęgowane przez działanie MDMA (Mithoefer *et al.*, 2019).

Badania przeprowadzone w Szwajcarii w latach 2015–2020 obejmowały 50 pacjentów z różnymi diagnozami, którzy nie zareagowali dobrze na tradycyjne metody leczenia swoich schorzeń psychicznych. Największą podgrupę pacjentów stanowiły osoby z zaburzeniami związanymi z traumą, takimi jak PTSD, złożony zespół

Tabela 1. Charakterystyka wybranych badań z zastosowaniem MDMA w terapii PTSD w oparciu o kryteria CAPS

Badanie	Mithoefer <i>et al.</i> , 2018	Mithoefer <i>et al.</i> , 2019	Mitchell, 2021
Liczba uczestników	26	105	90
Średni wiek	37,2	40,5	41
Rozkład wg płci Mężczyźni (%) / Kobiety (%)	73% / 27%	43,2% / 56,8%	34,4% / 65,6%
Średni czas trwania PTSD (lata)	85,4	17,9	14,1
Liczebność grupy badawczej	19	74	46
Liczebność grupy kontrolnej	7	31	44
Grupa badawcza – dawka MDMA	75, 125 mg	75, 100, 125 mg	80–180 mg
Grupa kontrolna – placebo lub aktywne placebo z MDMA	MDMA: 30 mg	Placebo (laktoza) i MDMA: 25, 30 lub 40 mg	Placebo
Protokół stosowany do oceny pacjentów	CAPS-V	CAPS-IV	CAPS-V, SDS
Kwalifikacja PTSD do badania	CAPS-IV \geq 50	CAPS-IV \geq 50 i CAPS-IV \geq 60	CAPS-V \geq 35
Średni wynik w protokole oceny na początku badania	CAPS-IV = 87,1	CAPS-IV = 84,5	CAPS-V = 44,1
Sesje terapeutyczne po przyjęciu placebo / MDMA	Dwie lub trzy 8-godzinne indywidualne sesje co miesiąc	Dwie lub trzy 8-godzinne indywidualne sesje co 3–5 tygodni	Trzy 8-godzinne indywidualne sesje co miesiąc
Kryteria odpowiedzi leczniczej w badaniu	- Widoczna poprawa: spadek CAPS-IV o 30% - Remisja: CAPS-IV < 50	- Remisja: CAPS-IV < 50 - Obniżenie wskaźnika CAPS-IV w stosunku do wartości wyjściowej	- Widoczna poprawa: spadek o \geq 10 punktów w CAPS-V - Utrata diagnozy: CAPS-V < 35 - Remisja: CAPS-V \leq 11
Odpowiedź lecznicza po ostatniej sesji	Miesiąc po: Widoczna poprawa u:	1–2 miesiące po: Remisja u:	4,5 miesiąca po: Utrata diagnozy:
B – grupa badawcza (%)	B – 29%	B – 54,2%	B – 67%
K – grupa kontrolna (%)	K – 78,9%	K – 22,6%	K – 32%
		Obniżenie CAPS-IV: B – 32,43 pkt (dwie sesje) B – 45,39 pkt (trzy sesje) K – 10,47 pkt	Remisja u: B – 33% K – 5%
Odpowiedź lecznicza po 12 miesiącach	Remisja u: B – 72,2% K – 50%	brak danych	planowany follow-up
Główne i wybrane działania niepożądane	W trakcie sesji i 7 dni po: Lęk: 8% (B – 1 z 19 osób; K – 1 z 7 osób) Obniżenie nastroju: 8% (B – 0, K – 2 z 7 osób)	W trakcie sesji: Lęk: B – 23,6%, K – 9,7% Ból głowy: B – 53%, K – 71% Zaciskanie szczęki: B – 64%, K – 19% Zmniejszony apetyt: B – 49%, K – 23%	Od pierwszej do ostatniej sesji: Próby samobójcze: B – 2,3%, K – 0 Myśli samobójcze: B – 11,4%, K – 6,5% Potencjalne nadużycia MDMA: B – 0, K – 0

stresu pourazowego i zaburzenia dysocjacyjne (21 pacjentów). Przeprowadzono psychoterapię wspomaganą zastosowaniem psychodelików, w którym MDMA i LSD były stosowane sekwencyjnie w terapii zaburzeń opornych na leczenie. U pacjentów z zaburzeniami związanymi z traumą obserwowano poprawę w regulacji emocji, zdolnościach relacyjnych oraz zmniejszenie objawów natrętnych i dysocjacyjnych. Osoby z ciężkimi zaburzeniami związanymi z traumą otrzymywały stopniowo zwiększane dawki MDMA, zaczynając od niższych (75–100 mg), co miało na celu budowanie zaufania, poczucia bezpieczeństwa i wzmacnianie relacji z terapeutą. Maksymalna dawka MDMA wynosiła 125 mg. W przypadkach gdy efekty MDMA były słabe lub krótkotrwałe, podawano dodatkową dawkę wzmacniającą 50 mg po około dwóch godzinach. Spośród 21 pacjentów z zaburzeniami związanymi z traumą 4 osoby osiągnęły remisję, a u 13 uzyskano poprawę. U 3 pacjentów nie zaobserwowano poprawy (Oehen i Gasser, 2022).

Wnioski

Coraz więcej badań wskazuje na pozytywny wpływ stosowania MDMA połączonego z psychoterapią. Terapia z udziałem MDMA może okazać się korzystna zwłaszcza w przypadkach oporu terapeutycznego, gdzie tradycyjne metody leczenia nie przynosiły pożądanych rezultatów. Wprowadzenie MDMA do terapii może pomóc pacjentom ponownie zrozumieć i zaakceptować traumatyczne

doświadczenia oraz zmniejszyć objawy PTSD. Istnieją doniesienia o krótkotrwałych, jak i długotrwałych korzyściach ze stosowania terapii wspomaganą MDMA. Dotychczasowe badania sugerują, że psychoterapia w połączeniu z MDMA może być bezpieczna i skuteczna w leczeniu różnych zaburzeń psychicznych, w których konwencjonalne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Należy jednak zauważyć, że pomimo obiecujących wyników zastosowanie MDMA w terapii klinicznej jest nadal badane. Decyzje dotyczące stosowania MDMA w terapii powinny być podejmowane przez wykwalifikowany personel medyczny oraz w oparciu o najnowsze udokumentowane badania naukowe. Istnieją dowody na to, że terapia wspomaganą MDMA jest stosunkowo bezpieczna, pod warunkiem że przeprowadza ją odpowiednio przeszkolony personel medyczny. Efekty uboczne są kontrolowalne, a incydenty poważne są rzadkie. Nie zgłaszano również przypadków uzależnienia od MDMA po zakończeniu badania.

W świetle zebranych dowodów i udokumentowanych wyników zaleca się dalsze badania nad wykorzystaniem psychoterapii wspomaganą MDMA jako formy leczenia pacjentów z różnymi zaburzeniami psychicznymi. Analizując skład chemiczny MDMA oraz jego wpływ na neuroprzekazniki, istnieje potencjał do przeprowadzenia badań nad skutecznością tej metody w leczeniu depresji, choroby afektywnej dwubiegunowej, lęku i innych zaburzeń lękowych. Takie badania mogą przynieść istotne korzyści w postaci potencjalnej remisji i skutecznej reakcji na terapię (Tedesco *et al.*, 2021). ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania. The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Auxéméry Y. Post-traumatic psychiatric disorders: PTSD is not the only diagnosis. *Presse Med* 2018; 47 (5): 423-30.
2. Barone W, Beck J, Mitsunaga-Whitten M, Perl P. Perceived Benefits of MDMA-Assisted Psychotherapy beyond Symptom Reduction: Qualitative Follow-Up Study of a Clinical Trial for Individuals with Treatment-Resistant PTSD. *J Psychoactive Drugs* 2019; 51 (2): 199-208.
3. Benzenhöfer U, Passie T. Zur Frühgeschichte von „Ecstasy“ [The early history of “Ecstasy”]. *Nervenarzt* 2006; 77 (1): 95-6, 98-9.
4. Cipriani A, Cowen PJ. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in service personnel. *Lancet Psychiatry* 2018 Jun; 5 (6): 453-5.
5. Danforth AL, Grob CS, Struble C, Feduccia AA, Walker N, Jerome L *et al.* Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235 (11): 3137-48.
6. Feduccia AA, Mithoefer MC. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 84 (Pt A): 221-8.
7. Harris DS, Baggott M, Mendelson JH, Mendelson JE, Jones RT. Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2002 Aug; 162 (4): 396-405.
8. Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C, Tol WA *et al.* Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2015; 206 (2): 93-100.
9. Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001; 165 (7): 917-28.
10. Kozera K, Cichoń L, Wilczyński KM, Janas-Kozik M. MDMA – hopes and fears associated with therapeutic use in mental disorders. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology/ Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2020; 36 (3): 187-204.

11. Latimer D, Stocker MD, Sayers K, Green J, Kaye AM, Abd-Elseyed A *et al.* MDMA to Treat PTSD in Adults. *Psychopharmacol Bull* 2021; 51 (3): 125-49.
12. Miller GM. The emerging role of trace amine-associated receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity. *J Neurochem* 2011; 116 (2): 164-76.
13. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K *et al.* MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med* 2021; 27 (6): 1025-33.
14. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z *et al.* MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236 (9): 2735-45.
15. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, Jerome L, Wagner M, Wymer J *et al.* 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry* 2018; 5 (6): 486-97.
16. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 2011; 25 (4): 439-52.
17. Oehen P, Gasser P. Using a MDMA- and LSD-Group Therapy Model in Clinical Practice in Switzerland and Highlighting the Treatment of Trauma-Related Disorders. *Front Psychiatry* 2022; 13: 863552.
18. Pallanti S, Mazzi D. MDMA (Ecstasy) precipitation of panic disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 32 (1): 91-5.
19. Parrott AC. Human research on MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) neurotoxicity: cognitive and behavioural indices of change. *Neuropsychobiology* 2000; 42 (1): 17-24.
20. Smith KW, Sicignano DJ, Hernandez AV, White CM. MDMA-Assisted Psychotherapy for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol* 2022; 62 (4): 463-71.
21. Tedesco S, Gajaram G, Chida S, Ahmad A, Pentak M, Kelada M *et al.* The Efficacy of MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) for Post-traumatic Stress Disorder in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2021; 13 (5): e15070.
22. Wagner AC, Mithoefer MC, Mithoefer AT, Monson CM. Combining Cognitive-Behavioral Conjoint Therapy for PTSD with 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA): A Case Example. *J Psychoactive Drugs* 2019; 51 (2): 166-73.