

**MDMA** (3,4-methylendioxyamfetamin) je látka strukturně podobná **stimulantu** amfetaminu a **halucinogenu** meskalinu (Amoroso, 2015). Bývá ale řazena do vlastní skupiny látek – **empatogenů** neboli **entaktogenů** (Nichols & Oberlander, 1990) – kvůli svým **prosociálním účinkům**. Lidé, kterým je látka podána, popisují například pocity zvýšené sebejistoty, otevřenosti, extravertze, důvěry a empatie (Amoroso, 2015). Kvůli těmto účinkům bylo MDMA v 70. a 80. letech používáno v terapeutickém kontextu jako **katalyzátor psychoterapie** a v posledních dvou dekádech se znovu zkoumá v rámci MDMA-asistované psychoterapie PTSD.

Ukazuje se, že MDMA **tlumí** aktivitu **amygdaly**, „centra strachu“, a předpokládá se, že tím umožňuje vybavení traumatických vzpomínek bez pocitů zaplavení (Wagner et al., 2019). MDMA také zvyšuje hladiny **serotoninu a oxytocinu**, což zřejmě přispívá k jeho výše zmíněným prosociálním účinkům, a tedy i snazšímu navázání terapeutické aliance (Schmid et al., 2014).

Někteří autoři (zejm. Parrott, 2013) upozorňují na potenciální **rizika** spojená s užíváním MDMA, např. možný vznik **neuro-kognitivních poškození** (paměti a vyšších kognitivních funkcí), v klinických studiích se ale taková poškození neobjevují. Typickými **vedlejšími účinky** MDMA popsány i v rámci klinických studií je krátkodobá **úzkost, nevolnost** nebo **bolest hlavy** (Mithoefer et al., 2019).

### **Průběh standardizované MDMA asistované psychoterapie**

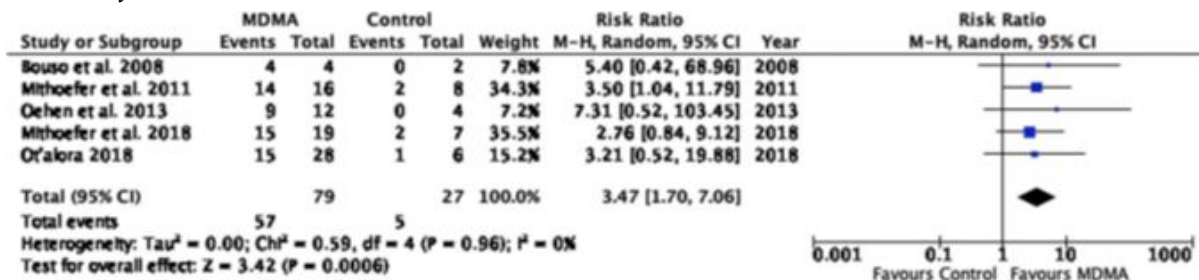
- Studie, které realizovala MAPS (Multidisciplinary Association of Psychedelic Studies), usilovaly o **jednotný léčebný formát** pomocí manualizované psychoterapie.
- Důraz je kladen na tzv. “setting”, tedy vhodné prostředí vč. psychické pohody pacientů, který má zvyšovat efektivitu, zabránit negativním vlivům drogy a vytvořit pocit bezpečí v pacientovi
- Terapie je většinou vedena **dvěma terapeuty** obou pohlaví (tedy muž a žena), avšak jsou i případy, kde pohlaví obou terapeutů bylo stejné. Jejich úloha je jako jakýsi průvodce zážitkem a také pro navození většího pocitu bezpečí.
- Terapie se ze zásady snaží být **nedirektivní**, často je kladen důraz na silné zaměření dovnitř a v některých případech mají pacienti **zakryté oči**, případně je také zážitek doprovázen hudbou
- Důležité je také přípravné **sezení bez MDMA** před samotným zážitkem, následované samotným MDMA sezením, a pak následných pár sezení, kde se zážitek **reflektuje**. Tento cyklus je opakován dvakrát (tj. celkem kolem 8 sezení). Po každém experimentálním sezení participanti výzkumu většinou přenocují na klinice, kde na ně celou noc dohlížel personál, aby bylo zamezeno nežádoucím jevům spojeným s účinkem MDMA.
- Dávka MDMA se pohybuje v řádech mezi **cca 80 do 140 mg** (závislé na váze) v případě plné dávky, někdy následující tzv. “booster” dávkou, tedy doporučováno jako polovina první dávky.
- Doba trvání samotného MDMA sezení reflektuje dobu účinnosti a nástupu efektu drogy, tedy standardně **mezi 6 a 8 hodinami**.

## Aktuální výzkum

### Bahji, Forsyth, Groll, & Hawken, 2020:

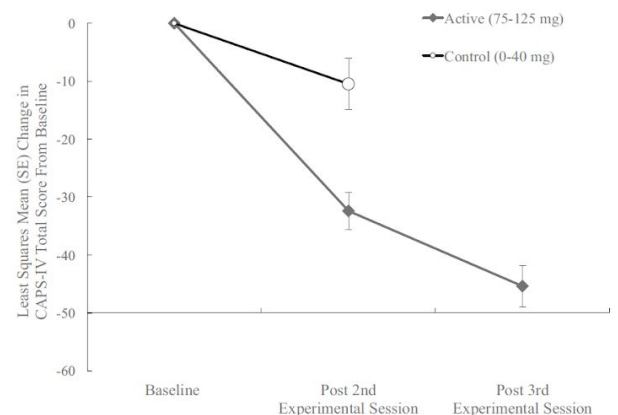
- meta-analýza 5 randomizovaných a kvazi-randomizovaných studií na celkem 106 účastnících (kontrola placebem nebo léky první volby)
  - RR pro léčebnou odpověď (RR = 3.47, 95% CI: 1.70, 7.06), remisi PTSD (RR = 2.63, 95% CI: 1.37, 5.02) a velikost účinku snížení symptomů PTSD (SMD=1.30, 95% CI: 0.66, 1.94) indikují, že MDMA-asistovaná psychoterapie je **potenciálně efektivní** léčba

### Forest plot of Risk Ratio of Responders to MDMA (versus control) using random-effects meta-analysis



### Mithoefer et al., 2019:

- souhrnná analýza 6 randomizovaných dvojitě-zaslepených studií na celkem 105 účastnících
  - signifikantně výraznější **snížení symptomů PTSD v experimentální skupině** oproti kontrolní, velikost účinku, Cohenovo  $d = 0,8$
  - + více účastnících v kontrolní skupině (54,2 %) dále nespĺňovalo kritéria diagnózy PTSD oproti kontrolní skupině (22,6 %)



### Amoroso & Workman, 2016:

- metaanalýza klinických (randomizovaných, dvojitě zaslepených) studií MDMA-asistované psychoterapie (n=37) a porovnání s výsledky meta-analýzy (Powers et al., 2010) týkající se účinnosti jiné, nejrozšířenější, psychoterapie pro PTSD, konkrétně PE – terapie prodlouženou expozicí (n=675), porovnávají velikosti účinku (kvůli své nezávislosti na velikosti vzorku)
  - kumulativní velikost účinku pro primární (tj. zaměřená pouze na symptomatologii PTSD) měřítka výsledků PE: Hedgesovo  $g = 1,08$ , kumulativní velikost účinku pro MDMA-AP: Hedgesovo  $g = 1,17$
  - pro sekundární (tj. zaměřené na symptomy obvykle přidružené k PTSD a kvalitu života) měřítka, PE: Hedgesovo  $g = 0,77$ ; MDMA-AP: Hedgesovo  $g = 0,87$
  - + experimentální mortalita vyšší u PE (27 %) než u MDMA-AP (12,7 %)

Table 1. Summary of effect sizes by treatment type.

Study	Hedges' $g$ primary outcome <sup>a</sup>	Hedges' $g$ secondary outcome <sup>b</sup>	Dropout rate % (SD)
PE	1.08	0.77	27.0 (10.8)
MDMA-AP	1.17	0.87	12.7 (5.6)

→ výsledky naznačují, že **MDMA-AP má srovnatelné výsledky léčby s PE**, obou byla velká kumulativní velikost účinku pro primární i sekundární měřítka, ve studiích nebyly zaznamenány žádné závažné vedlejší účinky, což indikuje **relativní bezpečnost** této terapie

- podle některých autorů (Feeny et al., 2003; Olatunji et al., 2009) PE neodpovídá potřebám některých pacientů vyžadujících méně „tuhý“ a „necitlivý“ přístup, MDMA-AP jako přístup zaměřený na pacienta může být vhodnou alternativou pro pacienty nereagující na PE, které je jinak mnohem dostupnější

## Post-traumatický růst

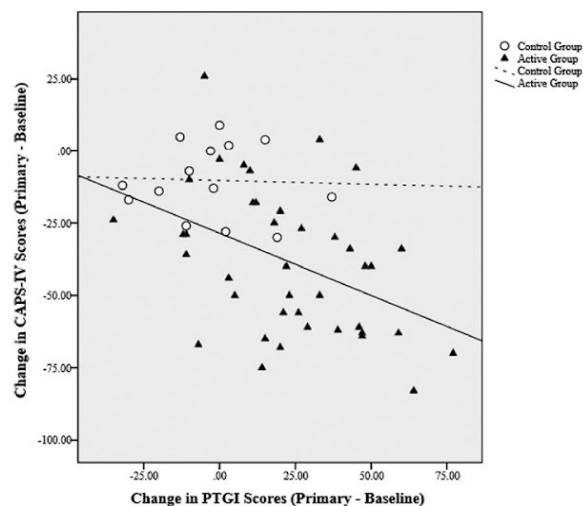
### Gorman et al., 2020:

- exploratorní sekundární analýza dat ze 3 klinických studií na celkově 60 particípantech
- post-traumatický růst: *po traumatu následující pozitivní změny ve vnímání sebe sama, interpersonálních vztazích a filosofii života*, obecně se v léčbě PTSD zkoumá málo

→ signifikantně nižší skóry pro PTSD a signifikantně vyšší skóry pro post-traumatický růst u experimentální skupiny

→ velikosti účinku: pro skór PTSD Hedgesovo  $g = 0.88$  (CI: -0.28, 1.5), pro skór post-traumatického růstu Hedgesovo  $g = 1.14$ , (CI: 0.49, 1.78)

- + negativní korelace skórů pro intenzitu PTSD a post-traumatický růst (možná je jedním z mechanismů remise PTSD)



## Fáze výzkumu a možnosti výcviku

Budoucí možnosti výcviku nabízí např. organizace **MAPS** (<https://maps.org/training> a <https://mspublicbenefit.com/training/>) a dle nich bude možné jistou formu výcviku podstoupit již v roce 2021, kdy se i očekává, že by mohla být dokončena třetí, finální, fáze klinických studií MDMA-asistované psychoterapie, a ta by se pak mohla stát uznanou léčbou.

Stále se však jedná o převážně terapii za účelem výzkumu, neboť MDMA zůstává nelegální substancí ve většině států. V USA ale již nyní existují výcviky v psychedeliky-asistovaných psychoterapiích (<https://psychedelic.support/resources/training-psychedelic-therapist/>), které podstoupili i někteří čeští terapeuti a výzkumníci, např. z organizace Česká Psychedelická Společnost.

## Limity studií

- Žádná ze studií MDMA-asistované psychoterapie nejde zaslepit dokonale, napříč studiemi jsou jak particípanti, tak výzkumníci a psychoterapeuté z velké části schopni určit, zda je participant v kontrolní nebo experimentální skupině, ve výzkumech tedy může hrát svou roli **efekt očekávání**.
- Stále relativně **malé vzorky** v jednotlivých studiích i meta-analýzách, **chybí** dlouhodobější **follow-upy** (včetně těch zabývajících se potenciálními neuro-kognitivními poškozeními). Meta-analýzy a souhrnné analýzy vychází většinou ze stejných jednotlivých studií.
- Většina studií je zaštitěna pouze **jednou organizací**, MAPS ([maps.org](https://maps.org)), chybí výzkumy od dalších autorů. Přesto je i v rámci těchto výzkumů **vysoká variabilita** (např. ve velikosti

dávky, počtu sezení s MDMA, zda je v kontrolní skupině podáván lék první volby, placebo, nebo nižší dávka MDMA ad.).

- Výzkumy vychází z **kulturně a etnicky homogenního prostředí** (dominantně na euroamerických běloších), jejich výsledky **nelze generalizovat** mimo tento kontext.

---

## zdroje

- Amoroso, T. (2015). The Psychopharmacology of  $\pm$ 3,4-Methylenedioxyamphetamine and its Role in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder [Online]. *Journal Of Psychoactive Drugs*, 47(5), 337-344. <https://doi.org/10.1080/02791072.2015.1094156>
- Amoroso, T., & Workman, M. (2016). *Treating posttraumatic stress disorder with MDMA-assisted psychotherapy: A preliminary meta-analysis and comparison to prolonged exposure therapy*. *Journal of Psychopharmacology*, 30(7), 595–600.
- Bahji, A., Forsyth, A., Groll, D., & Hawken, E. R. (2020). Efficacy of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis [Online]. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, 96. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109735>
- Feeny NC, Hembree EA and Zoellner LA (2004) Myths regarding expo-sure therapy for PTSD. *Cogn Behav Pract* 10: 85–90.
- Gorman, I., Belsler, A. B., Jerome, L., Hennigan, C., Shechet, B., Hamilton, S., et al. (2020). Posttraumatic Growth After MDMA - Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder [Online]. *Journal Of Traumatic Stress*, 33(2), 161-170. <https://doi.org/10.1002/jts.22479>
- Mithoefer, M. C., Feduccia, A. A., Jerome, L., Mithoefer, A., Wagner, M., Walsh, Z., et al. (2019). 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 [Online]. *Psychopharmacology*, 236(9), 2735-2745. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05249-5>
- Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, et al. (2011) The safety and efficacy of  $\pm$ 3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psycho-therapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psycho-pharmacol* 25: 439–452.
- Nichols, D. E., & Oberlender, R. (1990). Structure-activity relationships of MDMA and related compounds: A new class of psychoactive drugs?. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 600(1), 613–23. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb16914.x.
- Oehen P, Traber R, Widmer V, et al. (2013) A randomized, controlled pilot study of MDMA ( $\pm$ 3,4-methylenedioxyamphetamine)- assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic post-trau- matic stress disorder (PTSD). *J Psychopharmacol* 27: 40–52.
- Olatunji BO, Deacon BJ and Abramowitz JS (2009) The cruelest cure? Ethical issues in the implementation of exposure-based treatments. *Cogn Behav Pract* 16: 172–180.
- Parrott, A. C. (2013). Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research [Online]. *Human Psychopharmacology: Clinical And Experimental*, 28(4), 289-307. <https://doi.org/10.1002/hup.2318>
- Powers MB, Halpern JM, Ferenschak MP, et al. (2010) A meta- analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev* 30: 635–641.
- Sessa, B., Higbed, L., & Nutt, D. (2019). A review of 3, 4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 138.
- Schmid, Y., Hysek, C. M., Simmler, L. D., Crockett, M. J., Quednow, B. B., & Liechti, M. E. (2014). Differential effects of MDMA and methylphenidate on social cognition [Online]. *Journal Of Psychopharmacology*, 28(9), 847-856. <https://doi.org/10.1177/0269881114542454>
- Wagner, A. C., Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., & Monson, C. M. (2019). Combining Cognitive-Behavioral Conjoint Therapy for PTSD with 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA): A Case Example [Online]. *Journal Of Psychoactive Drugs*, 51(2), 166-173. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1589028>