

**Czy psychoterapia wspomagana
metylenodioksymetaamfetaminą (MDMA)
okaże się przełomowa w terapii opornego na leczenie
zespołu stresu pourazowego?
Krytyczny przegląd narracyjny.**

**Will MDMA-assisted psychotherapy become a breakthrough
in treatment-resistant post-traumatic stress disorder?
A critical narrative review.**

Sandra Szafoni¹, Gniewko Więckiewicz², Robert Pudło²,
Piotr Gorczyca², Magdalena Piegza²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Psychiatrii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Summary

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a common mental health condition that begins after exposure to a traumatic event. Despite recommended various therapeutic approaches, including both pharmacotherapy and psychotherapy, treatment is not as effective as expected. Over recent years the pharmaceutical industry has not been able to offer a new approach, founded on multiple mechanisms of action. That is why a part of researchers focused on psychoactive substances synthesized years ago and then banned. These days MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD clinical trials are conducted, and due to previous results, the Food and Drug Administration (FDA) granted a breakthrough therapy designation. In this article, we present the mechanism of actions, the therapeutic rationale, applied psychotherapeutic methods, and potential dangers. If ongoing phase 3 studies are completed and clinical efficacy criteria are achieved, the FDA could approve the treatment as early as 2022.

Słowa kluczowe: PTSD, MDMA, psychoterapia

Key words: PTSD, MDMA, psychotherapy

Wstęp

Metylenodioksymetaamfetamina (MDMA), zaliczana do entaktogenów ze względu na wywoływane przez nią unikalne efekty związane ze zwiększaniem poczucia przywiązania społecznego, bliskości i empatii, została zsyntezowana na początku XX wieku przez firmę farmaceutyczną Merck jako związek pośredni do produkcji leku hemostatycznego. Większe zainteresowanie w naukowym świecie związek ten zyskał przeszło pół wieku później, kiedy latach 70. Alexander Shulgin wraz z Davidem Nicholsonem opublikowali pierwsze wyniki badań dotyczące sposobu oddziaływania tej substancji na ludzi. Shulgin, dostrzegając w MDMA potencjał leczniczy, postanowił zapoznać z nim psychoterapeutę wykorzystującego w swojej praktyce substancje psychodeliczne – Leo Zeffa, który następnie zaczął stosować ten związek w praktyce. Niekiedy błędnie przyjmuje się, że MDMA została zdelegalizowana w 1985 roku ze względu na liczne niebezpieczne dla życia i zdrowia pacjentów incydenty. Stało się tak jednak, aby zapobiec potencjalnemu dostępowi do 3,4-metylenodioksyamfetaminy (MDA), której związką pośrednią w produkcji jest MDMA. W XXI wieku za sprawą *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS), organizacji non-profit skupiającej swoje działania wokół wykorzystywania substancji psychoaktywnych w medycynie, powrócono do badania psychoterapeutycznego potencjału metylenodioksymetaamfetaminy [1].

Cel

Celem niniejszej pracy jest podsumowanie dostępnych informacji na temat mechanizmów działania, skuteczności i bezpieczeństwa metylenodioksymetaamfetaminy (MDMA) używanej w terapii pacjentów ze zdiagnozowanym lekoopornym zespołem stresu pourazowego (PTSD).

Material i metoda

Artykuł został przygotowany w oparciu o anglojęzyczne publikacje naukowe dostępne w bazie PubMed z lat 2000–2020. Wyszukiwane frazy obejmowały hasła: „MDMA-assisted psychotherapy”, „MDMA mechanism of action” oraz „MDMA and PTSD”. Następnie na podstawie streszczeń dokonano ich wstępnej selekcji oraz dokładnie przeanalizowano zgromadzony materiał wraz z cytowaniami umieszczonymi w referencjach. Dodatkowo dodane zostały pozycje z literatury fachowej oraz najnowsze informacje pochodzące od organizacji przeprowadzającej próby kliniczne terapii wspomaganiej MDMA stosowanej w przebiegu lekoopornego zespołu stresu pourazowego – *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS).

Mechanizmy przemawiające za skutecznością terapeutyczną metylenodioksymetaamfetaminy

MDMA wykazuje złożony i wielokierunkowy mechanizm działania. Dzięki zdolności do pokonywania bariery krew–mózg, związek ten wpływa na różne receptory.

Charakteryzuje się powinowactwem do transporterów: dopaminy, noradrenaliny oraz –najsilniejszym – do serotoniny. Dochodzi także do bezpośredniego wiązania się tej substancji z receptorami α 2-adrenergicznymi, serotoninowymi, histaminowymi, β -adrenergicznymi oraz dopaminowymi D1 i D2. Nie można pominąć wpływu MDMA na stężenia hormonów w organizmie, takich jak prolaktyny, oksytocyny, kortyzolu, ACTH oraz AVP [2].

Główny efekt poekspozycyjny metylenodioksymetaamfetaminy związany jest ze wzrostem stężenia serotoniny w przestrzeni pozakomórkowej. Odbywa się on przy udziale dwóch mechanizmów: wzmocnienia uwalniania serotoniny oraz uniemożliwianiu jej zwrotnego wychwytu. Oddziaływanie na receptory serotoninowe 5-HT1A oraz 5-HT1B związane jest z występowaniem u przyjmującego zwiększonego poczucia pewności siebie, a także redukcją odczuwanego lęku oraz objawów depresyjnych. Natomiast interakcja z receptorami 5-HT2A powoduje występowanie efektów narkotycznych.

Co więcej, bazując na badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym, udowodniono, że to receptory 5HT-1A odpowiedzialne są za zwiększenie stężenia oksytocyny w mózgu; w sytuacji podania antagonisty receptora wydzielanie oksytocyny było zablokowane. Uwalnianie oksytocyny zdaje się być kluczowe z kilku powodów. Jak wynika z opublikowanego niedawno badania, już pojedyncza dawka MDMA jest w stanie wydłużyć czas, w trakcie którego za pośrednictwem oksytocyny dochodzi do regulowania plastyczności synaptycznej zachodzącej w obrębie jądra półleżącego [3]. Ten obszar mózgu, obfitujący w neurony charakteryzujące się znaczną ekspresją receptorów dopaminergicznych, odgrywa ważną rolę w kontroli czynności popędowo-emocjonalnych. W kontekście występujących u osób z PTSD zaburzeń snu, istotny wydaje się fakt, że część tego jądra zaangażowana jest w indukowanie głębokiej fazy snu [4]. Także wzrost odczuwanej po ekspozycji na metylenodioksymetaamfetaminę empatii, bliskości, zaufania i skłonności do zachowań prospołecznych, które są pożądane w kontekście terapeutycznym, jest prawdopodobnie związany ze wzrostem poziomu oksytocyny [2, 5].

Choć wciąż niejasne pozostaje, w jakim stopniu układ dopaminergiczny pośredniczy w ostrych działaniach niepożądanych występujących po przyjęciu MDMA u ludzi, to właśnie podwyższenie stężenia noradrenaliny i dopaminy zdaje się przyczyniać do występującego u pacjenta wzrostu poziomu świadomości i pobudzenia [2, 6], co może również okazać się pomocne w leczeniu, zwiększając motywację pacjenta do większego zaangażowania się w cały proces. Z jednej strony literatura donosi o wyraźnym zmniejszeniu pozytywnych efektów poekspozycyjnych po zastosowaniu farmakologicznego hamowania receptorów D2 haloperidolem, a z drugiej strony z badań genetycznych analizujących międzyosobniczą różnorodność genetyczną w obrębie układu dopaminergicznego nie wynika, by różnorodność ta miała istotny wpływ na występowanie odmiennego nasilenia efektów po zażyciu metylenodioksymetaamfetaminy [7]. Niewątpliwie dalsze prace w tym obszarze są potrzebne.

Potencjalne mechanizmy stojące za terapeutyczną skutecznością MDMA obejmują także wzmacnianie procesu wygaszania strachu (fear extinction), będącego neurobehawioralną podstawą skuteczności stosowanej w leczeniu PTSD przedłużonej

ekspozycji. Wygaszanie pamięci możliwe jest w sytuacji, gdy pacjent wystawiony na działanie nieprzyjemnego bodźca (np. ilustracji, zdjęcia czy filmu) zaczyna odczuwać strach, ale jest w stanie go wytrzymać. W tym przypadku nie następuje bezpośrednie zacieranie śladu pamięciowego powiązanego z odczuwanym strachem, lecz tworzony jest nowy szlak pamięciowy. Powtarzanie takiego działania prowadzi w konsekwencji do stopniowego zanikania warunkowej reakcji. Poprawę w tym zakresie umożliwi prawdopodobnie zwiększenie uwalniania noradrenaliny i kortyzolu [2, 8–9]. Innym, uczestniczącym we wzmacnianiu wygaszania związkami jest prawdopodobnie należący do rodziny czynników wzrostu nerwów, neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF – brain derived neurotrophic factor). Odpowiednie stężenie BDNF jest niezbędne do indukowania przez MDMA ekspresji genów w ciele migdałowatym i korze przedczołowej [10]. Uaktywnianie negatywnych wspomnień u pacjentów z PTSD może wiązać się ze zmniejszonym odczuwaniem strachu także dzięki zmniejszonemu przepływowi krwi w hipokampie i prawym ciele migdałowatym [11].

Efekty ekspozycji na MDMA w obrębie mózgowia były niejednokrotnie uwidoczniane za pomocą technik neuroobrazujących. W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano zmiany aktywności w obrębie dwóch istotnych dla funkcjonowania w społeczeństwie struktur mózgowych – wzrost zaznaczony był w obszarze kory przedczołowej, natomiast spadek w ciele migdałowatym [11]. Biorąc pod uwagę ich znaczenie, a także istnienie u pacjentów z PTSD całkowicie odmiennych odchyień w zakresie aktywności wyżej wymienionych obszarów mózgu, zdaje się to być kolejnym cennym terapeutycznie działaniem [12-14].

Terapia wspomagana MDMA

Zespół stresu pourazowego jest zaburzeniem stanowiącym wyzwanie dla badaczy poszukujących nowych, skuteczniejszych możliwości terapeutycznych. Aktualnie stosowane leki pierwszego rzutu często nie przynoszą oczekiwanych rezultatów, dlatego też metylenodioksymetaamfetamina rozważana jest jako potencjalny lek ze względu na efekty działania ściśle powiązane z redukcją występujących w PTSD objawów, co wraz z neurobiologicznymi korelatami, ujęte zostało w tabeli numer 1 [2].

Tabela 1. Podsumowanie efektów wywoływanych przez MDMA wraz z ich pozytywnym wpływem na proces terapeutyczny i biologicznym punktem uchwytu

Zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych i odczuwanego strachu	Możliwość doświadczenia pozytywnego nastroju i zredukowanie odczuwanego lęku, co zachęca do udziału w terapii	Presynaptyczne uwalnianie serotoniny z receptorów 5-HT1A i 5-HT 1B
Stymulowanie zmian w postrzeganiu znaczenia procesu	Możliwość dostrzeżenia starych problemów w nowym świetle	Wzrost aktywności w obrębie receptorów 5-HT2A
Wzrost poziomu pobudzenia	Wzrost motywacji do zaangażowania się w terapię	Uwalnianie dopaminy i noradrenaliny

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Wzrost relaksacji	Redukcja poziomu napięcia emocjonalnego w przebiegu PTSD	Wzrost aktywności receptorów $\alpha 2$ -adrenergicznych
Nauka wygaszania strachu	Refleksja nad traumatycznymi wspomnieniami podczas psychoterapii bez poczucia przytłoczenia	Uwalnianie noradrenaliny i kortyzolu
Wzrost zaangażowania emocjonalnego, poczucia zaufania oraz empatii	Poprawa relacji pomiędzy pacjentem i terapeutą. Zapewnienie pacjentowi możliwości refleksji nad traumatycznymi wspomnieniami	Wiele czynników, włączając w to uwalnianie oksytocyny
Większe prawdopodobieństwo używania słów związanych z przyjaźnią, wsparciem i intymnością	Poprawa relacji pomiędzy pacjentem i terapeutą, co może prowadzić do dyskusji o życiu społecznym pacjenta i jego więziach emocjonalnych.	Wiele czynników, włączając w to uwalnianie oksytocyny
Zmniejszenie poczucia wykluczenia społecznego	Możliwość pogłębionej refleksji w kontekście funkcjonowania społecznego pacjenta	Wiele czynników, włączając w to uwalnianie oksytocyny
Poprawienie umiejętności adekwatnego odczytywania informacji społeczno-emocjonalnych w kierunku bodźców związanych z pozytywną wartością emocjonalną	Poprawienie poziomu odczuwania empatii i funkcjonowania społecznego	Wzrost aktywacji w obrębie kory przedczołowej oraz spadek w obrębie ciała migdałowatego
Zmniejszenie odczuwanego strachu przed przywoływaniem negatywnych wspomnień	Możliwość refleksji podczas psychoterapii nad bolesnymi, traumatycznymi wspomnieniami	Spadek przepływu krwi w mózgowiu w obrębie prawego ciała migdałowatego i hipokampu

Przedrukowano za zgodą z: Sessa B. MDMA and PTSD treatment: PTSD: From novel pathophysiology to innovative trapeutics. *Neurosci. Lett.* 2017

W dotychczas przeprowadzonych przez MAPS badaniach pacjenci losowo przypisywani byli do dwóch grup uczestniczących w tak samo intensywnej psychoterapii i otrzymujących różne dawki metylenodioksymetaamfetaminy. W grupie kontrolnej badani otrzymywali 0 mg, 25 mg, 30 mg bądź 40 mg MDMA, natomiast w grupie badanej – 75 mg, 100 mg, bądź 125 mg MDMA. Dawki te były przyjmowane w trakcie dwóch lub trzech kilkugodzinnych sesji terapeutycznych oddzielonych w czasie od 3 do 5 tygodni.

W przeprowadzonych badaniach psychoterapia obejmowała także kilka sesji przygotowawczych bez zażywania substancji oraz wiele sesji terapii mających na celu integrację doświadczeń psychoaktywnych po każdej sesji przebiegającej z użyciem metylenodioksymetaamfetaminy. Każda taka sesja, której czas trwania wynosił od 5

do 8 godzin, przebiegała w komfortowych, przyjaznych dla pacjenta pomieszczeniach z udziałem dwojga pracujących w nuncie poznawczo-behawioralnym terapeutów obu płci, przeszkolonych pod kątem przeprowadzania takiego procesu, działającymi zgodnie z opracowanymi przez MAPS instrukcjami [15]. Ponadto, podczas przyjmowania MDMA, uczestnicy często zachęceni byli przez specjalistów do położenia się i zamknięcia oczu. W tym czasie mogli otrzymać słuchawki z odpowiednio dobraną muzyką, której celem było wzmocnienie procesu terapeutycznego.

Opublikowane w 2019 roku wyniki badań drugiej fazy, trwającej w latach 2004–2017, wskazują na 56% skuteczność tego leczenia w skali PTSD w formie wywiadu klinicznego dla DSM-IV (CAPS-IV) porównaniu do 23% skuteczności uzyskanej w grupie kontrolnej. Ponowne badania przeprowadzane po 12 miesiącach od zakończenia terapii wskazywały na wzrost liczby uczestników nie spełniających już kryteriów PTSD do 67% (n=91) [16]. Z danych wynika także, że poprawa stanu pacjentów następowała od miesiąca do dwóch miesięcy po zastosowaniu psychoterapii wspomaganą MDMA, natomiast długoterminowa analiza obejmująca uczestników tych badań dowiodła, że zmniejszenie nasilenia występujących objawów zespołu stresu pourazowego utrzymuje się od jednego do 3,8 roku [16].

Ze względu na dotychczas zgromadzone wyniki kliniczne w 2017 roku Food and Drug Administration (FDA) przypisała tej terapii znaczenie przełomowej. Oznaczenia takiego agencja ta dokonuje w przypadku substancji przypisanych do stanów zdrowia w znaczącym stopniu zagrażającym życiu pacjentów, dla których aktualnie dostępne na rynku środki wykazują stosunkowo niską skuteczność.

Potencjalne zagrożenia

Niejednokrotnie podnoszoną w kontekście metylenodioksymetaamfetaminy kwestią jest jej neurotoksyczność. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wskazywały na jej toksyczne działanie względem komórek nerwowych, jednak autorzy później opublikowanych prac zwracają uwagę na wiele popełnionych w nich błędów metodologicznych, dotyczących międzygatunkowych różnic w zakresie farmakokinetyki, czy niedostosowania wielkości stosowanej dawki [17–18]. Co więcej, próba przeprowadzana z dostosowaną do masy gryzoni ilością środka psychoaktywnego, odpowiadające w przeliczeniu tej stosowanej u ludzi, wykazała brak zmian w genach powiązanych z uszkodzeniami neuronalnymi. Nie należy jednak lekceważyć badań informujących o występującym poekspozycyjnym stresie oksydacyjnym [19], który w efekcie przedłużania się prowadzi do powstawania w komórkach nieodwracalnych zmian, kierujących je w konsekwencji na szlak apoptozy. Mózg, z uwagi na gęste występowanie komórek lipidowych, jest szczególnie podatny na szkodliwe efekty działania związków prooksydacyjnych. Autorzy wiążą stres oksydacyjny z uszkodzeniami bariery krew–mózg, co w następstwie prowadzi do zmian w budowie morfologicznej mózgu i występowania zaburzonych wzorców wzrostu neuronalnego [20].

W dostępnej literaturze istnieje wiele prac informujących o pojawiających się po zażyciu ecstazy zaburzeniach funkcji poznawczych, obejmujących wolne tempo przetwarzania informacji, a także deficyty w pamięci werbalnej czy przestrzennej [21–23].

Większość z tych publikacji to badania retrospektywne; część z badanych przyjmowała substancję niejednokrotnie. Warto zauważyć jest również fakt, że w prospektywnym, długoterminowym badaniu obejmującym pacjentów z PTSD uczestniczących w badaniach 1. fazy terapii wspomaganej MDMA, nie zauważono żadnych deficytów w tym aspekcie [24–25].

W kontekście rekreacyjnych użytkowników nie powinno się także pomijać występowania zjawiska politoksykomanii [26]. Warto nadmienić, że ryzyko nadużywania MDMA jest umiarkowane, niższe niż w przypadku narkotyków takich jak kokaina, czy amfetamina [27].

Osoby korzystające regularnie z substancji odurzających raczej nie przyjmują ecstazy codziennie, częstotliwość jej zażywania wynosi od jednego do czterech razy w ciągu miesiąca [28]. Przeprowadzone zostało także badanie, w którym uczestnikom, bez wcześniejszych doświadczeń z MDMA, podano ten związek. Jak odnotowano, ochotnicy ci nie zgłaszali chęci do ponownego stosowania tej substancji poza kontekstem badań [29].

Z punktu widzenia lekarza praktyka konieczne jest również zwrócenie uwagi na różnice w stanach emocjonalnych przeważających u użytkowników rekreacyjnych oraz u pacjentów poddawanych terapii. Pierwsza grupa użytkowników przyjmuje substancje celem uzyskania doznań euforycznych, natomiast medyczne użycie metylenodioksymetaamfetaminy wiąże się z przywoływaniem trudnych wspomnień i doświadczeń.

W trakcie selekcji uczestników do badania pilotażowego [30] od każdego potencjalnego uczestnika pobierano próbki moczu. Czynność była powtarzana w trakcie trwania terapii oraz do 12 miesięcy po jej zakończeniu u wszystkich biorących udział w badaniu pacjentów w celu wykluczenia przyjmowania substancji poza kontekstem medycznym. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono w moczu obecności metabolitów substancji psychoaktywnych. Do tej pory, podczas wszystkich przeprowadzonych dla PTSD badań klinicznych, tylko jeden badany poinformował o późniejszym zażyciu związku poza kontekstem leczniczym [24]. Zastanawiając się nad różnymi aspektami bezpieczeństwa zażywania MDMA, nie należy również pomijać wątpliwej czystości chemicznej ecstazy [31]. Domieszka nawet małych ilości 4-metoksyamfetaminy (PMA) w jej tabletkach może okazać się śmiertelna [32]. Co więcej, obserwowane u 16% użytkowników rekreacyjnych uszkodzenia wątroby [33], prawdopodobnie powstające w wyniku uszkodzeń komórkowych i dysfunkcji mitochondrialnych wywoływanych przez narastający stres oksydacyjny [34], nie były obserwowane u pacjentów poddawanych terapii.

Podwyższenie ciepłoty ciała, częściowo powiązane ze wzrostem uwalnianej IL-1 β , a także przejściowe zmiany obserwowane w obrębie układu krążenia stanowią duże zagrożenie wyłącznie w nieodpowiednich warunkach otoczenia (niewłaściwie wentylowanych, szybko nagrzewających się pomieszczeniach) [33–35]. Z tych względów zestawianie ze sobą powikłań medycznych po ekspozycji na czyste MDMA w ściśle kontrolowanych warunkach i określonej ilości oraz ulicznej „molly” wydaje się być niewłaściwe.

Porównanie działania sertraliny, paroksetyny i MDMA

Lekami pierwszego rzutu przypisanymi do postępowania w przypadku występowania PTSD są zaliczane do grupy SSRI sertralina i paroksetyna, które w tym konkretnym zaburzeniu charakteryzują się stosunkowo niewielkim, nieznacznie odbiegającym od placebo, efektem terapeutycznym [36].

Autorzy niedawno opublikowanej pracy dokonali porównania bezpieczeństwa i efektywności terapii wspomaganiej MDMA z lekami pierwszego rzutu stosowanymi w PTSD.

Różnice w zakresie wyników CAPS (*Clinician Administered PTSD Scale*) zostały przedstawione w tabeli 2 [36]. Korzystne efekty terapii wspomaganiej metylenodioksymetaamfetaminą były w dalszym ciągu obserwowane u 67% uczestników (n=91) po okresie 12 miesięcy. Skuteczność długoterminowa dla SSRI nie została oceniona. Warto zauważyć jest fakt, że sertralina nie wykazuje się szczególną istotnością statystyczną w przypadku mężczyzn, podczas gdy w przypadku stosowania MDMA różnice w osiągniętych efektach leczenia między płciami są nieobecne. Natomiast według niektórych badań kobiety mogą być bardziej podatne na część działań niepożądanych występujących po przyjęciu metylenodioksymetaamfetaminy [29, 37]. Porównując oba rodzaje terapii, nie należy zapominać również o możliwości wystąpienia po zażywaniu paroksetyny i sertraliny dysfunkcji seksualnych mogących znacząco obniżać jakość życia pacjentów. Zestawienie najczęściej zgłaszanych przez pacjentów skutków ubocznych terapii zostało przedstawione w tabeli 2 [36].

Tabela 2. Porównanie działania sertraliny, paroksetyny i MDMA na podstawie wyników CAPS i krótkoterminowych działań niepożądanych

	Sertralina	Paroksetyna	MDMA
	CAPS-II ^a (sertralina-placebo) wskaźnik rezygnacji [%]	CAPS-II ^a (paroksetyna-placebo) wskaźnik rezygnacji [%]	CAPS-IV ^b (MDMA-próba kontrolna) wskaźnik rezygnacji [%]
Badanie 1	-6,8 efekt terapeutyczny 0,31 29,3%	-14 efekt terapeutyczny 0,56 35,5%	-26,2 efekt terapeutyczny 0,9 7,6%
Badanie 2	-9,8 efekt terapeutyczny 0,37 28,4%	-11 efekt terapeutyczny 0,45 39,0%	-
Badanie 3	-	-6 33,0% efekt terapeutyczny 0,09	-

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Krótkoterminowe działania niepożądane (co najmniej 2 razy częstsze niż przy placebo/grupie kontrolnej)	nudności, ból głowy, bezsennaś, biegunka, suchość w ustach, zaburzenia ejakulacji senność, zawroty głowy, zmęczenie	astenia, pocenie się, nudności, suchość w ustach, biegunka, zmniejszenie apetytu, senność, spadek libido, zaburzenia ejakulacji, zaburzenia w fizjologicznym funkcjonowaniu narządów płciowych żeńskich impotencja	niepokój, bruksizm, brak apetytu, ból głowy, omdlenia, biegunka, trudności w koncentracji, zawroty głowy, uczucie ciężkości nóg, zaburzenia równowagi, nudności, oczoślą, parestezie, pocenie się, wrażliwość na chłód, wzmoczone pragnienie, osłabienie
--	--	--	---

Przedrukowano za zgodą z: Feduccia AA et al. Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Front. Psychiatry* 2019; Sept. 12; 10: 650.

Na podstawie pozycji numer 36 z piśmiennictwa.

^aCAPS-II (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-II) skala PTSD w formie wywiadu klinicznego dla DSM-II

^bCAPS-IV (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV) skala PTSD w formie wywiadu klinicznego dla DSM-IV

W ocenie autorów, działania niepożądane występujące po przyjęciu metylenodioksymetaamfetaminy nieznacznie odbiegają od tych obserwowanych po zażyciu leków z grupy SSRI. Porównując te terapie, warto pamiętać o interakcjach występujących pomiędzy przyjmowanymi przez dłuższy czas paroksetyną i sertralina a innymi lekami. U osób zmagających się z zespołem stresu pourazowego często występującym problemem są uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące unikania spożywania alkoholu przez cały czas trwania kuracji lekami z grupy SSRI, współwystępujące uzależnienie od alkoholu może okazać się kolejną trudnością terapeutyczną w leczeniu pacjentów zmagających się z zespołem stresu pourazowego.

Aktualnie prowadzone badania i programy rozszerzonego dostępu

Aktualnie prowadzone przez MAPS próby kliniczne, które rozpoczęły się w 2018 roku na terenie Stanów Zjednoczonych, Kanady i Izraela, znajdują się w trzeciej fazie badań klinicznych [38]. W maju 2020 roku opublikowano wyniki jednego z dwóch przeprowadzanych badań trzeciej fazy [39]. Dane te pozwalają zakładać, że w sytuacji, gdy ukończone zostanie drugie niezbędne badanie, próby kliniczne na dodatkowych uczestnikach nie będą konieczne. Umożliwiłoby to dostęp do nowej formy leczenia pacjentom zmagającym się z zespołem stresu pourazowego w Stanach Zjednoczonych najwcześniej w 2022 roku.

Europejskie badania drugiej fazy mają rozpocząć się w 2020 roku na terenie Holandii, Portugalii, Czech, Norwegii oraz Wielkiej Brytanii [40].

W 2019 roku izraelskie Ministerstwo Zdrowia wydało zgodę na stosowanie psychoterapii wspomaganej MDMA w leczeniu PTSD w czterech ośrodkach, co pozwoli uzyskać dostęp do leczenia 50 pacjentom; wydane w 2020 roku przez FDA zezwolenie dla MAPS na wdrożenie na terenie Stanów Zjednoczonych rozszerzonego programu dostępu do tej terapii umożliwi korzystanie z niej kolejnym 50 pacjentom. Osoby kwalifikujące się do tych programów same ponoszą koszty związane z tym leczeniem [41].

Dyskusja

W ciągu ostatnich lat rośnie zainteresowanie różnymi wariantami terapii, które umożliwiłyby skuteczniejszą redukcję objawów występujących w przebiegu zespołu stresu pourazowego. MDMA nie jest jedyną substancją, której oddziaływania sprawdzane są w kontekście wzmacniania zachodzącego procesu terapeutycznego. Przykładem takiego postępowania mogą być badania, w czasie których pacjentom donosowo podawana była oksytocyna [42]. Niedawno przeprowadzono również badanie pilotażowe, podczas którego substancja ta służyła jako wspomaganie terapii opartej na przedłużonej ekspozycji [43].

Pomimo że dotychczasowe badania były przeprowadzane na zbyt małej próbie badanych, a część autorów podnosi również kwestię wpływu takich zmiennych jak płeć czy wiek pacjenta oraz rolę polimorfizmu genów receptora dla oksytocyny, które zdają się w dużej mierze wpływać na wywoływane u pacjenta efekty [44–45], to kontynuowanie tego typu badań pozwala mieć nadzieje na pojawienie się w przyszłości nowych opcji terapeutycznych znacznie poprawiających funkcjonowanie pacjentów z PTSD.

Rozważając rolę terapii wspomaganej MDMA w leczeniu zespołu stresu pourazowego należy przede wszystkim pamiętać, że nawet jeżeli leczenie to zostanie zatwierdzone, to nie będzie ono zarejestrowane do leczenia każdego przypadku tego zaburzenia. Ten rodzaj terapii ma z założenia pomagać osobom, które podczas trwania standardowych terapii nie są w stanie wystarczająco skutecznie skonfrontować się z odczuwanymi przez siebie emocjami i stanami związanymi z traumatycznymi wspomnieniami, także ze względu na problemy ze zbudowaniem wystarczająco silnej więzi terapeutycznej ze swoim terapeutą.

Ponadto, w początkowym okresie dostępności tej terapii, możliwość korzystania z niej przez kwalifikujących się do niej pacjentów może być ograniczona ze względu na zbyt małą liczbę odpowiednio przeszkolonych psychoterapeutów.

Inną kwestią, o której należy także pamiętać, jest perspektywa ograniczonej refundacji tego rodzaju leczenia. O ile wstępne symulacje kosztów i opłacalności terapii wspomaganej MDMA [46] wskazują na długoterminowe zmniejszenie nakładów pieniężnych, które płatnik musiałby ponosić w przeliczeniu na jednego pacjenta, to (jeżeli terapia ta nie byłaby refundowana, jak ma to miejsce w przypadku niedawno zarejestrowanej do leczenia depresji lekoopornej esketaminy) pokrycie kosztów tego leczenia mogłoby okazać się niemożliwe dla wielu zainteresowanych i spełniających odpowiednie kryteria pacjentów.

Podsumowanie

Metylenodioksymetaamfetamina charakteryzuje się wielokierunkowym działaniem wpływającym na kilka obszarów mózgu oraz na istotne z punktu widzenia lekarza psychiatry układy neuroprzekaźników. Przeprowadzone do tej pory próby kliniczne dotyczące użycia tej substancji w leczeniu PTSD przyniosły pozytywne wyniki terapeutyczne nie wiążące się jednocześnie z poważnymi, uciążliwymi dla uczestników działaniami niepożądanymi. Wśród badanych nie zaobserwowano także żadnych długoterminowych efektów ubocznych przeprowadzanej terapii oraz nie zgłoszono żadnego przypadku uzależnienia od tej substancji po zakończonym badaniu. Stosowanie metylenodioksymetaamfetaminy zdaje się nie wiązać ze stosunkowo wysoką szkodliwością osobistą i społeczną [47]. Mimo to jest ona substancją nielegalną. W badaniu dotyczącym szkodliwości dwudziestu szeroko stosowanych środków psychoaktywnych, MDMA zostało umieszczone na siedemnastej pozycji. W tej samej publikacji alkohol etylowy klasyfikował się na pierwszym miejscu, tytoń na szóstym, natomiast benzodiazepiny na dziesiątym [47]. Mimo, że nieodpowiedzialne korzystanie z każdego rodzaju używki może wiązać się z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi, przedstawione przez *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS) dane pozwalają spojrzeć na MDMA z zupełnie innej, nowej perspektywy.

Piśmiennictwo

1. Holland J. *Ecstasy: The complete guide: a comprehensive look at the risks and benefits of MDMA*. Inner Tradition/Bear Company, 2021.
2. Sessa B. *MDMA and PTSD treatment: PTSD: From novel pathophysiology to innovative treatments*. *Neurosci. Lett.* 2017, May 10; 649:176–180. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.07.004.
3. Nardou R, Lewis EM, Rothhaas R, Xu R, Yang A, Boyden E, Dölen G. *Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA*. *Nature* 2019, May; 569(7754): 116–120.
4. Valencia Garcia S, Fort P. *Nucleus Accumbens, a new sleep-regulating area through the integration of motivational stimuli*. *Acta Pharmacol. Sin.* 2018 Feb; 39(2):165–166.
5. Dumont GJ, Sweep FC, van der Steen R, Hermsen R, Donders AR, Touw DJ i wsp. *Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration*. *Soc. Neurosci.* 2009; 4(4): 359–366.
6. Quirk GJ, Mueller D. *Neural mechanisms of extinction learning and retrieval*. *Neuropsychopharmacol.* 2008 Jan; 33(1): 56–72.
7. Vizeli P, Liechti ME. *No influence of dopamine system gene variations on acute effects of MDMA*. *Front. Psychiatry* 2019, Oct 24; 10: 755. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00755.
8. Merz CJ, Hamacher-Dang TC, Stark R, Wolf OT, Hermann A. *Neural underpinnings of cortisol effects on fear extinction*. *Neuropsychopharmacol.* 2018 Jan; 43(2): 384–392.
9. Gamma A, Buck A, Berthold T, Liechti ME, Vollenweider FX. *3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [¹⁸F]MPPET in healthy humans*. *Neuropsychopharmacol.* 2000 Oct; 23(4): 388–395.

10. Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. *Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans*. *Neuron*. 2008 May 22; 58(4): 639–650.
11. Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B i wsp. *The effects of acutely administered 3,4-Methylenedioxyamphetamine on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level-dependent resting state functional connectivity*. *Version 2*. *Biol. Psychiatry* 2015, Oct 15; 78(8): 554–562.
12. Henigsberg N, Kalember P, Petrović ZK, Šečić A. *Neuroimaging research in posttraumatic stress disorder – focus on amygdala, hippocampus and prefrontal cortex*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2019 Mar 2; 90: 37–42.
13. Hysek CM, Schmid Y, Simmler LD, Domes G, Heinrichs M, Eisenegger C i wsp. *MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior*. *Soc. Cogn. Affect Neurosci.* 2014 Nov; 9(11):1645–1652.
14. Wardle MC, de Wit H. *MDMA alters emotional processing and facilitates positive social interaction*. *Psychopharmacol. (Berl)*. 2014 Oct; 231(21): 4219–4229.
15. https://s3-us-west-1.amazonaws.com/mapscontent/researcharchive/mdma/TreatmentManual_MDMAAssistedPsychotherapyVersion+8.1_22+Aug2017.pdf access 06.07.2020
16. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A i wsp. *Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials*. *Psychopharmacol. (Berl)*. 237(8): 2485–2497. Doi.10.1007/s00213-020-05548-2.
17. Baumann MH, Wang X, Rothman RB. *3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA) neurotoxicity in rats: a reappraisal of past and present findings*. *Psychopharmacol. (Berl)*. 2007 Jan; 189(4): 407–424.
18. Easton N, Marsden CA. *Ecstasy: are animal data consistent between species and can they translate to humans?* *J. Psychopharmacol.* 2006 Mar; 20(2):194–210.
19. Boxler MI, Liechti ME, Schmid Y, Kraemer T, Steuer AE. *First time view on human metabolome changes after a single intake of 3,4-methylenedioxyamphetamine in healthy placebo-controlled subjects*. *J. Proteome. Res.* 2017 Sep 1;16(9): 3310–3320.
20. Schiavone S, Jaquet V, Trabace L, Krause KH. *Severe life stress and oxidative stress in the brain: from animal models to human pathology*. *Antioxid Redox Signal.* 2013 Apr 20;18(12):1475–90. DOI: 10.1089/ars.2012.4720.
21. Verbaten MN. *Specific memory deficits in ecstasy users? The results of a meta-analysis*. *Hum. Psychopharmacol.* 2003 Jun; 18(4): 281–290.
22. Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JI, Gruber S, Kozin D, Pope HG Jr. *Residual neurocognitive features of long-term ecstasy users with minimal exposure to other drugs*. *Addiction* 2011 Apr;106(4): 777–786.
23. Hanson KL, Luciana M. *Neurocognitive function in users of MDMA: the importance of clinically significant patterns of use*. *Psychol Med.* 2004 Feb; 34(2): 229–246.
24. Jager G, de Win MM, Vervaeke HK, Schilt T, Kahn RS, van den Brink W i wsp. *Incidental use of ecstasy: no evidence for harmful effects on cognitive brain function in a prospective fMRI study*. *Psychopharmacol. (Berl)*. 2007 Aug; 193(3): 403–414.
25. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B i wsp. *Durability of improvement in posttraumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study*. *J. Psychopharmacol.* 2013 Jan; 27(1):2 8–39.

26. Boeri M, Sterk C, Bahora M, Elifson K. *Poly-drug use among ecstasy users: separate, synergistic, and indiscriminate patterns*. J. Drug Issues. 2008 Apr; 38(2): 517–541.
27. Sessa B, Higbed L, Nutt D. *A review of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy*. Front. Psychiatry 2019 Mar 20; 10: 138.
28. Jerome L, Schuster S, Yazar-Klosinski BB. *Can MDMA play a role in the treatment of substance abuse?* Curr. Drug Abuse Rev. 2013 Mar; 6(1): 54–62.
29. Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX. *Gender differences in the subjective effects of MDMA*. Psychopharmacol. (Berl). 2001 Mar 1; 154(2): 161–168.
30. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. *A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)*. J. Psychopharmacol. 2013 Jan; 27(1): 40–52.
31. Palamar JJ. *There's something about Molly: The underresearched yet popular powder form of ecstasy in the United States*. Subst. Abus. 2017 Jan-Mar; 38(1): 15–17.
32. Kraner JC, McCoy DJ, Evans MA, Evans LE, Sweeney BJ. *Fatalities caused by the MDMA-related drug paramethoxyamphetamine (PMA)*. J. Anal. Toxicol. 2001 Oct; 25(7): 645–648.
33. Danforth AL, Struble CM, Yazar-Klosinski B, Grob CS. *MDMA-assisted therapy: A new treatment model for social anxiety in autistic adults*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2016 Jan 4; 64: 237–249.
34. Cerretani D, Bello S, Cantatore S, Fiaschi AI, Montefrancesco G, Neri M i wsp. *Acute administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) induces oxidative stress, lipoperoxidation and TNF α -mediated apoptosis in rat liver*. Pharmacol. Res. 2011 Nov; 64(5): 517–527.
35. Liechti ME, Kunz I, Kupferschmidt H. *Acute medical problems due to Ecstasy use. Case-series of emergency department visits*. Swiss Med. Wkly. 2005 Oct 29; 135(43–44): 652–657.
36. Feduccia AA, Jerome L, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. *Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline*. Front. Psychiatry 2019; Sept. 12; 10: 650.
37. Papaseit E, Torrens M, Pérez-Mañá C, Muga R, Farré M. *Key interindividual determinants in MDMA pharmacodynamics*. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2018 Feb; 14(2): 183–195.
38. <https://s3-us-west1.amazonaws.com/mapscontent/pdfs/Research+Brochure+2019+web.pdf> access 06.07.2020
39. https://maps.org/news/media/8154-press-release-interim-analysis-shows-at-least-90-chance-of-statistically-significant-difference-in-ptsd-symptoms-after-mdma-assisted-psychotherapy?pk_campaign=2020-05-Newsletter-May-Web&pk_kwd=text-intro-pressrelease access 06.07.2020.
40. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04030169#contacts> access 06.07.2020
41. <https://maps.org/news/bulletin/articles/438-maps-bulletin-winter-2019-vol-29,-no-3/7930> access 06.07.2020
42. Giovanna G, Damiani S, Fusar-Poli L, Rocchetti M, Brondino N, de Cagna F i wsp. *Intranasal oxytocin as a potential therapeutic strategy in posttraumatic stress disorder: a systematic review*. Psychoneuroendocrinol. 2020 May; 115: 104605.
43. Flanagan JC, Sippel LM, Wahlquist A, Moran-Santa Maria MM, Back SE. *Augmenting prolonged exposure therapy for PTSD with intranasal oxytocin: A randomized, placebo-controlled pilot trial*. J. Psychiatr. Res. 2018 Mar; 98: 64–69.
44. Feng C, Lori A, Waldman ID, Binder EB, Haroon E, Rilling JK. *A common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism modulates intranasal oxytocin effects on the neural response to social cooperation in humans*. Genes Brain Behav. 2015 Sep; 14(7): 516–525.

45. Seeley SH, Chou YH, O'Connor MF. *Intranasal oxytocin and OXTR genotype effects on resting state functional connectivity: A systematic review*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018 Dec; 95: 17–32.
46. Marseille E, Kahn JG, Yazar-Klosinski B, Doblin R. *The cost-effectiveness of MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of chronic, treatment-resistant PTSD*. *PLoS One* 2020 Oct 14; 15(10): e0239997. DOI: 10.1371/journal.pone.0239997.
47. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. *Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis*. *Lancet* 2010; Nov 6; 376(9752): 1558–1565.

Adres: Gniewko Więckiewicz
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tarnowskich Górach
42-612 Tarnowskie Góry, ul. Pyskowicka 47-51
e-mail: gniewkowieckiewicz@gmail.com

Otrzymano: 16.10.2020
Zrecenzowano: 23.02.2021
Otrzymano po poprawie: 3.03.2021
Przyjęto do druku: 3.03.2021