

AGNIESZKA BYSIEK

orcid 0000-0003-2308-3796
e-mail: bysiek@if-pan.krakow.pl

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii, Zakład Farmakologii,
Zespół II, Smętna 12, 31-343 Kraków

Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Department of Pharmacology,
Unit II, Smętna 12, 31-343 Kraków

Stare substancje, nowe terapie czyli MDMA w terapii zaburzeń psychicznych

Old substances, new therapies or MDMA in therapy of mental disorders

https://doi.org/10.36921/kos.2024_2998

Abstrakt

3,4-metylenodioksymetamfetamina (MDMA) to psychostymulant po raz pierwszy zsyntetyzowany w 1912 roku w Niemczech, który na ponad pół wieku został zapomniany. W drugiej połowie lat 70. XX wieku dzięki swoim właściwościom empatogennym i przeciwłękowym został na nowo odkryty jako środek wspomagający psychoterapię, zwłaszcza u pacjentów wymagających leczenia problemów o podłożu lękowym oraz w następstwie traumatycznych wydarzeń. Jej pozytywne działanie oraz brak negatywnych efektów ubocznych sprawiły, że nawet po delegalizacji w 1985, spowodowanej rekreacyjnym nadużywaniem MDMA, była ona wciąż używana nielegalnie przez psychiatrów. Obecnie naukowcy w wielu krajach prowadzą zarówno badania

podstawowe na zwierzętach, jak i testy kliniczne mające potwierdzić pozytywne działanie MDMA jako wspomaganie zwłaszcza w terapiach zespołu stresu pourazowego (ang. Post Traumatic Stress Disorder, PTSD) oraz jej niewielkie efekty uboczne. Jak dotąd, jedynie w Australii od 2023 roku MDMA jest substancją mogącą być legalnie wykorzystaną przez psychoterapeutów we wsparciu terapii ciężkich przypadków PTSD.

Słowa kluczowe: MDMA, PTSD, empatogeny

Abstract

3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) is a psychostimulant, which was synthesized for the first time in 1912 in Germany and later forgotten until the 1970s. Then, due to its empathogenic and anti-anxiety qualities, it was rediscovered as a psychotherapy adjunct, especially for patients requiring treatment for anxiety disorders and suffering after traumatic events. MDMA's positive effects and lack of the negative side effects explains why its use persisted in psychiatric "underground" even after delegalization in 1985, caused by overuse for recreational purposes. Nowadays scientists in many countries conduct basic research, as well as clinical trials to confirm its positive effect as an adjunct therapy especially for Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) and its relatively small side effects. Until now MDMA has been legalized only in Australia in 2023 for use in psychotherapy of patients suffering from severe PTSD.

Key words: MDMA, PTSD, empathogens

WSTĘP

3,4-metylenodioksymetamfetamina, w skrócie MDMA, a w szerszych kręgach znana pod nazwą ekstazy (w postaci tabletki) to półsyntetyczny psychostymulant. Została po raz pierwszy zsyntetyzowana i opatentowana w roku 1912 w niemieckim zakładzie farmaceutycznym Merck KGaA przez chemika Antona Köllischa. Firma Merck chcąc ominąć patent Bayer na hydrastyninę (lek zmniejszający krwawienia) syntetyzowała wówczas wiele związków o analogicznej budowie. MDMA była więc jedną z wielu zsyntetyzowanych w tym okresie przez Merck substancji, ale nie zwrócono na nią wówczas większej uwagi (Freudenmann i współaut. 2006, Bernschneider-Reif i współaut. 2006). W latach 60. i 70. XX wieku MDMA była stosowana przez wielu psychoterapeutów. Ze względu na swoje empatogenne, euforyczne oraz psychodeliczne działanie MDMA stała się bardzo często używanym narkotykiem rekreacyjnym, zwłaszcza po delegalizacji w 1970 roku MDA (3,4-metylenodioksyamfetaminy) (Hall i Henry 2006). Z tego względu, w 1985 roku, pomimo dużego sprzeciwu psychiatrów i psychoterapeutów, rząd Stanów Zjednoczo-

nych Ameryki wpisał MDMA na listę nielegalnych substancji psychotropowych do grupy I-P (substancje całkowicie zakazane, niemające zastosowania w medycynie, mogące być użyte jedynie w ramach badań naukowych). Wzorem Stanów Zjednoczonych, do 1988 większość państw również wpisała MDMA na analogiczne listy zakazanych substancji psychotropowych. Od tego czasu psychoterapie z użyciem MDMA zeszły do podziemia. Współcześnie coraz więcej badań naukowych skupia się na użyciu MDMA w leczeniu różnych zaburzeń natury psychicznej. W lipcu 2023 roku rząd Australii zalegalizował MDMA i psylocybinę do leczenia depresji lekoopornej oraz zespołu stresu pourazowego (ang. Post Traumatic Stress Disorder, PTSD), co stanowi legalny precedens użycia tego typu substancji w psychoterapii.

DZIAŁANIE I WŁAŚCIWOŚCI MDMA

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują, że MDMA działa przede wszystkim na szlaki serotonergiczne i dopaminergiczne (Green i współaut. 2003). Jej działanie pośrednie i bezpośrednie na transporter serotoniny (5-HT) (SERT) i transporter dopaminy (DA)

(DAT) (Verrico i współaut. 2007), powoduje wpływ 5-HT (Green i współaut. 2003, Moratalla i współaut. 2017) oraz DA z pęcherzyków presynaptycznych w jądrze ogoniastym i skorupie (ang. Caudate-Putamen, CPu) i korze przedczołowej (ang. Prefrontal Cortex, PFC) (Baumann i współaut. 2007, Costa i Gołembiewska 2022). Po wejściu do komórki poprzez transport wewnątrzkomórkowy lub dyfuzję, MDMA hamuje pęcherzykowy transporter monoamin 2 (VMAT-2) i powoduje wzrost cytoplazmatycznego stężenia DA i 5-HT (Sulzer i współaut. 2005). Efekt ten potęguje hamowanie monoaminooksydazy typu B (MAO-B) zlokalizowanej w zewnętrznej błonie mitochondriów neuronów serotonergicznych (Leonardi i Azmitia 1994). Wykazano, że MDMA wywołuje długotrwałe efekty neurotoksyczne. Uważa się, że MDMA i jej metabolity przyczyniają się do tworzenia reaktywnych form tlenu (ang. Reactive Oxygen Species, ROS) i powodują selektywne uszkodzenie neuronów 5-HT u szczurów (De La Torre Farre 2004, Sprague i Nichols 2005). Podobnie, uszkodzenia układu serotonergicznego zaobserwowano także u naczelnych innych niż ludzie oraz w mózgu człowieka (Green i współaut. 2003, Ricaurte i współaut. 1988).

Głównymi efektami działania MDMA u ludzi są otwartość, euforia, empatia, zwiększona pewność siebie, towarzyskość, poczucie ułatwionej komunikacji międzyludzkiej, intensyfikacja odbioru bodźców zewnętrznych, zwłaszcza muzyki i ruchu (Meyer 2013). Dzięki tym właściwościom MDMA jest bardzo popularnym i rozpowszechnionym narkotykiem rozrywkowym używanym w trakcie spotkań towarzyskich w klubach i w domach. Jednak pomimo tych „pozytywnych” efektów aż do 25% użytkowników MDMA donosi o wystąpieniu u nich co najmniej jednego z wielu efektów ubocznych (Davison i Parrott 1997, Green i współaut. 2003). Efekty uboczne mogą występować zarówno po jednorazowym jak i wielokrotnym przyjęciu MDMA. Wśród ostrych efektów ubocznych po zażyciu MDMA można wymienić: obniżenie apetytu, bruksizm, trudności z koncentracją, suchość w ustach, bóle głowy, nudności i hipertermia (Moratalla i współaut. 2017, Costa

i współaut. 2020). Długofalowymi efektami ubocznymi występującymi po przyjęciu MDMA są niepokój, deficyty poznawcze (tj. zaburzenia uczenia werbalnego, uwagi oraz pamięci roboczej), obniżenie nastroju, zmniejszenie ilości kalcytriolu w osoczu, zmniejszenie ilości metabolitów DA w płynie mózgowo-rdzeniowym, zmniejszenie gęstości SERT (nie wiadomo czy zmiany te są odwracalne) w płacie ciemieniowym, płacie skroniowym i płacie potylicznym, przednim i tylnym zakręcie obręczy kory mózgowej, wzgórzu oraz hipokampie (Moratalla i współaut. 2017, Aguilar i współaut. 2020, Costa i współaut. 2020).

PIERWSZE TERAPIE MDMA I ICH „OJCOWIE”

Alexander Theodor ‘Sasha’ Shulgin
i Claudio Naranjo

W latach 60. XX wieku jednym z pierwszych terapeutów używających pochodnych amfetaminy jako środka pomocniczego w terapii był chilijski psychoterapeuta Claudio Naranjo (Naranjo 1973, Naranjo i współaut. 1967). Początkowo używał w swoich terapiach metabolitu MDMA - 3,4-metylenodioksyamfetaminy (MDA), jednak w 1962 roku nawiązał współpracę z amerykańskim chemikiem Alexandrem T. Shulginem zainteresowanym psychodelikami (Naranjo 2001). Naranjo i Shulgin poszukiwali różnych „substancji psychoterapeutycznych” (Shulgin i współaut. 1967, 1969), co zaowocowało zsyntetyzowaniem przez Shulgina ponad 200 różnych związków psychoaktywnych, w tym opracowanie nowej metody syntezy MDMA (Naranjo 1973, Shulgin i współaut. 1967). Naranjo w latach 1965–1966 przeprowadzał w nadzorowanym przez siebie chilijskim ośrodku badawczym serię eksperymentów z użyciem różnych zsyntetyzowanych wraz z Shulginem związków (Shulgin i współaut. 1967). W roku 1973 Naranjo opublikował książkę na temat terapii z użyciem środków psychoaktywnych pt. *The Healing Journey*. Naranjo najchętniej używał MDMA w terapiach grupowych podczas weekendowych warsztatów z grupami 12–16-

osobowymi. Najpierw przeprowadzał indywidualne rozmowy z każdym uczestnikiem, następnie odbywała się sesja grupowa, w trakcie której przedstawiano zasady obowiązujące po spożyciu MDMA i każdy z uczestników opowiadał o sobie, swoich emocjach, relacjach i oczekiwaniach względem terapii. W trakcie sesji psychodelicznej po „zglebieniu własnej osoby” uczestnicy mogli wchodzić w interakcje między sobą (bez kontaktów seksualnych). Następnego dnia uczestnicy opowiadali o swoich przeżyciach i wymieniali się opiniami, natomiast Naranjo dokonywał jedynie niezbędnych interwencji terapeutycznych (Naranjo 1989).

Leo Zeff

Amerykański psycholog i psychoterapeuta Leo Zeff prowadził w latach 60. XX wieku psychoterapię z użyciem LSD (dietyloamid kwasu lizergowego) i MDA. Gdy w 1966 roku zdelegalizowano LSD, postanowił kontynuować swoją pracę w psychoterapeutycznym „podziemiu”. Ze względu na swoją znaczącą rolę wśród psychoterapeutów oraz stworzenie i dzielenie się licznymi, użytecznymi procedurami terapii psychodelicznej otrzymał on przydomek „Sekretny Wódz” (Stolaroff 2004). W połowie lat 70. Leo Zeff zetknął się z coraz liczniejszymi doniesieniami o toksyczności MDA prowadzącej do powikłań medycznych, a nawet zgonów (Naranjo 1973). W 1977 roku Shulgin zapoznał go z MDMA, które było mniej toksycznym zamiennikiem (Benzenhöfer i Passie 2010). Zeff szybko zaczął używać MDMA w swoich terapiach. W ciągu następnych 12 lat podał ją około czterem tysiącom pacjentów i przeszkolił w jej stosowaniu w procesie terapii ponad stu pięćdziesięciu terapeutów (Stolaroff 2004). Podczas weekendowych grupowych terapii prowadzonych przez Zeffa uczestnicy po opowiedzeniu w grupie o sobie, wysłuchaniu i zaakceptowaniu reguł terapii, przyjmowali MDMA i leżeli na swoich miejscach z zasłoniętymi oczami słuchając muzyki, a także unikali rozmów i innych interakcji z pozostałymi uczestnikami oraz terapeutami. Po sesji uczestnicy jedli wspólnie wieczorny posiłek a następnego

dnia w kręgu dzielili się swoimi doświadczeniami (Stolaroff 2004).

Ann Shulgin

Żona chemika Aleksandra T. Shulgina zaczęła prowadzić terapię za pomocą MDMA około 1980 roku. Z powodu braku formalnego wykształcenia początkowo prowadziła sesję z MDMA wyłącznie dla swoich przyjaciół. Z czasem zaczęła pracować z licencjonowanym psychoterapeutą, który wysyłał do niej swoich pacjentów mających za sobą co najmniej pół roku terapii. Pierwotnie Ann Shulgin przyjmowała MDMA razem z uczestnikami terapii, jednak zorientowała się, że przynosi to efekty przeciwne do zamierzonych (Shulgin i Shulgin 2005). Ważnym aspektem jej metody terapeutycznej było budowanie relacji z terapeutą, opartej na trosce i zaufaniu. W sesji terapeutycznej pierwsza dawka MDMA wynosiła 125 mg, a czasem po 90 minutach pacjent otrzymywał kolejną dawkę w wysokości 40 mg (Shulgin 1995). Aspektem, na który Ann Shulgin zwracała największą uwagę, był archetyp cienia (zgodnie z 12 archetypami według Carla Gustava Junga). W sesjach Ann Shulgin przed przyjęciem MDMA pacjenci byli wcześniej przygotowywani na to, że mogą w czasie sesji napotkać aspekty „ciemniejszej strony siebie”. Temat ten był z nimi szeroko omawiany w odniesieniu do ich spraw, zarówno przeszłych jak i bieżących. W jej terapii psychodelicznej chodziło o poznanie swojego cienia bez strachu i zaakceptowanie jego pozytywnych aspektów (Shulgin i Shulgin 1995). Pomimo krótkiego, bo zaledwie kilkuletniego, okresu wykonywania pracy terapeutycznej, Shulgin wywarła duży wpływ w świecie terapii psychodelicznej, pisząc jeden z pierwszych poradników terapeutycznego stosowania MDMA (Shulgin 1995) oraz opisując zarówno sukcesy swoich terapii, jak i przypadki, w których MDMA nie pomogła (Shulgin i Shulgin 2005).

George Greer i Requa Tolbert

Psychiatra George Greer interesował się terapią z użyciem psychodelików od czasów

studenckich. W 1980, rok po otwarciu swojej prywatnej praktyki w San Francisco dowiedział się o „podziemnych” psychoterapiach z MDMA prowadzonych przez Leo Zeffa i zaczął uczestniczyć w jego sesjach treningowych (Passie 2018). Wnikliwie studiując przepisy zdał sobie sprawę, że prawo nie zabrania lekarzom stosować MDMA w celach terapeutycznych jeśli substancja została zsyntetyzowana we własnym zakresie, a pacjenci złożą wcześniej świadomą zgodę przyjęcia substancji psychoaktywnych (Greer 2001). Wraz ze swoją żoną Requą Tolbert, będącą dyplomowaną pielęgniarką psychiatryczną, przeprowadził w latach 1980–1985 psychoterapie zarówno indywidualne jak i grupowe z użyciem MDMA dla ponad 80 pacjentów (Passie 2018). W obu przypadkach terapii, podobnie jak u Zeffa, pacjenci po przyjęciu MDMA leżeli z opaskami na oczach słuchając muzyki. Jednak Greer i Tolbert, w przeciwieństwie do do innych psycho-terapeutów, łączyli terapię ze sferą religijną, sugerując przed przyjęciem 75–150 mg MDMA krótką modlitwę w celu nabrania odpowiedniego nastawienia (Greer i Tolbert 1986). Gdy w 1982 Greer dowiedział się o coraz liczniejszych przypadkach rekreacyjnego korzystania z MDMA, zwłaszcza w czasie imprez w Nowym Jorku, zdał sobie sprawę, że wkrótce substancja ta zostanie zdelegalizowana (Greer 2001). Postanowił więc po spisaniu swoich badań z użyciem MDMA nie publikować ich, a jedynie udostępniać wyłącznie zainteresowanym psycho-terapeutom, aby w ten sposób ograniczyć promowanie rekreacyjnego zażywania tej substancji (Greer i Tolbert 1986). Greer nigdy nie przestał interesować się użyciem psychodelików w terapii; w 1993 współzałożył Heffter Research Institute, który zrzesza naukowców i promuje badania nad klasycznymi psychodelikami i halucynogenami.

EMDL i MAPS

W 1984 r., w obliczu planów delegalizacji MDMA, grupa lekarzy, badaczy i prawników, wyrażając swój sprzeciw zrzeszyła się w formalną organizację The Earth Metabolic Desi-

gn Laboratories Inc. (EMDL). Na czele EMDL stali Rick Doblin, Alise Agar oraz Deborah Harlow, a w radzie nadzorczej byli między innymi George Greer, Alexander i Ann Shulgin oraz Leo Zeff. Organizacja miała na celu zebranie środków na rozprawy sądowe oraz sześć badań nad wpływem MDMA na ludzi (szlaki metaboliczne, wpływ na zdrowie psychiczne) oraz zwierzęta (toksykologia). Pomimo odegrania kluczowej roli w przygotowaniu rozpraw sądowych oraz promowaniu psychoterapii z MDMA, w 1986 roku EMDL rozpadło się. Niedługo później w tym samym roku Rick Doblin założył organizację The Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS), która funkcjonuje do dziś i zajmuje się zbieraniem funduszy na prowadzenie badań klinicznych dotyczących między innymi MDMA, LSD, psylocybiny oraz medycznych kanabinoidów i ich wpływie na psychikę człowieka (Emerson i współaut. 2014).

BADANIA I TERAPIE MDMA WSPÓŁCZEŚNIE

Zgodnie z przewidywaniami Georga Greera i innych psycho-terapeutów, z racji nadużyć MDMA w celach rozrywkowych, pomimo protestów i sprzeciwów wielu psycho-terapeutów, w 1985 roku MDMA została zdelegalizowana przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA) i umieszczona w grupie I-P wykazu substancji psychotropowych (substancje o braku zastosowań medycznych i o dużym potencjale nadużywania, które są wyłączone z obrotu farmaceutycznego i mogą być używane jedynie w celu prowadzenia badań naukowych).

Znacznie później, bo dopiero w 1992 roku FDA dopuściła pierwsze współczesne badanie naukowe z użyciem MDMA na Uniwersytecie Kalifornijskim w Los Angeles. Badanie to jednak zostało przeprowadzone nie w kontekście psychoterapii a jej ogólnego wpływu na zdrowych uczestników eksperymentu (Grob i współaut. 1995). Współcześnie większość badań na ludziach z użyciem psychoterapii wspomaganej MDMA prowadzona jest w kontekście

leczenia zespołu stresu pourazowego (ang. Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD). Jedno z pierwszych badań na ten temat rozpoczął Bouso w 2002 roku, jednak z powodów politycznych i technicznych nie zostało ono w pełni ukończone (Bouso i współaut. 2008). Drugim znaczącym badaniem było wykonywane w latach 2004–2009 przez Michaela Mithoefera w jego prywatnym gabinecie długofalowe badanie wpływu psychoterapii wspomaganej MDMA na pacjentów z PTSD (Mithoefer i współaut. 2013). Mithoefer wykazał znaczną poprawę stanu psychicznego pacjentów przyjmujących MDMA oraz, co bardzo ważne, nie zauważono żadnych negatywnych efektów substancji (Mithoefer i współaut. 2013). Podobne badania w drugiej fazie klinicznej sfinansowało MAPS w Szwajcarii, USA, Kanadzie oraz Izraelu. Poza badaniami w Szwajcarii (mała liczebność pacjentów), wszędzie badania zakończyły się zachęcającymi wynikami. Po przedstawieniu wyników FDA, MAPS przygotowało propozycję projektów trzeciej fazy badań klinicznych. Zaowocowało to rozpoczęciem w listopadzie 2018 roku badań z użyciem MDMA u osób z PTSD w USA, Kanadzie oraz Izraelu. Aby rozszerzyć zasięg badań, w 2018 roku MAPS stworzył dwie instytucje pomocnicze działające na terenie Europy i współpracujące z Europejską Agencją Leków (ang. European Medicines Agency, EMA). Obecnie, w Ameryce Północnej, Europie oraz Izraelu prowadzone są badania kliniczne z użyciem MDMA w terapii PTSD, ale również w zaburzeniach lękowych oraz fobiach społecznych u ludzi w spektrum autyzmu (Aday i współaut. 2023, Wolfson i współaut. 2020, Kaur i współaut. 2023). Obecnie w Szwajcarii ośmiu psychiatrów posiada zezwolenie na „humanitarne stosowanie” MDMA w leczeniu ciężkich przypadków (dla każdego przypadku psychiatra musi dostać oficjalne zezwolenie). W lipcu 2023 rząd australijski zatwierdził legalne użycie MDMA w leczeniu PTSD na terenie całego kraju, co daje precedens dla innych państw do zalegalizowania terapii z tą substancją.

Badania nad wykorzystaniem MDMA w terapii różnych schorzeń psychicznych mają długą

historię. Jednakże z powodu dawnych kontrowersji polityczno-społecznych dopiero wspólnie doceniono farmakologiczny potencjał MDMA. Dzięki nowoczesnym technikom badawczym i testom klinicznym zatwierdzono, jak dotąd, nieliczne legalne terapie z jej udziałem.

BIBLIOGRAFIA

- Aday J. S., Barnett B. S., Grossman D., Murnane K. S., Nichols C. D. i współaut., 2023. *Psychedelic commercialization: A wide-spanning overview of the emerging psychedelic industry*. *Psychedelic Med.*, 1(3), 150–165.
- Aguilar M. A., García-Pardo M. P., Parrott A. C., 2020. *Of mice and men on MDMA: A translational comparison of the neuropsychobiological effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')*. *Brain Res.* 1727, 146556.
- Baumann M. H., Clark R. D., Budzynski A. G., Partilla J. S., Blough B. E. i współaut., 2005. *N-substituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy')*. *Neuropsychopharmacology* 30(3), 550–560.
- Benzenhöfer U., Passie T., 2010. *Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin*. *Addiction* 105(8), 1355–1361.
- Bernschneider-Reif S., Öxler F., Freudenmann R. W., 2006. *The origin of MDMA ('ecstasy')—separating the facts from the myth*. *Die Pharmazie-An Inter. J. Pharmac. Sci.* 61(11), 966–972.
- Bouso J. C., Doblin R., Farré M., Alcázar M. Á., Gómez-Jarbo G., 2008. *MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder*. *J. Psychoactive Drugs* 40(3), 225–236.
- Costa G., Gołembiowska K., 2022. *Neurotoxicity of MDMA: Main effects and mechanisms*. *Exper. Neurol.* 347, 113894.
- Costa G., De Luca M. A., Piras G., Marongiu J., Fattore L. i współaut., 2020. *Neuronal and peripheral damages induced by synthetic*

- psychoactive substances: An update of recent findings from human and animal studies*. Neural Regeneration Research 15(5), 802.
- Davison D., Parrott A. C., 1997. *Ecstasy (MDMA) in recreational users: self-reported psychological and physiological effects*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental 12(3), 221–226.
- De La Torre R., Farré M., 2004. *Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): the limitations of scaling from animals to humans*. Trends in Pharmacol. Sci. 25(10), 505–508.
- Emerson A., Ponté L., Jerome L., Doblin R., 2014. *History and future of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS)*. J.Psychoactive Drugs 46(1), 27–36.
- Freudenmann R. W., Öxler F., Bernschneider-Reif S., 2006. *The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents*. Addiction 101(9), 1241–1245.
- Green A. R., Mehan A. O., Elliott J. M., O’Shea E., Colado M. I., 2003. *The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”)*. Pharmacol. Rev. 55(3), 463–508.
- Passie T., 2018. *The early use of MDMA (‘Ecstasy’) in psychotherapy (1977–1985)*. Drug Science, Policy and Law Vol. 4
- Greer G., 2001. *Clinical experience with MDMA-assisted psychotherapy*. MDMA: The Complete Guide, 222–247.
- Greer G., Tolbert R., 1986. *Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting*. J. Psychoactive Drugs 18(4), 319–327.
- Grob C. S., Poland R. E., Chang L., Ernst T., 1995. *Psychobiologic effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations*. Behav. Brain Res. 73(1–2), 103–107.
- Hall A. P., Henry J. A., 2006. *Acute toxic effects of ‘Ecstasy’(MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management*. BJA: Brit. J. Anaesth. 96(6), 678–685.
- Kaur H., Karabulut S., Gauld J. W., Fagot S. A., Holloway K. N., Shaw H. E., Fantegrossi W. E., 2023. *Balancing Therapeutic Efficacy and Safety of MDMA and Novel MDXX Analogues as Novel Treatments for Autism Spectrum Disorder*. Psychedelic Med. 1(3), 166–185.
- Leonardi E. T. K., Azmitia E. C., 1994. *MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B: comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac)*. Neuropsychopharmacology 10 (4), 231–238.
- Meyer J. S., 2013. *3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives*. Substance Abuse and Rehabilitation, 83–99.
- Mithoefer M. C., Wagner M. T., Mithoefer A. T., Jerome L., Martin S. F. i wspóla., 2013. *Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study*. J.Psychopharmacol. 27(1), 28–39.
- Moratalla R., Khairnar A., Simola N., Granado N., García-Montes J. R. i wspóla., 2017. *Amphetamine-related drugs neurotoxicity in humans and in experimental animals: Main mechanisms*. Prog.Neurobiol. 155, 149–170.
- Naranjo C., 2001. *Experience with the interpersonal psychedelics*. Ecstasy: The complete guide, 208–221.
- Naranjo C., 1989. *MDMA in group therapy*. Ecstasy: The MDMA Story. Berkeley, CA: Ronin, 107–111.
- Naranjo C., 1973. *Present-centeredness in Gestalt therapy*. The nature of human consciousness, 47–69.
- Naranjo C., 1967. *Psychotropic properties of the harmala alkaloids*. Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs 1645, 385–391.
- Naranjo, C., Shulgin, A. T., Sargent, T., 1967. *Evaluation of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) as an adjunct to psychotherapy*. Medicina et pharmacologia experimentalis. International journal of experimental medicine. 17(4), 359–364.

- Naranjo C., 2013. *The Healing Journey (2nd Edition): Pioneering Approaches to Psychedelic Therapy*. Multidisciplinary Association for Psychedelic, Sarasota.
- Ricaurte G. A., Forno L. S., Wilson M. A., De Lanney L. E., Irwin I. i współaut., 1988. (+/-)3, 4-methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. *Jama* 260(1), 51–55.
- Shulgin A., 1995. *The new psychotherapy: MDMA and the shadow*. *Eleusis* 3, 3-11.
- Shulgin A. T., Sargent T., Naranjo C., 1969. *Structure–activity relationships of one-ring psychotomimetics*. *Nature* 221(5180), 537–541.
- Shulgin A. T., Sargent T., Naranjo C., 1967. *The chemistry and psychopharmacology of nutmeg and of several related phenylisopropylamines*. *Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs* 4, 202–214.
- Shulgin A.T., Shulgin A., 1995. *Chemophilia*. In: *Brown DJ, McClen Novick R (eds). Voices from the Edge*, Freedom, CA: The Crossing Press, pp. 124–146.
- Shulgin A. T., Shulgin A., 2005. *Frontiers of pharmacology: Chemistry and consciousness*. Higher wisdom: eminent elders explore the continuing impact of psychedelics, 69–88.
- Sprague J. E., Nichols D. E., 2005. *Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): beyond metabolism*. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26(2), 59–60.
- Stolaroff M., 2004. *The Secret Chief Revealed*. Multidisciplinary Association for Psychedelic, Sarasota.
- Sulzer D., Sonders M. S., Poulsen N. W., Galli A., 2005. *Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review*. *Prog. Neurobiol.* 75(6), 406–433.
- Verrico C. D., Miller G. M., Madras B. K., 2007. *MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment*. *Psychopharmacology* 189, 489–503.
- Wolfson P. E., Andries J., Feduccia A. A., Jerome L., Wang J. B. i współaut., 2020. *MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study*. *Sci. Rep.* 10(1), 20442.